



T.C.

**TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**SUBAKUT TİROİDİT HASTALIĞINDA MIR375 VE
MIR451A
GENLERİNİN İFADE DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Hazırlayan

Mustafa Koçak

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman

Doç. Dr. Nevin Karakuş

TOKAT-2023

Her hakkı saklıdır

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SUBAKUT TİROİDİT HASTALIĞINDA MIR375 VE MIR451A
GENLERİNİN İFADE DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Mustafa KOÇAK

TOKAT-2023

Her hakkı saklıdır

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bu tez Doç. Dr. Nevin KARAKUŞ danışmanlığında hazırlanmış olup bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

26/01/2023

Tez Hazırlayan Öğrencinin

Adı ve Soyadı

Mustafa KOÇAK

İmzası

JÜRİ KABUL VE ONAY SAYFASI

MUSTAFA KOÇAK tarafından hazırlanan “**Subakut Tiroidit Hastalığında MIR375 ve MIR451A Genlerinin İfade Düzeylerinin Araştırılması**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı **26/01/2023** tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği ile Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)**İmzası**

Üye (Başkan) :

.....

Üye :

.....

Üye :

.....

Üye :

.....

Üye :

.....

ONAY

...../...../.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın yapılmasında; deneyimlerini benimle paylaşan, çalışma sırasında merak ettiğim sorulara sabırla ve ilgiyle cevap veren, faydalı olabilmek için elinden geleni fazlasıyla yapan, her zaman güleryüzü ve samimiyetiyle bana yardımcı olmaya çalışan saygıdeğer danışman hocam Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Nevin KARAKUŞ 'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgilerinden faydalandığım değerli hocam Biyoistatistik Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Osman DEMİR, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Merve ÇATAK ve Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Arş. Gör. Dr. Emel ENSARİ 'ye,

Eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım Yüksek lisans öğrencileri Azize ÖZEN, İrem YILDIZ, Yusuf SELEN ve Asiye YANCI'ya,

Maddi ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan ve varlığına her zaman için şükrettiğim CANIM ANNEM'e ve yokluğunu hala yüreğimde hissettiğim rahmetli CANIM BABAM'a sonsuz teşekkür ederim.

İTHAF

Her zaman bana sahip çıkan, zor durumda kanaati ve birlik olmayı öğreten ve en önemlisi de yuva sıcaklığını her daim yüreğimde hissettiren CANIM ANNEM ve BABAM'a ithaf ediyorum



ÖZET

SUBAKUT TİROİDİT HASTALIĞINDA MIR375 VE MIR451A GENLERİNİN İFADE DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

KOÇAK, Mustafa

Yüksek Lisans Tezi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nevin KARAKUŞ

Ocak 2023, iii +96 sayfa

Subakut tiroidit (SAT), tiroid ağrısının en yaygın nedenidir. SAT, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bir sıklık ile yıllık 100.000 bireyde ortalama 12.1 vakalık bir insidansa sahiptir. Mikro RNA (miRNA)'lar gen ifadesinin negatif düzenleyicileri olan endojen kısa tek sarmallı kodlanmayan RNA'lardır. Gen ifadesinin transkripsiyon sonrası düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar. Bu çalışmada dolaşımdaki iki miRNA'nın (MIR451A ve MIR375) ifade düzeylerinin SAT hastalığının tanı ve takibinde bir parametre olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmayı amaçladık. Bu çalışmaya SAT tanısı konulan 50 hasta ve 41 sağlıklı birey dahil edildi. miRNA'ların ifade düzeyleri kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) yöntemi ile belirlendi. miRNA'ların ifade verileri $2^{-\Delta\Delta C_t}$ yöntemi ile hesaplandı. miRNA ifadesinin istatistiksel önemi t-testi ile değerlendirildi. MIR375-3p'nin ifade düzeyinin SAT hastaları ve sağlıklı kontroller arasında farklılık göstermezken ($p>0.05$), MIR451A'nın ifade düzeyinin SAT hastaları ve sağlıklı kontroller arasında farklılık gösterdiği saptandı ($p=0.049$). Her iki MIR375-3p ve MIR451A ifade düzeylerinin, farklı hastalık evrelerinde (hipertiroidi, ötiroid, hipotiroidi) değişkenlik göstermediği belirlendi ($p>0.05$). SAT hastalarının klinik özellikleri ile MIR375-3p ve MIR451A'nın ifade düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizinde de herhangi bir ilişkiye rastlanmadı. Sonuç olarak bu çalışmada dolaşımdaki

MIR451A'nın ifade düzeyinin SAT hastalarında daha düşük olduğu saptandı ki bu durum MIR451A'nın SAT hastalığının patogeneğinde etkili olabileceğini düşündürmektedir

Anahtar Kelimeler: Subakut Tiroidit, MIR451A, MIR375



ABSTRACT**INVESTIGATION OF THE EXPRESSION LEVELS OF MIR375 AND
MIR451A GENES IN SUBACUTE THYROIDITIS**

KOÇAK, Mustafa

Master's Thesis, Department of Medical Biology

Thesis Advisor: Associate Professor Nevin KARAKUŞ

January, iii +96 pages

Subacute thyroiditis (SAT) is the most common cause of thyroid pain. SAT has an average frequency of 12.1 cases per 100,000 individuals per year, with a higher incidence in women than in men. Micro RNAs (miRNAs) are endogenous short single-stranded non-coding RNAs that are negative regulators of gene expression. They play an important role in the posttranscriptional regulation of gene expression. In this study, we aimed to investigate whether the expression levels of two circulating miRNAs, MIR451A and MIR375, can be used as a parameter in the diagnosis and follow-up of SAT disease. Fifty patients diagnosed with SAT and 41 healthy individuals were included in this study. Expression levels of miRNAs were determined by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) method. Expression data of miRNAs were calculated by $2^{-\Delta\Delta C_t}$ method. The statistical significance of miRNA expression was evaluated by t-test. While the expression levels of MIR375-3p did not differ between SAT patients and healthy controls ($p>0.05$), the expression levels of MIR451A differed between SAT patients and healthy controls ($p=0.049$). It was found that expression levels of both MIR375-3p and MIR451A did not show variability in different disease stages (hyperthyroid, euthyroid, hypothyroid) ($p>0.05$). No correlation was found in the correlation analysis between the clinical features of SAT patients and the expression levels of MIR375-3p and MIR451A.

In conclusion, in this study, we found that the expression level of circulating MIR451A was lower in SAT disease, which shows us that MIR451A may be effective in the pathogenesis of SAT disease.

Keywords: Subacute Thyroiditis, MIR451A, MIR375



İÇİNDEKİLER**Sayfa**

ÖNSÖZ.....	iii
İTHAF	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. TİROİDİT NEDİR?	5
2.2. TİROİD BEZİ	5
2.2.1. <i>Tiroid Bezinin Özellikleri</i>	6
2.2.2. <i>İşlevi ve Mekanizması</i>	7
2.3. TİROİD HORMONUNUN ETKİLEDİĞİ ORGANLAR	9
2.4. TİROİDİTLER.....	10
2.5. SUBAKUT TİROİDİT (SAT)	13
2.5.1. <i>Epidemiyoloji</i>	15
2.5.2. <i>Etiyoloji</i>	16

2.5.3. Patoloji.....	17
2.5.4. Klinik Belirtiler	17
2.5.5. Laboratuvar Bulguları	18
2.5.6. Görüntüleme Bulguları	19
2.5.7. Tedavi.....	19
2.5.8. SAT'ın HLA Türleriyle İlişkisi	20
2.5.9. SAT ve Sars-Cov-2 Arasındaki İlişki	20
2.6. MİKRO RNA'LAR (miRNA'LAR).....	22
2.6.1. MIR375	23
2.6.1.1. MIR375 ve Bağışıklık	26
2.6.1.2. MIR375'in Makrofajlar Üzerindeki Etkisi.....	26
2.6.1.3. MIR375'in ve Th1 ve Th2 Bağışıklık Üzerindeki Etkileri	27
2.6.1.4. MIR375'in İltihaplanma ve İnflamasyon Yanıtı ile İlişkisi.....	28
2.6.1.5. Nöronlarda MIR375'in İfadesi	29
2.6.1.6. MIR375'in İnsan Virüsü ile İlişkisi.....	30
2.6.1.7. MIR375'in Kansere Patogenezi ile İlişkisi	30
2.6.2. MIR451A.....	31
2.6.2.1. MIR451A ve Biyolojik Fonksiyonu	33
2.6.2.2. MIR451A'nın IL-6R Üzerinde Etkisi	37
2.6.2.3. MIR451A ve Kanser Olmayan Hastalıkların İncelenmesi.....	37
2.6.2.4. MIR451A'nın Tümörigenez Fonksiyonu	38

2.6.2.5. <i>MIR451A'nın Akciğer, Meme, Kolon ve Diğer Kanserlerle İlişkisi</i>	39
2.6.2.6. <i>MIR451A'nın Tiroid Kanseriyle İlişkisi</i>	42
2.6.2.7. <i>MIR451A Ailesinin Kanserlerde Tanısal, Prognostik ve Terapötik Önemi</i>	42
3.MATERYAL VE YÖNTEM	43
3.1. ÇALIŞMA GRUBU.....	43
3.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN CİHAZLAR ve MALZEMELER	43
3.3.ÇALIŞMADA KULLANILAN SARF ve KİMYASALLAR	44
3.4.YAPILAN İŞLEMLER	44
3.4.1. <i>RNA İzolasyonu</i>	45
3.4.2. <i>Single miRNA qPCR Assay (A.B.T.™) ile Analiz</i>	46
3.4.2.1. <i>cDNA Sentezi</i>	46
3.4.2.2. <i>qRT-PCR Aşaması</i>	47
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	49
4. SONUÇ VE BULGULAR	50
5.TARTIŞMA	55
REFERANS	59

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Tiroid Fonksiyon Testleri: Bebeklerde, Çocuklarda ve Genç Erişkinlerde Normal Aralık (LaFranchi, 2006).....	7
Tablo 2:cDNA Sentezi İçin Gerekli Bileşenler ve Miktarları	47
Tablo 3: cDNA Sentezi İçin Gerekli PCR Programı	47
Tablo 4 : qRT-PCR İçin Kullanılan Reaksiyon Karışımı ve Miktarı	48
Tablo 5 : qRT-PCR Programı	48
Tablo 6 :SAT'lı Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	50
Tablo 7 :SAT Hasta ve Kontrol Grubunda MIR451A ve MIR375-3p'nin İfade Düzeyleri ve p Değerleri.....	51
Tablo 8 : SAT Hastalarının Farklı Hastalık Evrelerinde ve Kontrollerde MIR451A'nın İfade Düzeyleri ve p Değerleri.....	52
Tablo 9 :SAT Hastalarının Farklı Hastalık Evrelerinde ve Kontrollerde MIR375-3p'nin İfade Düzeyleri ve p Değerleri.....	53
Tablo 10 : Tiroid Hormon Durumuna Göre Sınıflandırılan SAT Hastalarının Klinik Özellikleri ile MIR451A Geninin İfade Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizleri	53
Tablo 11 :Tiroid Hormon Durumuna Göre Sınıflandırılan SAT Hastalarının Klinik Özellikleri ile MIR375-3p Geninin İfade Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizleri	54

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:Tiroid Bezinin Yapısı (Nilsson & Fagman, 2017)	6
Şekil 2: Hipotalamik -hipofiz-Tiroid Ekseni (LaFranchi, 2006)	8
Şekil 3: SAT'ın Evrelere Göre Döngüsü (v Hennessey, 2018) RAIU, Radyoaktif İyot Alımı; T4, Tiroksin; TSH, Tiroid Uyarıcı Hormon	15
Şekil 4 : MIR375' in Kromozom 2 Üzerindeki Lokasyonu	23
Şekil 5 : MIR375'in Kapsamlı Biyolojik Yolaklarda Düzenleyici Rol Oynayan Birçok Genle İlişkisi (Liu ve ark., 2021)	28
Şekil 6 : MIR451A' nın Kromozom 17 Üzerindeki Lokasyonu	32
Şekil 7 : MIR451A'nın Tümör Gelişimine ve Hücre Profilerasyonu, Anjiyogenez, Hücre Göçü ve Ölümü ve Metastaz gibi Mekanizmalara Etkisi (Khordadmehr ve ark., 2019)	38
Şekil 8 :MIR451A'nın Çeşitli Kanserlerle İlişkisi (Khordadmehr ve ark., 2019)	40
Şekil 9 : Farklı Evrelerdeki (hipertiroid, ötiroid ve hipotiroidi) SAT Hastalarının ve Kontrollerin Plazmasındaki MIR451A ve MIR375-3p'nin İfade Düzeylerinin Karşılaştırılması	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE2: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2

ADIPOR2: Adinopektin Reseptörü 2

AGO2: Argonaute 2

AHDS: Allan-Herndan-Dudley Sendromu

AITD: Otoimmün Tiroid Hastalığı

AMPK: Aktive Olan Protein Kinaz Sinyali

Anti-TPO: Anti-Tiroid Peroksidaz

AR: Alerjik Rinit

ASH1: Histon Lizin-N Metil Transferaz

ATC: Anaplastik Tiroid Kanseri

ATF2: Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü 2

ATG7: Otofaji ile İlgili Gen 7

ATG14: Otofaji ile İlgili Gen 14

AT1R: Anjiyotensin Tip 1 Reseptörü

BAP31: B Hücre Reseptörü ile İlişkili Protein 31

Bcl-2: B Hücreli Lenfoma-2

B-CPAP: PTC Hücre Hattı

BMDM: Kemik İliği Kaynaklı Makrofaj

BRAF: B-raf proto-onkogen

CAB39: Kalsiyum Bağlayıcı Protein 39

CCL-2: C-C Motifli Kemokin Ligand 2

CCDC108/CFAP65: Kirpikler ve Kamçı ile İlişkili Protein 65

CD: Krohn Hastalığı

CD 4: Yardımcı T Hücresi

CI: Güven Aralığı

c-MYC: MYC benzeri transkripsiyonel düzenleyici

COVID -19: Koronavirüs Hastalığı 2019

CR: Kolorektal Kanser

CRC: İnsan Kanser Dokusu

CRP: C-Reaktif Protein

CRYBA2: Kristal Beta A 2

CT: Eşik Döngüsü

CXCR 4: CXC Motifli Kemokin Reseptörü 4

D101: Deiyonidaz Tip1

D102: Deiyonidaz Tip2

D103: Deiyonidaz Tip3

DNMT1: DNA Metil Transferaz 1

DSS: Dekstran Sodyum Sülfat

EIF1AX-: Ökaryotik Çeviri Başlatma Kompleksi V- Bağlantılı

EMT: Epitelyal Mezenkimal Geçiş

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FSCN1: Fascin 1

GALNT 13- : Polipeptit N-Asetil Galaktoz Aminil Transferaz 13

GC: Mide Kanseri

GI: Gastrointestinal

HCC: Hepatoselüler Karsinoma

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

HR-HPV: Yüksek Riskli İnsan Papilloma Virüsü

IBD: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

IGF-1R: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 Reseptörü

IL-6: İnterlökin-6

IL-1-β: İnterlökin-1-Beta

ITGA: İntegrin Alt Birimi Alfa 2

JAK 2: Janus Kinaz 2

KHOAK: Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Karsinomu

KIF2-A: Kinesin Ailesi 2 A

KLF4: Kruppel Benzeri Faktör 4

LncRNA: Uzun Kodlanmayan RNA

LNМ: Lenf Nodu Metastaz

LT4: Levotiroksin

MAP3K-1: Mitojenle Aktive Olan Protein 3 Kinaz

MCC: Merkel Hücreli Karsinom

MCTS-8: Mono karboksilat Taşıyıcı 8

MFE: Minimum Serbest Enerji

MIF-: Makrofaj Göçü Engelleyici Faktör

miRNA: Mikro RNA

MMP-2- : Matrix Metalloproteinaz-2

MMP-9- : Matrix Metalloproteinaz-9

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

MTDH: Metadherin

mTOR-: Rapamizin Kinazın Mekanik Hedef

mTORC1: mTOR Kompleks 1

ncRNA: Kodlanmayan RNA

NPC-: Nazofrenks Karsinom

NPY: Nöropeptid Y

NSAID: Steroid Olmayan Anti inflamatuvar Ajanlar

OR: Olasılıklar Oranı

PKC-1 / AKT: 3-Fosfoinositid Bağımlı Protein Kinaz 1 / Protein Kinaz B

PD-L1: Programlanmış Ölüm Ligandı 1

PSMB8: Proteozom Alt Birim Tip-8

PTC-: Papiller Tiroid Karsinom

Pxn: Paxillin geni

qRT-PCR: Kantitatif Gerçek Zamanlı PCR

RaIU: Radyoaktif İyot Alımı

RELMβ: Resistin Benzeri Molekül Beta

ROS: Reaktif Oksijen Türü

rT3: Ters Triiyodotrinon

RT-PCR: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SAT: Subakut Tiroidit

SIX4- : SIX Homeobox 4 Proteini

SLC16a2- : Çözünen Taşıyıcı Gen Ailesi

SN4-398/Hep G2- : Hepatoselüler Karsinom Hücre Hattı

SMMC: Hepatoselüler Karsinoma Hücre Hattı

SP1- : İnflamatuar Yanıtı İyileştiren Özgüllük Proteini-1

STAT 1: Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon 1 Aktivatörü

STK11- : Serin/Treonin Kinaz 11

T3: Triiyodotironin

T4: Tiroksin

TAM-: Tümör İlişkili Makrofaj

TBG: Tiroksin Bağlayıcı Globulin

T1DM: Tip 1 Diyabet Hastalığı

TF: Transferrin

TFR: Transferrin Reseptörü

TFT: Tiroid Fonksiyon Testi

TH 2: Yardımcı T Hücresi 2

THRB-: Tiroid hormon reseptörü beta

TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü Alfa

TNA: Tanshinon 2 A

Tns3: Tensin 3

TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

TSLP: Timik Stromal Lenfopoietin

UBE3A: Ubikitin Protein Ligaz E3A

UC: Ülseratif Kolit

VEGF: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü

VEGFR2: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü Reseptörü 2

YAP1: Yes ile İlişkili Protein

YBX1- : Y Kutusu Bağlayıcı Protein

YWHAZ-: Tirozin 3 Monooksijenaz / Triptofan 5 Monooksijenaz Aktivasyon
Proteini Zeta

ZEB1- : Çinko-parmak E-Box Binding Homeobox 1

WBC: Beyaz Kan Hücresi

WT1-AS-: Protein olmayan bir RNA

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Normal yetişkin tiroid bezi, krikoid kıkırdak seviyesinin altında trakeanın önünde uzanan isthmus tarafından birleştirilen iki lobdan oluşmaktadır (Tallini & Giordano, 2018). Tiroid bezi, insan vücudunun metabolizmasını ve enerji kullanımını kontrol eden tiroksin adı verilen bir hormon yapmaktan sorumludur (Hollowell ve ark., 2002). Tiroid bezi işlevi, hipotalamik-hipofiz eksenini tarafından düzenlenir. Normal durumda, hipofiz tarafından salgılanan Tiroid stimüle edici hormon (TSH), tiroid bezini tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) üretmesi ve salgılaması için uyarır, bu da doku düzeyinde ötiroid bir duruma neden olur. Vücuttaki T4'ün tamamı tiroid bezinden salgılanırken, T3'ün yaklaşık %25'i tiroid bezi tarafından salgılanır ve %75'i dolaşımdaki T4'ün periferik doku deiyodinasyonu ile üretilir (LaFranchi, 2006).

Tiroid hormonu, kalp, Merkezi Sinir Sistemi (MSS), otonom sinir sistemi, kemik, Gatsrointestinal (GI) sistem ve metabolizma dahil olmak üzere vücuttaki hemen hemen her organ sistemini etkiler (Mughal ve ark., 2018).

Tiroidit, tiroid bezi iltihaplandığında ortaya çıkan bir durumdur (Bindra & Braunstein, 2006). Tiroidit, otoimmün hastalık (Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, doğum sonrası tiroidit veya ağrısız sporadik tiroidit), enfeksiyon (ağrılı subakut tiroidit veya süpüratif tiroidit), ilaçlar (amiodaron, lityum, interferonlar ve interlökin-2; ve kontrol noktası inhibitörleri) veya fibrozis (Riedel tiroiditi) nedeniyle oluşabilir (Fariduddin & Singh, 2021). Tiroidit akut, subakut ve kronik tiroidit olarak sınıflandırılabilir. Akut tiroidit, bezin bakteriyel enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır. Granülomatöz tiroidit olarak da bilinen subakut tiroidit, virüslerden kaynaklanmaktadır (Fariduddin & Singh, 2021).

Tiroiditlerin enfeksiyöz tiroidit, radyasyona bağlı tiroidit, otoimmün tiroidit, postpartum tiroidit, ilaca bağlı tiroidit, riedel tiroidit, subakut tiroidit gibi birçok çeşidi bulunmaktadır (Bindra & Braunstein, 2006). Enfeksiyöz tiroiditte tiroid bezinin enfeksiyonu, zengin kan akımı ve geniş lenfatik drenaj ile oluştuğundan nadir görülmektedir. Bu genellikle yaşlılarda, kronik hastalığı olan ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde görülür (Paes ve ark., 2010). Radyasyona bağlı tiroiditte ise, boyun kanserinin radyasyon tedavisi tiroidite ve ardından hipotiroidizme neden olabilir (Fariduddin & Singh, 2021). Otoimmün tiroiditi, hashimoto tiroiditi ve doğum sonrası tiroiditi içerir ve

beyaz ırklarda insan lökosit antijeni (HLA) olan HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR5 ile ilişkisi bildirilmiştir (Tendon ve ark., 1991 ;Jenkins ve ark., 1992; Vargas ve ark., 1988). Postpartum tiroidit, Fetal tiroid hücrelerine karşı oluşan antikorların annenin tiroid bezinde biriktiği otoimmün bir oluşum olarak görülmektedir (Imaizumi ve ark., 2002). Hipertiroidizme neden olan ilaca bağlı tiroidit, genellikle ya tiroid hormonunun salınımı ve sentezindeki bir artıştan ya da önceden oluşturulmuş hormonların salınımının neden olduğu yıkıcı tiroiditten kaynaklanır (Fariduddin & Singh, 2021). Reidel tiroiditi, tiroid bezinin ilerleyici fibrozisi ile karakterize nadir bir durumdur. İmmünoglobulin G-4 (IgG-4) ile ilişkili sklerozan hastalık ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (Umeharave ark., 2012).

Subakut tiroidit (SAT), subakut granülomatöz tiroidit, ağrılı tiroidit, subakut nonsüpüratif tiroidit, dev hücreli tiroidit veya de Quervain tiroiditi olarak da bilinir (Volpé ve ark., 1967). SAT, tiroid ağrısının en yaygın nedenidir (Bindra & Braunstein, 2006). Genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra gelişir ve kesin kanıtlar olmamasına rağmen viral bir hastalığa bağlı olduğu varsayılır (Volpé ve ark., 1967). Yaygın semptomlar boyun ağrısı veya rahatsızlığı, palpasyonda hassasiyet ve ötiroidizm, hipotiroidizm gibi durumlardır (v Hennessey, 2018) .

SAT olan hastaların yaklaşık %50'sinde, hasarlı tiroid foliküler hücrelerinden önceden oluşturulmuş tiroid hormonunun düzensiz salınımı nedeniyle bir başlangıç tirotoksik fazı vardır (Fatourehci ve ark.,2003). Bu nedenle, hastalar hastalığın seyrinde erken başvurlarsa, genellikle hafif olmakla birlikte tirotoksikoz klinik bulgularına sahip olabilirler. Bu aşama genellikle yaklaşık 3 ila 6 hafta sürer ve önceden oluşturulmuş hormonun tiroid depoları tükendiğinde sona erer. Hastaların yaklaşık üçte biri 6 aya kadar sürebilen bir hipotiroidi fazına girmektedir. Çoğu hasta, hastalığın başlangıcından 12 ay sonra ötiroidizmi yaşar (Samuels,2012).

Kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bir insidansla yıllık 100.000 bireyde ortalama 12.1 vakalık bir insidansa sahiptir. Çoğunlukla genç erişkinlikte (yılda 100.000 bireyde ortalama 24 kişi) ve orta yaşta (yılda 100.000 bireyde ortalama 35 kişi) daha sık rastlanmaktadır ve artan yaşla beraber sıklığı azalmaktadır (Fatourehci ve ark.,2003; Golden ve ark., 2009).

Mikro RNA (miRNA)'lar gen ifadesinin negatif düzenleyicileri olan endojen kısa tek sarmallı kodlanmayan RNA'lardır. mRNA'ların 3' Transle olmayan bölgelerine (UTR) seçici olarak bağlanırlar ve bunları ya bölünme ya da translasyonel baskı için hedeflerler (Zeng ve ark., 2003). Fonksiyonları tam olarak bilinmese de miRNA'ların hücre farklılaşması, çoğalması ve hayatta kalmasının düzenlenmesinde önemli rollere sahip oldukları bilinmektedir (Lewis ve ark., 2005). Olgun miRNA'lar, çoğu insan geninin ifadesini kontrol eder ve insan genlerinin %60'ından fazlasının transkriptlerinin en az bir korunmuş miRNA bağlanma bölgesi taşıdığı tahmin edilmektedir (Panwar , Omenn, & Guan, 2017). miRNA'ların bağışıklık fonksiyonlarında ve otoimmünite ve otoimmün hastalıkların gelişiminde de önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (O'connell ve ark., 2010; Liu ve ark.,2012).

MIR375, kromozom 2q35'te yer alan, non-coding RNA (ncRNA) kodlayan bir gendir. Ayrıca MIRN375, mir-375, miRNA375, hsa-mir-375 adlarıyla da bilinir. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/494324>).

MIR375-azalmış hücrelerin fonksiyonel çalışmaları, nöroendokrin farklılaşmasının azaldığını, hücre proliferasyonunun önemli ölçüde inhibisyona uğradığını ve ankrajdan bağımsız koloni oluşumunun azaldığını ve ksenograft modellerinde önemli ölçüde daha yavaş tümör büyümesi olduğunu göstermiştir. MIR375'in akciğer ve nöroendokrin kanser hücrelerinin spesifik farklılaşmasını düzenlediği bilinmektedir ancak karsinoidlerde RNA düzenlemesi ve tümör oluşumundaki rolü bilinmemektedir. Birçok kanserde bir tümör baskılayıcı olarak düşünülse de deneysel veriler, MIR375'in H727 hücrelerinde bir onkogen olarak görev yaptığını göstermektedir (Yan ve ark., 2014; Yang ve ark., 2021). MIR375 ifadesinin aşağı yönde regülasyonu, çeşitli kanser türlerinin negatif yönde ilerlemesinin düzenlenmesine katılmaktadır (Gan ve ark., 2017). Örneğin, MIR375'in kolorektal kanserde aşağı yönde regüle edildiği ve Sp1 ekspresyonunu inhibe ederek kanser ilerlemesini baskıladığı bildirilmiştir (Liu ve ark., 2018). MIR375, bağışıklık, iltihaplanma, gelişme, sinir ağı, virüs replikasyonu, kanser biyobelirteçleri vb. gibi birçok alanda etkili olabilmektedir.

MIR375'in düzenleyici mekanizmasında, MIR375 birçok fonksiyonel geni hedefleyebilir ve epigenetik oluşumlarda birçok genin transkripsiyonunu ve

translasyonunu düzenleyebilir. Bu nedenle MIR375'i hastalık tanısında yeni bir biyobelirteç olarak kullanmak ve klinik tedavide uygulamak yararlı olabilmektedir (Liu ve ark., 2021). Beyin, kolon, akciğer, mide, ince bağırsak ve pankreasta MIR375'in, diğer dokulara kıyasla yüksek oranda eksprese edildiği görülmüştür (Ludwig ve ark., 2016). Bu da MIR375'in birçok biyolojik yolakta düzenleyici rol oynadığını göstermektedir. Örneğin MIR375, bağışıklık hücresi davranışlarının (makrofajlar ve yardımcı T hücreleri gibi) düzenlenmesinde ve otoimmün hastalıklarda etkilidir. Ayrıca, MIR375, nöron, osteogenez, adiposit gelişiminde de önemli rol oynamaktadır.

MIR451A, kromozomun 17q 11.2'te yer alan, ncRNA kodlayan bir gendir. miR-451 ailesi, insan genomunda MIR451a ve MIR451b olarak tanımlanan iki ana üye içerir (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/494324>).

MIR451A'nın çeşitli kanserlerde büyük ölçüde düzensiz olduğu ve esas olarak bir tümör baskılayıcı olarak işlev gördüğü bilinmektedir. Aynı zamanda MIR451A strese karşı verilen cevabın değişmesinde ve hücre sayısının artışında etkili olarak tümörjenez ve tümör gelişiminde önemli bir işlev sağlamaktadır. MIR451A'nın Vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü 2 (VEGFR2) sinyalleme yoluyla insan göbek kordonu endotel hücrelerinin anjiyogenezini inhibe ettiği ve tümörün ilerlemesini önlemeye yol açtığı bildirilmiştir (Liu ve ark., 2017).

Bu çalışmada SAT hastalığında, hastalığın her bir evresinde (tirotoksikoz, ötiroidi, hipotiroidi), dolaşımda yer alan belirli miRNA ifade düzeylerinin hastalığın tanı ve takibinde bir parametre olarak kullanılıp kullanılmayacağının araştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİDİT NEDİR?

Tiroidit, tiroid bezi iltihaplandığında ortaya çıkan bir durumdur (Bindra & Braunstein, 2006). Tiroidit, otoimmün hastalık (Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, doğum sonrası tiroidit veya ağrısız sporadik tiroidit), enfeksiyon (ağrılı subakut tiroidit veya süpüratif tiroidit), ilaçlar (amiodaron, lityum, interferonlar ve interlökin-2; ve kontrol noktası inhibitörleri) veya fibrozis (Riedel tiroiditi) nedeniyle oluşabilir (Fariduddin & Singh, 2021). Genellikle ağrılı veya ağrısız kategorilere ayrılabilen birçok tiroidit türü vardır (Bindra & Braunstein, 2006). Ağrılı tipler, subakut ve süpüratif tiroiditin yanı sıra radyoaktif iyot uygulaması, travma veya diğer nadir nedenlerden kaynaklanan olağandışı vakaları içerir. Ağrısız tipler, kronik tiroid hastalığının en yaygın türü olan Hashimoto tiroiditi ile sessiz, doğum sonrası, ilaca bağlı ve Riedel tiroiditidir (Samuels,2012). Tiroidit akut, subakut ve kronik tiroidit olarak sınıflandırılabilir. Akut tiroidit, bezin bakteriyel enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır. Granülomatöz tiroidit olarak da bilinen subakut tiroidit, virüslerden kaynaklanmaktadır (Fariduddin & Singh, 2021). Tiroiditli hastalarda tiroid fonksiyonu, tiroidit tipine bağlıdır ve bazı durumlarda tirotoksikozdan hipotiroidizme ve sonunda normal tiroid fonksiyonunun doğru yeniden yapılanır (Samuels,2012).

2.2. TİROİD BEZİ

Mikroskopik olarak, tiroid bezi, büyüklükleri önemli ölçüde değişen, ortalama çapı 200 µm olan yuvarlak veya oval foliküllerden oluşur. Aktivite derecelerine bağlı olarak, şekilleri yassıdan alçak sütunluya kadar değişen tek bir foliküler hücre tabakası ile kaplıdır. Bol miktarda granüler asidofilik sitoplazmaya sahip bu foliküler hücreler, Hürthle hücreleri, Askanazy hücreleri, oksifilik hücreler veya onkositler olarak adlandırılır. Tiroid bezinin yapısı Şekil 1’de gösterilmiştir.



**hb: Dil kemiği, tc:Tiroid kıkırdağı,
ca: Şah damarı, tr:Trakea**

Şekil 1:Tiroid Bezinin Yapısı (Nilsson & Fagman, 2017)

Normal yetişkin tiroid bezi, tiroid kıkırdak seviyesinin altında trakeanın önünde uzanan isthmus tarafından birleştirilen iki lobdan oluşmaktadır.

Ultra strüktürel olarak, bu tanecikli hücre yapısı mitokondri birikiminden kaynaklanmaktadır. Bu hücreler mitokondriyal enzimlere karşı yönlendirilen antikorlarla immünohistokimyasal olarak tespit edilebilirler. Tiroid bezinin diğer önemli epitelyal bileşeni, C hücreleri veya para foliküler hücreler olarak bilinen nöroendokrin hücreler tarafından meydana gelmektedir (Papotti, 1994; Tallini & Giordano, 2018).

2.2.1. Tiroid Bezinin Özellikleri

Tiroid bezi, insan vücudunun metabolizmasını ve enerji kullanımını kontrol eden tiroksin adı verilen bir hormon yapmaktan sorumludur. Bez herhangi bir nedenle iltihaplandığında, yetersiz veya aşırı hormon üretebilir, bu da yorgunluk, kilo alma, depresyon veya çarpıntı, kilo kaybı ve kaygı gibi belirtilere neden olur (Hollowell ve ark., 2002).

2.2.2. İşlevi ve Mekanizması

Tiroid bezi işlevi, hipotalamik-hipofiz eksenini tarafından düzenlenir (Şekil 2). Normal durumda, hipofiz tarafından salgılanan TSH, tiroid bezini T4 ve T3 üretmesi ve salgılaması için uyarır, bu da doku düzeyinde ötiroid bir duruma neden olur. Tiroid fonksiyon değerlerinin bebek, çocuk ve yetişkinlerde gün, hafta, ay ve yıl bazındaki değişimi Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1: Tiroid Fonksiyon Testleri: Bebeklerde, Çocuklarda ve Genç Erişkinlerde Normal Aralık (LaFranchi, 2006)

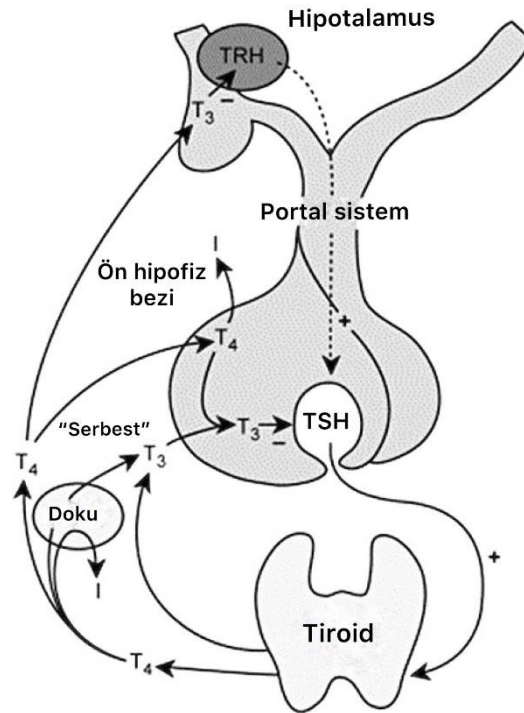
Yaş	Serbest T4 (ng/dL)	T4 (µg/dL)	Serbest T3 (pg/dL)	T3 (ng/dL)	TSH (mU/L)	TBG (mg/dL)
Kordon kanı	0.9-2.2	7.4-13.0		15-75	1.0-17,4	2.5-5.1
1-4 gün	2.2-5.3	14.0-28,4	180-760	100-740	1.0-39.0	
2-20 hafta	0,9-2,3	7,2-15,7	185-770	105-245	1.7-9.1	2.1-6.0
5-24 ay	0,8-1,8	7,2-15,7	215-720	105-269	0.8-8.2	
2-7 yıl	1.0-2.1	6.0-14.2	215-700	94-241	0.7-5.7	2.0-5.3
8-20 yıl	0,8-1,9	4.7-12.4	230-650	80-210	0.7-5.7	1.8-4.2
21-45 yıl	0,9-2,5	5.3-10.5	210-440	70-204	0,4-4,2	1.8-4.2

Vücuttaki T4'ün tamamı tiroid bezinden salgılanırken, T3'ün yaklaşık %25'i tiroid bezi tarafından salgılanır ve %75'i dolaşımdaki T4'ün periferik doku deiyodasyonu ile üretilir. Hem T4 hem de T3, kanda tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) olan proteinlere bağlı olarak dolaşır. T4 ve T3'ün küçük bir kısmı bağlanmamış veya “serbesttir”; dokularda bulunan ve ötiroidizmi sağlayan bağlanmamış T4 ve T3'tür. T4 ve T3 düzeylerinin normal aralığı bebeklerde ve küçük çocuklarda, çocuklara ve yetişkinlere göre daha yüksektir (Tablo 1). Çocuklarda tiroid bozuklukları teşhis ve tedavi edilirken bu normal yaş aralıkları göz önünde bulundurulmalıdır (LaFranchi, 2006).

Tiroid hormonları lipofiliktir ve dolaşım proteinlerine bağlı olarak dolaşır. Tiroid hormonunun (serbest T4) sadece bir kısmı (yaklaşık %0,2) bağlanmamış ve aktiftir. Taşıyıcı proteinler arasında TBG, transtiretin ve albümin bulunur. TBG, T4'ün

çoğunluğunu (üçte ikisini) taşır ve transtiretin, tiroksin ve retinolü taşır. Hedef bölgesine ulaştığında, T3 ve T4, difüzyon veya taşıyıcı aracılı taşıma yoluyla hücrelere girmek için bağlayıcı proteinlerinden ayrışabilir. T3 veya T4 daha sonra ilgili dokudaki nükleer alfa veya beta reseptörlerine bağlanır ve belirli genlerin ve hücreye özgü yanıtların aktivasyonuna yol açan transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna neden olur (Brent, 2012).

Tiroid reseptörleri hem T3 hem de T4'e bağlanabilen transkripsiyon faktörleridir. Ancak, T3 için çok daha yüksek bir afiniteye sahiptirler. Sonuç olarak, T4 nispeten aktif değildir. Deiyodinazlar, T4'ü aktif T3'e veya aktif olmayan ters T3'e (rT3) dönüştürür. Üç tip deiyodinaz vardır. Bunlar: tip I, II ve III. Tip I (DIO1) ve II (DIO2) karaciğer, böbrekler, kaslar ve tiroid bezlerinde bulunur. Tip III (DIO3) deiyodinazlar Merkezi Sinir Sistemi (MSS) ve plasentada bulunur. DIO1 ve DIO2, T4'ü aktif form T3'e dönüştürür ve DIO3, T4'ü aktif olmayan form rT3'e dönüştürür (Brent, 2012). Serum T4 ve TSH seviyeleri, hipofiz-tiroid geri bildirim ilişkileri yoluyla sıkı bir şekilde düzenlenir. TSH ve serbest T4 arasındaki ters ilişki Şekil 2'de gösterilmektedir (LaFranchi, 2006).



Şekil 2: Hipotalamik -hipofiz-Tiroid Eksenini (LaFranchi, 2006)

Primer hipotiroidizmde olduğu gibi tiroid bezinde T4 salgısı düşmeye başlarsa, hipofiz bezi TSH düzeylerini artırarak bunu telafi eder. Graves hastalığı ve hipertiroidizmde olduğu gibi tiroid bezinde T4 salgısı yükselirse TSH düzeyi düşer. Dolaşımdaki T4, hipofizi besleyen ana hormon gibi görünmektedir, ancak dolaşımdaki T3'ün de bir etkisi vardır (LaFranchi, 2006).

2.3. TİROİD HORMONUNUN ETKİLEDİĞİ ORGANLAR

Tiroid hormonu, kalp, MSS, otonom sinir sistemi, kemik, Gatsrointestinal (GI) sistem ve metabolizma dahil olmak üzere vücuttaki hemen hemen her organ sistemini etkiler. Genel olarak, tiroid hormonu intranükleer reseptörüne bağlandığında, metabolik hızı ve termojenezi artıran genleri aktive eder. Artan metabolik hız, artan oksijen ve enerji tüketimini içerir.

1.Kalp: Tiroid hormonlarının katekolaminler üzerinde yumuşatıcı bir etkisi vardır. Kalp atış hızını, atım hacmini, kalp debisini ve kontraktiletiyi artırmak için beta reseptörlerinin ifadesini artırır.

2.Akciğerler: Tiroid hormonları solunum merkezlerini uyarır ve artan perfüzyon nedeniyle oksijenlenmenin artmasına neden olur.

3.İskelet kasları: Tiroid hormonları, tip II kas liflerinin gelişiminin artmasına neden olur. Bunlar hızlı ve güçlü kasılmalar yapabilen hızlı kasılan kas lifleridir.

4.Metabolizma: Tiroid hormonu bazal metabolizma hızını arttırır. Na⁺/K⁺ ATPaz'ın farklı dokularda gen ifadesini artırarak oksijen tüketiminin, solunum hızının ve vücut sıcaklığının artmasına neden olur. Metabolik duruma bağlı olarak lipoliz veya lipid sentezini indükleyebilir. Tiroid hormonları, karbonhidratların metabolizmasını ve proteinlerin anabolizmasını uyarır. Tiroid hormonları ayrıca yüksek dozlarda proteinlerin katabolizmasını indükleyebilmektedir. Tiroid hormonları kan şekeri seviyesini değiştirmezler, ancak artan glikoz reabsorpsiyonuna, glukoneogenez, glikojen sentezi ve glikoz oksidasyonuna neden olabilirler.

5.Çocukluk döneminde büyüme: Çocuklarda tiroid hormonları, kemik büyümesini uyarmak için büyüme hormonu ile sinerjistik olarak hareket eder. Kondrositleri, osteoblastları ve osteoklastları indükler. Tiroid hormonu ayrıca

aksonal büyüme ve miyelin kılıfının oluşumu ile beynin olgunlaşmasına yardımcı olabilmektedir (Mughal ve ark., 2018).

Tiroid hormonlarının fizyolojik etkileri aşağıda sıralanmıştır:

- Bazal metabolizma hızını artırır
- Metabolik duruma bağlı olarak lipoliz veya lipid sentezini indükleyebilir.
- Karbonhidrat metabolizmasını destekler.
- Proteinlerin anabolizmasını uyarır. Tiroid hormonları ayrıca yüksek dozlarda proteinlerin katabolizmasını indükleyebilir.
- Katekolaminler üzerinde kolaylaştırıcı etkisi vardır.
- Çocuklarda tiroid hormonları, kemik büyümesini uyarmak için büyüme hormonu ile sinerjik olarak hareket eder.
- Tiroid hormonunun MSS üzerindeki etkisi önemlidir. Doğum öncesi dönemde beynin olgunlaşması için gereklidir. Yetişkinlerde, ruh halini etkileyebilir. Hipertiroidizm aşırı uyarılabilirliğe ve sinirliliğe yol açabilir. Hipotiroidizm hafızada bozulmaya, yavaş konuşmaya ve uykululuğa neden olabilir.
- Tiroid hormonu doğurganlığı, yumurtlamayı ve menstrüasyonu etkiler (Shaid ve ark., 2018).

2.4. TİROİDİTLER

Tiroidit, tiroid bezi iltihaplandığında ortaya çıkan bir durumdur. Genellikle ağrılı veya ağrısız kategorilere ayrılabilen birçok tiroidit türü vardır (Bindra & Braunstein, 2006). Tiroiditler genel olarak 8 gruba ayrılır. Bunlar:

- a) Enfeksiyöz tiroidit
- b) Radyasyona bağlı tiroidit
- c) Otoimmün tiroidit
- d) Postpartum tiroidit

e) İlaça bağı tiroidit

f) Riedel tiroidit

g) Diğer tiroiditler.

a) Enfeksiyöz tiroidit: Tiroid bezinin enfeksiyonu, zengin kan akımı ve geniş lenfatik drenaj ile oluştuğundan nadir görülmektedir. Bu genellikle yaşlılarda, kronik hastalığı olan ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde görülür. Enfeksiyöz tiroidite streptokok, stafilokok veya mantar gibi gram pozitif bakteriler neden olur (Paes ve ark., 2010). En yaygın olarak *Staphylococcus* veya *Streptococcus* gibi gram pozitif bakterilerden kaynaklanır. Bazen *mikobakteriler* ve *pneumocystis* dahil mantarlar nedeniyle, bağışıklığı baskılanmış hastalarda da etkili olabilmektedir. Enfeksiyon kaynağı genellikle çocuklarda görülen piriform sinüs gibi hematojen veya konjenital anormalliklerdir (Fariduddin & Singh, 2021). Enfeksiyöz tiroiditte, Süpüratif tiroiditi olan hastalar cerrahi olmayan tedavi ile tedavi edilir. Enfeksiyonu kontrol etmek için antibiyotikler kullanılır. Steroid olmayan anti inflamatuvar ajanlar (NSAID) şiddetli boyun ağrısı ve iltihabı kontrol etmek için kullanılır. Apse drenajı gibi cerrahi müdahale klinik olarak uygun ise yapılır (Paes ve ark., 2010).

b) Radyasyona bağı tiroidit: Boyun kanserinin radyasyon tedavisi tiroidite ve ardından hipotiroidizme neden olabilir. Graves hastalığının kesip çıkarma işlemi (ablasyonu) için radyoaktif iyot alan hastalarda bazen tedaviden 7 ila 10 gün sonra şiddetli tiroid ağrısı gelişebilmektedir. Nadir görülür ve insidansı yaklaşık %1'dir (Fariduddin & Singh, 2021). Radyasyona bağı tiroiditte tedavi, şiddetli vakalarda NSAID'ler veya prednizon ile semptomatiktir. Bu hastalarda hipotiroidi riski yüksektir ve tiroid fonksiyon testi ile takip edilmelidir (Ma ve ark., 2016).

c) Otoimmün tiroidit: Hashimoto tiroiditi ve doğum sonrası tiroiditi içerir ve beyaz ırklarda HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR5 ile ilişkisi bildirilmiştir (Tendon ve ark., 1991; Jenkins ve ark., 1992; Vargas ve ark., 1988). Viral yapının tiroid proteinine benzer olması nedeniyle tiroid bezine karşı antikor üretimine yol açan viral bir enfeksiyona bağı olduğu tahmin edilmektedir. ABD'deki genel popülasyonun yaklaşık %10'u bu antikorların yüksek konsantrasyonuna sahiptir, ancak çoğunun normal tiroid fonksiyon testleri vardır (Pearceve ark., 2003). Bununla birlikte, bu tür bireylerde hipotiroidizme ilerleme riski olması açık bir şekilde görülmektedir (Fariduddin & Singh,

2021). Hashimoto tiroiditi olan hastaların %90'ında bulunan Anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) antikoru komplemanı düzeltir ve bu nedenle antikora bağlı hücre aracılı sitotoksisteyi indükleyerek tiroisitlerin ölümüne neden olur. Otoimmün tiroidit, levotiroksin tedavisi olmaksızın izlenebilir (Peng ve ark.,2020). Doğum sonrası tiroidit de genellikle geçicidir ve hastaların %80'i sonunda ötiroid hale gelir (Ide ve ark., 2014). Otoimmün/Hashimoto tiroiditi için tanı testleri, hastaların %90'ında bulunan tiroid peroksidaz antikorunu ve %20 ila %50'sinde bulunan tiroglobulin antikorunu içerir. Tiroid fonksiyon testleri, yüksek TSH ve düşük T3 ve T4 ile hipotiroidi tablosunu gösterir (Ruchala ve ark., 2011; Peng ve ark., 2020).

d) Postpartum tiroidit: Fetal tiroid hücrelerine karşı oluşan antikorların annenin tiroid bezinde biriktiği otoimmün bir oluşumdur (Imaizumi ve ark., 2002). Doğum sonrası kadınlarda doğumdan sonraki bir yıl içinde ortaya çıkar. Annede pozitif tiroid peroksidaz antikoru veya diğer otoimmün hastalıkların varlığı bir risk faktörüdür (Fariduddin & Singh, 2021). Tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize yıkıcı bir tiroidittir. Maternal tiroid bezine göç eden fetal hücreler, bağışıklığı baskılanmış gebelik durumunda hayatta kalma eğilimindedir ve annenin bağışıklık sistemi doğum sonrası toparlandığında, otoimmün fenomeni aktive eder ve doğum sonrası tiroidite neden olur (Keely, 2011; De Groot ve ark., 2012). Postpartum tiroiditte hipertiroidi semptomları ve son gebelik öyküsü ile kendini gösterir ve TSH, serbest T4, serbest T3 ile değerlendirilmelidir. 24 saatlik iyot alım taraması ile Graves hastalığından ayırt edilir ve postpartum tiroiditte alım düşüktür (Ide ve ark., 2014).

e) İlaça bağlı tiroidit: Hipertiroidizme neden olan ilaca bağlı tiroidit, genellikle ya tiroid hormonunun salınımı ve sentezindeki bir artıştan ya da önceden oluşturulmuş hormonların salınımının neden olduğu yıkıcı tiroiditten kaynaklanır. Hipotiroidizme ise tiroid hormonunun sentez ve salınımindaki azalma veya ikincil hipotiroidizme neden olan hipofizit neden olur. İlaçların iyot içeriği de tiroid fonksiyon bozukluğuna neden olur (Fariduddin & Singh, 2021).

Tiroid disfonksiyonuna neden olan en yaygın ilaçlar amiodaron, lityum ve tirozin kinaz inhibitörleridir. Amiodaron hem hiper hem de hipotiroidizme neden olabilir. Ötiroid bireylerde, amiodaron tiroid fonksiyon testlerinde (TFT) geçici

değişikliklere ve ardından normalleşmeye neden olmaktadır. Hashimoto'lu veya hamile olan hastalarda, ciddi hipotiroidizm geliştirme riski vardır. Amiodaron (bir çeşit beta bloker) ilaçdaki iyotun tiroid karşıtı (antitiroid) etkili olduğu düşünülmektedir. Amiodaron hipertiroidizmi iki şekilde indükleyebilir. Tip 1'de tiroid hormonunun sentezi ve salınımı artarken, Tip 2'de hasarlı tiroid bezinden önceden oluşturulmuş T4 ve T3'ün salınmasına yol açan yıkıcı tiroidit vardır (Fariduddin & Singh, 2021).

Kontrol noktası inhibitörleri, anti-neoplastik özelliklere sahip bir tür immünoterapidir ve nivolumab, ipilimumab, pembrolizumab ve atezolizumab gibi ilaçları içerir (Garon-Czml ve ark., 2019). Hastalar genellikle yorgunluk, kilo alma gibi belirsiz hipotiroidi semptomları ile başvurmaktadır. Bu ilaçlar da hipofizite neden olduğundan sekonder hipotiroidizmden ayırt edilmelidir. Hipertiroidi de çok nadir olmakla birlikte görülmektedir (Fariduddin & Singh, 2021).

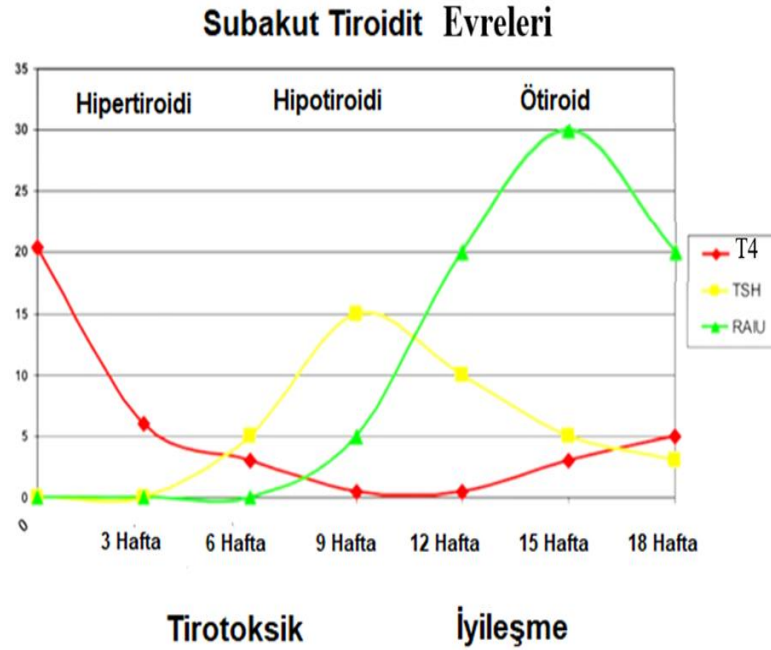
Lityumun, tiroid hormonlarının salgılanmasını azaltarak hipotiroidizme neden olduğu bilinmektedir. Bu, TSH'de bir artışa ve sonunda tiroid bezinin ve guatrın büyümesine neden olur. İnterferon alfa tedavisi gören hastaların yaklaşık %15'inde tiroid fonksiyon bozukluğu gelişir (Miller & Daniels, 2001). Tirozin kinaz inhibitörleri, özellikle sunitinib ve lenvatinib ilacı kullanan hastalarda hem hiper hem de hipotiroidizmi içeren tiroid anormallikleri görülebilir (Fariduddin & Singh, 2021).

f) Riedel tiroiditi: Reidel tiroiditi, tiroid bezinin ilerleyici fibrozisi ile karakterize nadir bir durumdur. Kesin etiyolojisi belirsizdir, ancak son veriler bunun IgG-4 ile ilişkili sklerozan hastalık ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Tiroid bezinin fibröz, diğer organların ilerleyici fibröz ile ilişkili olabilir veya olmayabilir (Umehara ve ark. 2012).

2.5. SUBAKUT TİROİDİT (SAT)

SAT, subakut granümatöz tiroidit, ağrılı tiroidit, subakut nonsüpüratif tiroidit, dev hücreli tiroidit veya de Quervain tiroiditi olarak da bilinir (Volpé ve ark., 1967). SAT, tiroid ağrısının en yaygın nedenidir (Bindra & Braunstein, 2006). Genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarından önce gelir ve kesin kanıtlar olmamasına rağmen viral bir

hastalığa bağlı olduğu varsayılır (Volpé ve ark., 1967). Hastalığa Cocksackie A, B, echovirus gibi virüsler neden olur. Tiroid bezinde fibrotik hale gelen ancak tedaviden sonra normale dönebilen granülomlar oluşur (Peng ve ark., 2020). Hipertiroidizmin nadir bir nedenidir. Yaygın semptomlar boyun ağrısı veya rahatsızlığı, palpasyonda hassasiyet ve ötiroidizm, hipotiroidizm gibi durumlardır. SAT, sessiz ve doğum sonrası tiroidit, tiroid bezi iltihabının neden olduğu geçici tiroid işlev bozukluğu biçimleridir (v Hennessey, 2018). Bu durum genellikle düşük dereceli ateş, yorgunluk ve farenjit semptomlarının bir durumu olarak ortaya çıkmaktadır. Tiroid bezi aşırı derecede ağrılı hale gelir ve palpasyonla hassaslaşır, ağrı sıklıkla çeneye veya kulağa kadar yayılır ve buna bağlı disfaji görülmektedir. Ağrı tek taraflı veya iki taraflı olabilir. Tiroid bezi normal boyutunun 3 ila 4 katına kadar büyüyebilir, ancak aşırı büyük veya büyük ölçüde nodüler bir guatr, SAT'ın özelliği değildir ve alternatif tanı olasılığını artırmaktadır. Ağrı kontrolü için NSAID'ler tercih edilir. Şiddetli ağrı ve şiddetli tirotoksik semptomları durumunda, tirotoksikozla bağlı inflamasyon ve taşikardi tedavisinde kortikosteroidler ve beta blokerler kullanılabilir. Hipotiroidi fazı genellikle hafiftir ve tedavi gerektirmez (Samuels, 2012). Subakut tiroiditin HLA -35 ile de güçlü bir ilişkisi vardır (Ohsako ve ark., 1995). SAT'ın evrelerine göre grafiği şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3: SAT'ın Evrelere Göre Döngüsü (v Hennessey, 2018) RAIU, Radyoaktif İyot Alımı; T4, Tiroksin; TSH, Tiroid Uyarıcı Hormon

SAT olan hastaların yaklaşık %50'sinde, hasarlı tiroid foliküler hücrelerinden önceden oluşturulmuş tiroid hormonunun düzensiz salınımı nedeniyle bir başlangıç tirotoksik fazı vardır (Fatourehci ve ark., 2003). Bu nedenle, hastalar hastalığın seyrinde erken başvururlarsa, genellikle hafif olmakla birlikte tirotoksikoz klinik bulgularına sahip olabilirler. Bu aşama genellikle yaklaşık 3 ila 6 hafta sürer ve önceden oluşturulmuş hormonun tiroid depoları tükendiğinde sona erer. Hastaların yaklaşık üçte biri 6 aya kadar sürebilen bir hipotiroidi fazına girmektedir. Tiroid ağrısı genellikle bu zamana kadar düzelir ve baskın klinik özellikler, devam eden küçük guatr ile birlikte hipotiroidizm görülür. Çoğu hasta, hastalığın başlangıcından 12 ay sonra ötiroidizmi yaşar (Samuels, 2012). Bununla birlikte, bu bozukluklarda tiroid disfonksiyonunun tipleri ve derecesi değişkendir ve bireysel hastalar tek başına hafif veya daha şiddetli tirotoksikoz, tek başına hipotiroidizm veya her iki tip tiroid disfonksiyonu ile başvurabilmektedir (v Hennessey, 2018).

2.5.1. Epidemiyoloji

SAT için mevcut en iyi insidans verileri Minnesota'nın Olmsted ilçesindeki Rochester Epidemiology Project'ten gelmektedir. 1970 ve 1997 yılları arasında SAT'ı olan 94 hasta tespit edilmiştir. Kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bir insidansla yıllık 100.000 bireyde ortalama 12.1 vakalık bir insidansa sahiptir. Çoğunlukla genç erişkinlikte (yılda 100.000 bireyde ortalama 24 kişi) ve orta yaşta (yılda 100.000 bireyde ortalama 35 kişi) daha sık rastlanmaktadır ve artan yaşla beraber sıklığı azalmaktadır (Fatourehci ve ark., 2003; Golden ve ark., 2009). İnsidans oranı, araştırmanın son yıllarında yılda her 100.000 bireyin 3'ünde görülmektedir (Fatourehci ve ark., 2003). Bazı araştırmalar, ilkbahar, yaz veya sonbaharda mevsimsel bir vaka olduğunu öne sürmektedir, ancak bu bulgu her zaman geçerli değildir (Samuels, 2012).

2.5.2. Etiyoloji

SAT'ın viral bir enfeksiyon veya postviral bir inflamatuvar süreçten kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Çoğu hastada tiroidit başlangıcından önce (tipik olarak iki ila sekiz hafta öncesinden) bir üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır. Hastalığın mevsimsel olarak görüldüğü düşünülmektedir (yaz aylarında daha yüksek). Cocksackievirus, kabakulak, kızamık, adenovirüs, SARS-CoV-2 ve diğer viral enfeksiyonlarla ilişkili vakalarda rastlanılmıştır. Tiroid dokusunda viral inklüzyon cisimleri görülmez (VOLPÉ ve ark., 1967; Martino ve ark., 1987; Desailoud & Hober, 2009).

Tiroid otoimmünitesi, hastalığın oluşumunda başlıca etkili değilse de HLA-B35 ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Antijenin makrofajlar üzerindeki HLA-B35 moleküllerine eşsiz bir şekilde bağlandığı görülmektedir. Bir hipoteze göre, hastalığın viral kaynaklı veya virüs kaynaklı konak doku hasarından kaynaklanan bir antijen sağlayan subklinik bir viral enfeksiyondan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ortaya çıkan antijen-HLA-B35 kompleksi sitotoksik T lenfositlerini aktive eder ve daha sonra hücreler enfeksiyonla ilişkili antijen ile kısmi yapısal benzerlik gösterdiğinden tiroid foliküler hücrelere zarar verir. Bununla birlikte, otoimmün tiroid hastalığından farklı olarak, bağışıklık reaksiyonu kendi kendini sürdürmez, bu nedenle süreç sınırlıdır (Burman, 2021).

SAT'ı başlatan faktörler ne olursa olsun, ortaya çıkan tiroid iltihabı, tiroid foliküllerine zarar verir ve foliküllerde depolanan tiroglobulinin proteolizini aktive eder. Sonuçta, klinik ve biyokimyasal hipertiroidizme yol açan büyük miktarlarda T4 ve T3 dolaşıma düzensiz bir şekilde salınır. Bu durum sadece tiroglobulin depoları tükenene kadar sürer, çünkü yeni hormon sentezi de durur, sadece tiroid foliküler hücrelerine verilen hasar nedeniyle değil, aynı zamanda artan serum T4 ve T3 konsantrasyonları tarafından TSH salgılanmasının inhibisyonu nedeniyle de durur. SAT elektron mikroskobu incelemesinde hem granümatöz hem de granümatöz olmayan yamalı lezyonlara sahiptir. Granümatöz lezyonlarda, büyük hücreli, bozulmuş veya kısalmış foliküler hücreler mikrovilluslu foliküler hücrelerin kaybına neden olabilmektedir. Granümatöz olmayan lezyonlarda foliküler bazal membran bozulur ve yerini T lenfositler, monositler ve histiyositler alır (Slatosky ve ark., 2000).

Enflamasyon azaldıkça tiroid folikülleri yenilenir ve tiroid hormon sentezi ve salgılanması devam eder. Genellikle ötiroidizm yoluyla hızlı bir evrim ve ardından

hipotiroidizme geçiş dönemi vardır. Hipotiroidizm, tiroid bezi yeterli tiroid hormon sentezi ve salgısı retinceye kadar sürer, böylece hasta normal homeostazı yeniden kazanır. Her aşama tipik olarak iki ila sekiz hafta sürer. (Burman, 2021) SAT'ta hipertiroidizm genellikle hafif ve geçicidir, ancak nadiren ventriküler taşikardi ve hatta tiroid fırtınasına neden olabilir (Alper ve ark., 2007; Sherman & Ladenson, 2007).

2.5.3. Patoloji

SAT'ta tiroid genellikle orta derecede büyümüştür. Büyük iğneli tiroid biyopsileri, nötrofiller, lenfositler, histiyositler ve dev hücrelerle yaygın infiltrasyonu, tiroid foliküllerinin bozulması ve kollapsını ve tiroid foliküler hücrelerinin nekrozunu ortaya çıkarır. Daha sonra bir miktar fibroz olabilir, ancak sonunda bez histolojisi normale döner. İnce iğne aspirasyon biyopsileri aynı inflamatuvar hücreleri, ayrıca foliküler hücre kümelerini ve kolloid kitlelerini ortaya çıkarır (Burman, 2021). SAT'ta tiroid bezi biyopsisi genellikle gerekli değildir. Bununla birlikte, tanının belirsizliğı nedeniyle biyopsi yapılırsa, sonucu viral bir enfeksiyonla uyumlu, bazen dev hücreli granülomatöz infiltrat gösterir (Fatourehchi ve ark.,2003).

2.5.4. Klinik Belirtiler

Semptomlar ani veya kademeli olabilir ve öncesinde bir st solunum yolu enfeksiyonu olabilir. SAT'ta ateş, yorgunluk, halsizlik, anoreksi ve miyalji sık görülür. Ağırtiroid bölgesi ile sınırlı olabilir veya st boyun, çene, boğaz, st göğüs veya kulaklara yayılabilir, öksürmek veya başı çevirmekle şiddetlenebilir. Bazı durumlarda ağırtiroid o kadar şiddetlidir ki hasta boyun palpasyonunu tolere edemez. oğ hastada başlangıçtan itibaren her iki tiroid lobu da etkilenir, ancak ağırtiroid, hassasiyet ve genişleme tek taraflı olabilir veya bir tarafta başlayıp daha sonra diğerk tarafa günler hatta haftalar sonra yayılabilir. Hastaların yaklaşık yarısında hipertiroidi semptom ve bulguları vardır, ancak genellikle boyun ağırtiroid ve hassasiyet hastalığı hakimdir ve bunların yokluğnda tanı rutin olarak yapılmamalıdır. Ani ısı artışı da meydana gelebilir. Sonuç olarak, bazı hastalar önce bir kulak burun boğaz uzmanına danışırlar.

Tiroid bezi tipik olarak hafif veya orta derecede yaygın veya asimetrik olarak büyümüştür ve neredeyse her zaman hassastır (Burman, 2021).

Tiroid iltihabı ve hipertiroidizm geçicidir ve hasta tedavi edilmese bile genellikle iki ila sekiz hafta içinde geçer. Bunu, iki ila sekiz hafta veya daha uzun süren geçici, genellikle asemptomatik hipotiroidizm dönemi izleyebilir, ancak iyileşme en sık olarak kısa vadede tamamlanır. Mayo Clinic'te görülen subakut tiroiditi olan 160 hastayı kapsayan bir takip çalışmasında, hastaların yüzde 15'inde sonunda levotiroksin tedavisi gerektiren kalıcı hipotiroidi geliştiği görülmüştür. Hastaların sadece yüzde 4'ünde nüks (ilk ataktan 6 ila 21 yıl sonra) oluşmuştur. Başka bir çalışmada, 13.6 ± 5.6 yıl sonra hastaların yüzde 1,6'sında nüks meydana gelmiştir (Burman, 2021).

2.5.5. Laboratuvar Bulguları

Tiroid hassasiyetine ek olarak, hemen hemen tüm hastalarda, hastalığın erken evrelerinde hipertiroidizmin biyokimyasal kanıtları (serumda yüksek serbest T4 ve T3 ve düşük TSH konsantrasyonları) vardır, ancak çoğunda tiroid semptomları çok azdır. Serumda serbest T4 ve T3 konsantrasyonları genellikle sadece hafif bir şekilde yükselir ve serumdaki T3 seviyesi, Graves hipertiroidizmi olan bazı hastalarda olduğu gibi tipik olarak orantısız bir şekilde artmaz (Burman, 2021).

Eritrosit sedimentasyon hızı genellikle 50 mm/saatten fazladır ve 100 mm/saati geçebilir. C-reaktif protein (CRP) de yükselebilir. Diğer karakteristik laboratuvar bulguları (tanıyı doğrulamak için rutin olarak gerekli olmasa da) tiroid bezinden salınmaya bağlı yüksek serum tiroglobulin konsantrasyonları, hafif anemi ve lökositozu içerir. Karaciğer fonksiyon testleri de ilk hipertiroidi fazı sırasında anormalken daha sonra hastalık düzeldikçe sonraki bir ila iki ay içinde tipik olarak normale döner. Serum antitiroid peroksidaz veya antitiroglobulin antikorları genellikle belirlenemez veya düşük titrede bulunur. Bazı hastalarda, muhtemelen önceki inflamasyon döneminde tiroid antijenlerinin salınımına verilen yanıtın neden olduğu, geçici subklinik veya açıkça hipotiroidizm döneminde serum antitiroid antikor konsantrasyonlarında artış olur (Burman, 2021).

2.5.6. Görüntüleme Bulguları

SAT'ın ayırt edici özelliği, tirotoksik faz sırasında düşük radyoaktif iyot alımıdır (RaIU), çünkü iltihaplı tiroid bezi iyotu tutmaz. Tirotoksik faz sona erdiğinde, RAIU normale döner veya hipotiroid fazı sırasında yükselir. SAT'ta tiroid ultrasonografisi yapılmaz, ancak ultrasonografi yapılırsa, inflamatuvar süreç nedeniyle sıklıkla homojen olmayan hipoekojenik doku, bazen nodüller görülebilmektedir (Fatourehci ve ark., 2003; Benbassat ve ark., 2007; Nishihara ve ark., 2008 ; Omori ve ark., 2008; Espinoza ve ark., 2010).

2.5.7. Tedavi

NSAID'ler subakut tiroiditte tiroid ağrısının birinci basamak tedavisinde kullanılır. Şiddetli vakalarda veya NSAID'lerin etkili olmadığı durumlarda glukokortikoidler kullanılmaktadır. Ağrının çözülmesi, glukokortikoidlerde NSAID'lere göre daha hızlıdır. Glukokortikoidler çok erken kesilirse ağrı tekrarlar ve ilacın daha uzun bir süre için yeniden başlatılmasını gerektirir (Mizukoshi ve ark., 2001; Fatourehci ve ark., 2003).

β -blokerler, tirotoksik faz sırasında semptomların kontrolü için kullanılır, ancak semptomlar hafifse sıklıkla tedaviye gerek yoktur. Tiyonamidler (metimazol ve propiltiourasil) etkisizdir, çünkü tirotoksikoz, yeni tiroid hormonlarının sentezinden ziyade önceden oluşturulmuş tiroid hormonunun salınmasından kaynaklanır. Hasta hipotiroidi fazına girdikten sonra gerekirse semptomları tedavi etmek için levotiroksin (LT4) kullanır. Hasta semptomlardan bağımsız olarak gebelik düşünüyorsa LT4'de almalıdır. LT4, subakut tiroidit başlangıcından itibaren 12 ay geçene kadar sürdürülmelidir ve daha sonra kesilir, çünkü hasta o zamana kadar tamamen iyileşmiş olur (Samuels, 2012).

SAT'ı olan hemen hemen tüm hastaların tiroidleri iyileşir, ancak yaklaşık %5 ila %15'inde 12 ay sonra kalıcı hipotiroidi gelişir (Fatourehci ve ark., 2003; Benbassat ve ark., 2007; Nishihara ve ark., 2008).

2.5.8. SAT'ın HLA Türleriyle İlişkisi

Hastalığa duyarlılığın, belirli HLA türlerinin ortaya çıkmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. İlk olarak 1975 yılında Nyulassy ve ark. SAT'lı hastalarda *HLA-B35* sıklığının önemli ölçüde arttığını gözlemlemişlerdir (Nyulassy, 1975). O zamandan sonra, SAT ve *HLA-B35* arasındaki ilişki birçok araştırmacı tarafından birkaç farklı popülasyonda gösterilmiştir (Farid & Bear, 1981). Ohsako ve ark. SAT'lı 56 Japon hastayı 238 sağlıklı bireyle karşılaştırdığında, *HLA-Bw67* ve *HLA-Cw3*'ün arttığını gözlemlemişlerdir (Ohsako ve ark., 1995). Birkaç araştırmacı ayrıca SAT ve *HLA-Cw4* arasında olası bir korelasyon bulmuştur. SAT ve *HLA-Dw1* (mevcut terminoloji — *HLA-DRB1*01*) ve *HLA-DRw8* (mevcut terminoloji — *HLA-DRB1*08*) arasında zayıf ilişkiler görülmüş, fakat istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (Goto ve ark., 1985).

SAT ve *HLA-B*35* arasında belirgin bir korelasyon olduğu bilinmektedir (Goto, ve diğerleri, 1985). SAT hastalarında *HLA-B*35* sıklığı %67 ila %72,5 arasında değişmektedir (Nyulassy, 1975). Ancak *HLA-B35* negatif hastalarda herhangi bir genetik yatkınlık yokluğunda SAT'ın oluşup oluşmayacağı belli değildir (Ohsako ve ark., 1995; NYULASSY ve ark., 1977). Çalışmalar, *HLA-B*35* ve *HLA-C*04:01* allellerinin ortaya çıkmasının, SAT için genetik yatkınlığın bir belirteci olduğunu göstermektedir. Ancak *HLA-C*04:01*'in, *HLA-B*35* ile bağlantısı olması tek başına bağımsız bir SAT risk faktörü olarak görülmez (Stasiak ve ark., 2020).

SAT ile ilgili olduğu kanıtlanmış dört HLA allelinin herhangi birinin varlığına dayanarak SAT tanısı veya SAT'a duyarlılık genetik olarak belirlenebilmektedir. Bu yeni yüksek riskli allellerin (esas olarak *HLA-B*18:01*) varlığının SAT'ın klinik seyri üzerinde büyük etkisi vardır (Stasiak ve ark., 2020).

2.5.9. SAT ve Sars-Cov-2 Arasındaki İlişki

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) salgını döneminde 2020'nin 2. ve 4. çeyreğinde görülen SAT'de FT4, CRP, Tg ve ESR seviyelerinin önemli ölçüde yüksek olması, SARS-CoV-2 tarafından indüklenen SAT'nin klinik tablosunun diğerlerine kıyasla daha şiddetli olduğunu göstermektedir. Ayrıca, SARS-CoV-2 öncesi hastalara kıyasla, SARS-CoV-2'ye sahip olan SAT hastalarının daha şiddetli solunum semptomları,

boyun ağrısı ve hipotiroidizm gösterdiği görülmüştür. Tüm bu bulgular, diğer virüslerin neden olduğu daha önce gözlemlenenlere kıyasla SARS-CoV-2 tarafından indüklenen SAT vakalarının daha ciddi olduğuna işaret etmektedir. Bu bulgulardan bazıları, bu SAT vakalarının muhtemelen belirlenememiş SARS-CoV-2 enfeksiyonlarından kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu hastalar SARS-CoV-2 öncesi ve SARS-CoV-2 sonrası hastalar arasında orta düzeydedir (Nishihara ve ark., 2008; Nishihara ve ark., 2019; Latrofa ve ark., 2012).

Belli bir bölgede yaşayan insan popülasyonunun büyük bir kısmı SARS-CoV-2 enfeksiyonundan etkilenmiş olmasına rağmen 2020 yılında toplam SAT sayısında önceki yıllara göre bir artış gözlemlenmemiştir. Bu, SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerin yalnızca küçük bir bölümünün SAT yaşadığını göstermektedir ve bu durum SAT hastalığının yalnızca hastalığa yatkın kişilerde geliştiği fikrini destekler. Ayrıca bulgular SAT şiddeti ve hipotiroidi gelişme riskinin, virüs ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak, çalışmalar, SARS-CoV-2 pandemisinin, toplam SAT vakası sayısında bir artışla ilişkili olmamasına rağmen, hastalığın şiddetini etkilediğini ve hastalığın daha şiddetli formlarına yol açabileceğini göstermektedir (Ohsako ve ark., 1995)

SARS-CoV-2 virüsünün tiroid dokusuna verdiği hasar tam olarak bilinmemektedir. 2002-2003 yıllarında %10 ölüm oranına sahip atipik pnömoni virüsünün (SARS-CoV) tiroid bezi hasarına ilişkin veriler bulunmaktadır (Sørensen ve ark., 2006). SARS-CoV'dan ölenler arasında, tiroid bezinde apoptotik hücrelerin folikülün lümenine büyük ölçüde yayılmasıyla birlikte foliküler epitelde yıkım gözlenmiştir. Enflamatuvar yanıt ve apoptoz, SARS-CoV'da tiroid dokusu hasarının olası mekanizması olarak kabul edilebilmektedir. Araştırmacılar, en temel patojenik faktörlerin hastanın aşırı immün yanıtı, lenfositlerin yok edilmesiyle ortaya çıkan immün yetmezlik ve hücrelerin doğrudan yok edilmesi olduğu sonucuna varmışlardır. SARS patogeneğinde baskın olan apoptozun, tiroid bezi de dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde bir dizi yapısal olmayan proteinin ekspresyonu ile tetiklendiği de bulunmuştur (Law ve ark., 2005; Yuan ve ark., 2005).

SARS-CoV-2 virüsü tiroid bezine doğrudan viral hasar verebilir. SARS-CoV-2'de subakut tiroidit gelişimini açıklayan hipotezlerden biri Anjiyotensin dönüştürücü enzim

2 (ACE2) reseptörleri ile etkileşimdir. ACE2'nin koronavirüsün neden olduğu akciğer hasarının patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. SARS-CoV-2, konakçı hücreleri istila etmek için böbrekler, adrenal bezler, yağ dokusu, tiroid bezi, endotel, pankreas, testisler, yumurtalıklar ve insan hipofiz bezindeki ACE2 reseptörlerini kullanır (Hamming ve ark., 2004). Tiroid bezindeki ACE2 reseptörleri, virüs için bir giriş kapısı ve önemli bir hasar mekanizması görevi görebilmektedir (Semikov ve ark., 2021).

Bir koronavirüs enfeksiyonu sonrası gerçek subakut tiroidit insidansının literatürde bildirilenden önemli ölçüde daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. Şiddetli olmayan semptomlar üst solunum yolu semptomları ile birleşebilir, bu da altta yatan subakut tiroiditi ayırt etmeyi zorlaştırır; bu nedenle bu hastaların iyi bir anemnez ve muayene ile dikkatle değerlendirilmesi gerekir (Aemaz Ur Rehman ve ark., 2021). Chen ve ark. COVID-19 hastalarının %56'sında TSH düzeyinde önemli bir düşüş gözlemlemiş ve bu durumun dolaylı bir şekilde tiroid dokusunun yıkımını gösteren, hastalığın ciddiyeti ile de paralellik gösterdiği görülmüştür (Chen ve ark., 2021). SARS-CoV-2 ile ilişkili subakut tiroiditin varsayılan daha yüksek insidansı, pulmoner komplikasyonların teşhisiyle tespit edilebilir. Koronavirüs enfeksiyonu sonrası uzun dönemde tiroid durumunu araştıran çalışmalar bu ilişkinin daha belirgin olarak ortaya çıkmasına olanak sağlayacaktır (Semikov ve ark., 2021).

2.6. MİKRO RNA'LAR (miRNA'LAR)

miRNA'lar gen ekspresyonunun negatif düzenleyicileri olan endojen kısa tek sarmallı kodlanmayan RNA'lardır. Tamamlayıcı 3' UTR mRNA'larına seçici olarak bağlanırlar ve bunları ya bölünme ya da translasyonel baskı için hedeflerler (Zeng ve ark., 2003). Mevcut veriler insanda 2500'den fazla olgun miRNA yer aldığını göstermekte ve çalışmalar yapıldıkça bu miRNA'ların arttığı gözlenmektedir (Kozomara & Griffiths-Jones, 2014) Fonksiyonları tam olarak belirlenememiş olsa da miRNA'ların hücre farklılaşması, çoğalması ve hayatta kalmasının düzenlenmesinde önemli rollere sahip oldukları bilinmektedir (Lewis ve ark., 2005). Olgun miRNA'lar, çoğu insan geninin ifadesini kontrol eder ve insan genlerinin %60'ından fazlasının transkriptlerinin en az bir korunmuş miRNA bağlanma bölgesi taşıdığı tahmin edilmektedir (Panwar , Omenn, & Guan, 2017). MiRNA'ların bağışıklık fonksiyonlarında ve otoimmünite ve otoimmün

hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (O'connell ve ark., 2010; Liu ve ark.,2012).

Birçok miRNA'nın, T hücrelerinin, B hücrelerinin, dentritik hücrelerin, makrofajların ve diğer immün hücre türlerinin hayatta kalması, gelişmesi, farklılaşması ve işlevi için önemli olduğu gösterilmiştir (Liu ve ark.,2012). Ayrıca, birçok çalışma insan kanserlerinde miRNA'ların rolünü desteklemiştir. Gen ekspresyonunun negatif düzenlenmesi yoluyla, miRNA'lar ya tümör büyümesini ve ilerlemesini desteklemek için "oncomiRs"(kansere ilişkili miRNA) olarak ya da tümör baskılayıcılar olarak işlev görebilir (He ve ark., 2005). Özofagus, meme, mide, kolorektal, pankreas ve akciğer kansinimleri dahil olmak üzere çeşitli insan kanserlerinde değiştirilmiş miRNA ifadesi tespit edilmiştir. MiRNA ifade modellerini ve bunların gen ifadesi üzerindeki etkilerini anlamak, tümör gelişimi ve ilerlemesinin daha iyi anlamamızı ve potansiyel terapötik hedefler oluşturmamızı sağlayabilir (Lu ve ark., 2005; Nikitina ve ark., 2012).

2.6.1. MIR375

MIR375 (Gene ID:494324), kromozom 2q35'te 64 bç'lik bir yer kaplayan ncRNA kodlayan bir gendir (Şekil-4). Ayrıca MIRN375, mir-375, miRNA375, hsa-mir-375 adlarıyla da bilinir. Tek bir ekzonu vardır (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/494324>).

Olgun dizisi 22 nükleotidden (UUUGUUCGUUCGGCUCGCGUGA) (Erişim No. MIMAT0000728) oluşan MIR375, insan genomu üzerinde kristal beta A 2 (CRYBA2) ve kirpikler ve kamçı ile ilişkili protein 65 (CCDC108/CFAP65) genleri arasında bulunur (Shi ve ark., 2017). MIR375, bağışıklık, iltihaplanma, gelişme, sinir ağı, virüs replikasyonu, kanser biyobelirteçleri vb. gibi birçok alanda bahsedilmiştir.



Şekil 4 : MIR375' in Kromozom 2 Üzerindeki Lokasyonu

Serumda miRNA düzeylerinin Graves Hastalığı ve Hashimoto hastalığı ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada Graves Hastalığı olan bireylerde miR-16, miR-22,

MIR375 ve MIR451A seviyelerinin artmış olduğu görülmüştür. Öte yandan, sağlıklı deneklere kıyasla Hashimoto hastalığı bireylerde de miR-22, MIR375 ve MIR451A'nın ifade düzeylerinde artış saptanmıştır. Sağlıklı deneklere göre otoimmün tiroid hastalığı (AITD) olan bireylerde serumdaki MIR375 düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (Yamada ve ark., 2014). MIR375, yardımcı T hücresi 2 (Th2) adaptif bağışıklık fonksiyonunu birbirine bağlayan çok önemli bir sitokin olan timik stromal lenfopoietini (TSLP) de düzenlenmektedir (Zhang ve ark., 2012; Bleck ve ark., 2013). Anti-MIR375'in, TSLP mRNA'sını azalttığı, MIR375'in TSLP mRNA'sını arttırdığı gözlenmiştir. TSLP ile uyarılan yardımcı T hücresi olan dentritik hücreleri (CD4+), Th2 fenotipli Antijene özgü T hücrelerini uyarmasının yanı sıra, TSLP ifade seviyelerini arttırmakta ve Graves hastalığı olan bireylerde Th17 hücrelerinin farklılaşmasına katkıda bulunmaktadır (Tsai ve ark., 2012).

Çözünen taşıyıcı gen ailesi 2 (SLC16a2), medüller tiroid karsinomlarında tümör olmayan tiroid dokusuna göre aşağı yönde regüle edilmektedir. SLC16a2'nin tiroid hormonu taşıyıcısı olan Mono karboksilat taşıyıcı 8 (MCT8)'i kodladığı bilinmektedir. SLC16a2 genini inaktive edici mutasyonlar, ciddi zekâ geriliği ile sonuçlanan X'e bağlı bir sendrom olan Allan-Herndon-Dudley sendromu (AHDS) ile sonuçlanabilmektedir (Kinne ve ark., 2011).

Öte yandan, Yes ile ilişkili protein 1 (YAP)'in ifadesinin, medüller tiroid karsinomunda tümör gelişimi veya ilerlemesi ile ilişkili olma olasılığı daha yüksektir. YAP1 hem onkojenik hem de tümör baskılayıcı aktiviteler uygulayabilen ve MIR375'in bilinen bir hedefi olan bir transkripsiyonel koaktivatördür. Son zamanlarda, MIR375'in histon lizin-N metiltransferaz enzimi (ASH1) aracılı aktivasyonunun, akciğerin küçük hücreli karsinomunda nöroendokrin farklılaşması için önemli olduğu gösterilmiştir. ASH1 nakavtlarının, nöroendokrin hücrelerin apoptozisine yol açtığı ve adenokarsinom hücre hatlarına ASH1 girişinin, nöroendokrin farklılaşmasına neden olduğu gösterilmiştir. ASH1'in MIR375 ifadesini indüklediği, bunun da YAP1'i inhibe ettiği ve nöroendokrin farklılaşma ile akciğer tümörlerine özgü bir yolda tümör hücresi proliferasyonuna yol açtığı düşünülmektedir (Nishikawa ve ark., 2011).

MIR375 azalmış hücrelerin fonksiyonel çalışmaları, nöroendokrin farklılaşmasının azaldığını, hücre proliferasyonunun önemli ölçüde inhibisyona

uğradığını ve ankradan bağımsız koloni oluşumunun azaldığını ve ksenograft modellerinde önemli ölçüde daha yavaş tümör büyümesi olduğunu göstermiştir. MIR375'in akciğer ve nöroendokrin kanser hücrelerinin spesifik farklılaşmasını düzenlediği bilinmektedir ancak karsinoidlerde RNA düzenlemesi ve tümör oluşumundaki rolü bilinmemektedir. Birçok kanserde bir tümör baskılayıcı olarak düşünülse de deneysel veriler, MIR375'in H727 hücrelerinde bir onkogen olarak görev yaptığını göstermektedir (Yan ve ark., 2014; Yang ve ark., 2021).

MIR375 ifadesinin aşağı yönde regülasyonu, çeşitli kanser türlerinin negatif yönde ilerlemesinin düzenlenmesine katılmaktadır (Gan ve ark., 2017). Örneğin, MIR375'in kolorektal kanserde aşağı yönde regüle edildiği ve İnflamatuvar yanıtı iyileştiren özgüllük proteini-1(Sp1) ifadesini inhibe ederek kanser ilerlemesini baskıladığı bildirilmiştir (Liu ve ark., 2018). MIR-375 ekspresyonunun ayrıca meme kanserinde de aşağı yönde regüle edildiği bilinmektedir ve miR-375, Y-kutusu bağlayıcı protein (YBX1)'in 3'UTR'sini doğrudan hedefleyebilme yeteneğine sahiptir, bundan dolayı meme kanserinin karsinojenezini ve gelişimini baskılamaktadır (Liu ve ark., 2016). MIR375'i hepatoselüler karsinoma (HCC)'nın tirozin 3-monooksijenaz/triptofan 5-monooksijenaz aktivasyon proteini zeta (YWHAZ) ifadesini aşağı yönde regüle ederek SMMC-7721(hepatoselüler karsinoma hücre hattı) hücrelerinin çoğalmasını, göçünü ve istilasını baskıladığı gösterilmiştir (Zhao ve ark., 2018). Bunun yanı sıra MIR375, otofaji ile ilişkili gen 14 (ATG14) ifadesinin düzenlenmesi yoluyla HCC hücrelerinin sorafenibe (ileri evre karaciğer ve böbrek kanseri için oral olarak alınan ilaç) duyarlılığını arttırabildiği görülmüştür (Yang ve ark., 2020). Yapılan çalışmalara göre, MIR375'in HCC gelişimi üzerindeki inhibitör etkisi, hepatoselüler karsinom hücre hattında yer alan (SNU-398 ve HepG2) hücreleri kullanılarak gösterilmiş ve bir çeşit dairesel RNA olan circ_0072088'in HCC'de MIR375'in düzensizliğine katkıda bulunduğunu göstermiştir (Li ve ark., 2021).

MIR375'in düzenleyici mekanizmasında, MIR375 birçok fonksiyonel genleri hedefleyebilir ve epigenetik oluşumlarda birçok genin transkripsiyonunu ve translasyonunu düzenleyebilir. Bu nedenle MIR375'i hastalık tanısında yeni bir biyobelirteç olarak kullanmak ve klinik tedavide uygulamak yararlı olabilir (Liu ve ark.,2021). Beyin, kolon, akciğer, mide, ince bağırsak ve pankreasta MIR375'in, diğer dokulara kıyasla yüksek oranda ifade edildiği görülmüştür (Ludwig ve ark., 2016). Bu da

MIR375'in birçok biyolojik yolda düzenleyici rol oynadığını göstermektedir. Örneğin MIR375, bağışıklık hücresi davranışlarının (makrofajlar ve yardımcı T hücreleri gibi) düzenlenmesinde ve otoimmün hastalıklarda etkilidir. Ayrıca, MIR375, nöron, osteogenez, adiposit gelişiminde de önemli rol oynamaktadır.

2.6.1.1. MIR375 ve Bağışıklık

Bağışıklık sistemi, birçok biyolojik yapı ve süreçten oluşan bir konak savunma sistemidir. Son yıllarda, MIR375'in çoklu bağışıklık süreçlerinde yaygın olarak rapor edilmesi, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde kritik bir rol olarak işlev görebileceğini göstermektedir (Liu ve ark., 2021).

2.6.1.2. MIR375'in Makrofajlar Üzerindeki Etkisi

MIR375'in inhibe edilmesi, makrofajlarda (Kupffer hücreleri) İnterlökin-6 (IL-6), Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a) ve İnterlökin-1-beta (IL-1 β) gibi enflamatuvar faktörleri azaltır, fakat astrositleri yukarı yönde regüle eder (Ke ve ark., 2019). Memelilerde MIR375'in düzenleyici ifadesinin, C- C motifli kemokin ligand 2 (Ccl2) gen ifadesini düzenlediği ve makrofajların salınımını arttırdığı görülmüştür. Tümör hücresinin ürettiği MIR375, CD36 reseptörü aracılığıyla tümörle ilişkili makrofaj (TAM)'lar tarafından alınmış, daha sonra makrofaj göçünü ve tümör hücreleriyle ilişkisini arttırmak için TAM'larda doğrudan tensin 3 (Tns3) ve paxillin (Pxn) genini hedeflemiş, bu da MIR375'in sadece tümör hücrelerinden TAM'lara transfer olmayacağını, aynı zamanda bağışıklık sisteminde düzenleyici olarak da işlevi olduğunu göstermiştir (Frank ve ark.,2019).

Çalışmalar, MIR375'in sadece makrofajla ilgili genleri düzenlemekle kalmayıp, aynı zamanda makrofajların bulunduğu bir dizi fizyolojik sürece de katıldığını ortaya koymuştur. Örneğin, immünomodülatör tetrasiklinler, dekstran sodyum sülfat (DSS) ile indüklenen farelerde mukozal iyileşmesine yardımcı olabilecek in vitro makrofaj sitokin salınımını güçlendirmiş ve MIR375 ifade seviyesi yükselmiştir (Garrido-Mesa ve ark., 2018). Ayrıca MIR375 ifade ateroskleroza azaltan Tanshinone IIA (TNA) tarafından

inhibe edilmiş, bu da sonuç olarak makrofajla ilişkili genlerin ifade seviyesini yükseltmiştir (Liu ve ark., 2021).

2.6.1.3. MIR375'in ve Th1 ve Th2 Bağışıklık Üzerindeki Etkileri

MIR375'in TNF- α ifadesini etkilediği gösterilmiştir (Wu, Bi, Liu, & Wang, 2019), bu da MIR375/TNF- α birleşiminin Th1 immün tepkisi için önemli olabileceğini göstermiştir. Bunun yanı sıra, IL-10 eksikliği olan farelerde, MIR375'in ifadesi yükselmiştir (Schaefer ve ark., 2011).

MIR375 eksikliği olan farelerde, Th2'de rol oynayan antiparazitik sitokin olan bağırsak TSLP ve resistin benzeri molekül beta (RELM β) proteinlerinin önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Ayrıca IL-13, miR-375'i indükleyerek bir Th2 amplifikasyon döngüsü oluşturmuştur (Biton ve ark., 2011).

Tip 1 diabetes mellitus (T1DM) durumunda, T lenfositler ve makrofajlar tarafından pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sağlanmış ve MIR375'in, doğrudan T1DM patogenezi ile ilgili çeşitli dokularda (serum/plazma, pankreas ve periferik kan mononükleer hücreleri) ifade edildiği görülmüştür (Assmann ve ark., 2017). Ayrıca MIR375'in crohn hastalığı (CD), inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), ve ülseratif koliti (UC)'i ayırt etmek için biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

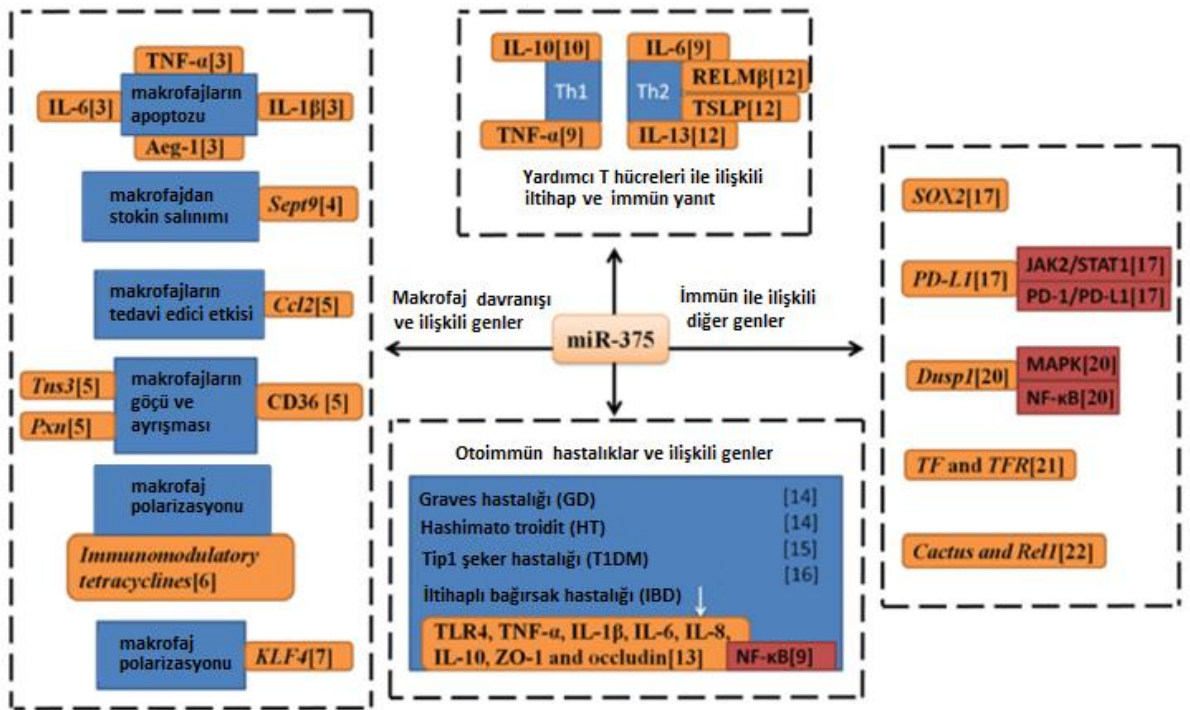
MIR375, embriyonik kök hücre geni SRY (Cinsiyet belirleme bölgesi Y) - kutu 2 (SOX2) üzerinde doğrulanmış bir hedef bölgeye sahiptir (Shaffie ve ark., 2016). SOX2 küçük hücreli olmayan akciğer karsinomunda (KHOAK) önemli bir antijen olarak tanımlanmıştır ve bu da MIR375'in SOX2 yoluyla KHOAK ile immünolojik olarak ilgili olabileceğini göstermektedir, çünkü akciğer keseciklerinde SOX2'ye özgü T hücreleri yer almaktadır (Dhodapkar ve ark., 2013).

Ayrıca MIR375'in, programlanmış ölüm 1 ligand 1'in (PD-L1) baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom hücrelerinde Janus kinaz 2/Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 1 aktivatörü (JAK2/STAT1) aracılığıyla PD-1/PD-L1 sinyalini azaltarak hücrel immün yanıtları arttırdığı gösterilmiştir (Wu ve ark., 2018). MIR-375, hedef gen Dusp1'i (NF- κ B sinyal yolağında yer alan bir gen) negatif olarak düzenleyebilir ve

bağışıklık sistemini etkileyebilir (Sun ve ark.,2018). MIR375'in, transferrin (TF) ve transferrin reseptörünün (TFR) ifadesini negatif olarak düzenlediği gösterilmiştir (Liu ve ark., 2021).

2.6.1.4. MIR375'in İltihaplanma ve İnflamasyon Yanıtı ile İlişkisi

MIR375'in biyolojik yollarda yer alan genlerle ilişkisi şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 5 : MIR375'in Kapsamlı Biyolojik Yollarda Düzenleyici Rol Oynayan Birçok Genle İlişkisi (Liu ve ark., 2021)

Anti-enfeksiyon sürecinde iltihaplanma ve bağışıklık birbirinden ayrılamaz ve T yardımcı hücrelerin aracılık ettiği yanıt buna bir örnektir. Th1 ve Th2'deki inflamatuvar yanıtların yanı sıra MIR375, çeşitli inflamasyon yanıtlarında da rol oynamaktadır (Liu ve ark.,2021). MIR375'in yukarı regülasyonunun, Parkinson hastalığı olanlarda SP1'i inhibe ettiği gösterilmiştir (Cai ve ark., 2020). MIR-375, otofajiyi inhibe eder ve otofaji ile ilgili protein 7'yi (ATG7) düzenleyerek asiner hücrelerin iltihaplanmasını destekler (Zhao ve ark., 2020). Ayrıca, miyokard enfarktüsünün neden olduğu durumlarda anti-MIR375

tedavisi, bir tür hücre duvarı bileşeni (LPS) tehdidinde -kısmen 3-fosfoinositid bağımlı protein kinaz 1/Protein kinaz B (PKC-1/AKT) sinyal mekanizması yoluyla- azalmış inflamatuvar yanıt ve azalmış pro-inflamatuvar sitokin sekresyonu göstermiştir (Garikipati ve ark.,2017). Ayrıca miR-375'in TSLP'yi desteklediği ve daha sonra alerjik rinit (AR) farelerinde alerjik semptomları ve tip II sitokinlerin üretimini artırdığı bulunmuştur (Luo ve ark., 2020).

MIR375'in ayrıca nöronlar ve epitel hücreleri arasındaki çapraz iletişime aracılık ettiği görülmüştür. Örneğin, enterik nöronlar tarafından bol miktarda üretilen ve bağırsak iltihabının önemli bir düzenleyicisi olan Nöropeptid Y (NPY), MIR375'i aşağı regüle etmenin aracılık ettiği NPY-epitelyal çapraz iletişim yoluyla inflamasyonun neden olduğu tümör oluşumunu düzenlemektedir (Jeppsson ve ark., 2017). Bu durum, MIR375'in iltihaplanma sürecinde düzenleyici rolünü ortaya koymaktadır.

2.6.1.5. Nöronlarda MIR375'in İfadesi

MIR375'in aşırı ifadesi, beyin kaynaklı nörotrofik faktörün (BDNF) indüklediği sinir iltihabı büyümesini yavaşlatabilir (Abdelmohsen ve ark., 2010). MIR-375, kanser hücrelerine bağlanan çoklu Notch yolu proteinlerini (Notch2 ve RBPJ) transkripsiyon sonrası inhibe etmekte ve Merkel Hücreli Karsinom (MCC) hücre hattındaki nöroendokrin farklılaşmasını uyarmaktadır (Abraham ve ark., 2016).

Birkaç çalışma da MIR375'in nöronal apoptozda rolünü göstermiştir. Örneğin MIR-375/SIX4 kompleksinin, Alzheimer hastalığı olan farelerde nöronal apoptozunu azaltan uzun zincirli kodlama yapmayan RNA (lncRNA) ve protein olmayan bir RNA olan WT1-AS tarafından inhibe edildiği görülmüştür (Wang ve ark., 2020). MIR-375, tümör baskılayıcı p53'ü inhibe etme ve ardından DNA hasarına yanıt olarak nöronları apoptozdan koruma yeteneğine sahiptir (Bhinge ve ark., 2016). Şu anda MIR375'in, nöronda görevi tam olarak bilinmemektedir, ancak önemi, düzenleyici bir faktör olmasına bağlıdır.

MIR375'in inhibisyonu adipojenik farklılaşmada da etkili olup, adiponektin reseptörü 2'nin (ADIPOR2) artmasına yol açar ve bu nedenle insan mezenkimal kök

hücrelerinde ve preadiposit hücre hattında azalmış bir adipojenik farklılaşmaya aracılık eder, bu da MIR375'in bu süreçte bir aktivatör olduğunu gösterir (Kraus ve ark., 2015) .

MIR375, adacık oluşumu, pankreas gelişimi ve β -hücrelerinin salgılanması ile ilgili göreceli genlerin ifadesinin düzenlenmesi yoluyla diyabette hayati öneme sahiptir. Belirgin bir şekilde MIR375'in ifadesi, insan pankreas adacıklarının gelişimi/farklılaşması sırasında artar (Zhao ve ark., 2018).

2.6.1.6. MIR375'in İnsan Virüsü (İnsan HPV Virüsü) ile İlişkisi

Rahim ağzı kanserinin etiyolojik ajanları yüksek riskli insan papilloma virüsleridir (HR-HPV) ve HR-HPV ile ilişkili hastalıklarda anormal MIR375 ekspresyonu gözlenmiştir (Tian ve ark.,2014).

HPV16'daki (bir tür erken viral onkoproteinler ve rahim ağzı kanserindeki en onkojenik genotip) MIR375 mekanizmasına gelince, araştırmalar MIR375'in promotör bölgesinde metilasyonun var olduğunu ve bu nedenle MIR375'in ifade seviyesini etkilediğini göstermiştir. Bunun yanı sıra MIR375, HPV ile ilişkili karsinogenezdeki çeşitli genleri de hedeflemekte ve bir dizi fizyolojik değişikliği tetiklemektedir. Örneğin MIR375'in, insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü (IGF- 1R)'nü hedefleyerek HPV16-pozitif insan rahim ağzı kanseri hücrelerinin proliferasyonunu, istilasını etkilediği ve apoptozu azalttığı gösterilmiştir (Yu ve ark., 2016) . Ayrıca MIR375'in, p53 geniyle ubiquitin protein ligaz E3A'yı (UBE3A) hedefleyerek HR-HPV-pozitif rahim ağzı kanseri hücrelerinin radyo-duyarlılığını düzenlediği görülmüştür (Song ve ark.,2015).

2.6.1.7. MIR375'in Kanser Patogenezi ile İlişkisi

MIR375'in düzensizliği, kanserin patogenezi ile ilişkilidir (Liu ve ark.,2021).

Çalışmalar, MIR375'in B hücreli lenfoma-2 (Bcl – 2)'yi bloke ederek kolorektal kanser (CRC)'de hücre ilerlemesini engellediğini, Kruppel benzeri faktör 4 (KLF4) mRNA'nın 3'UTR'sini hedefleyerek CRC hücrelerinin proliferasyonunu baskıladığını ve metadherin (MTDH) ve mitojenle aktive olan protein 3 kinaz 1 (MAP3K1)'ı düzenlediğini ileri sürmektedir (Zaharie ve ark., 2015; Mao ve ark., 2016).

MIR375'in birçok sinyal yolunda yer aldığı görülmüştür. Örneğin MIR375, trombospondin 2 (THBS2) ile birleşerek veya fosfatidilinositol - 4,5- bifosfat

3'ü hedefleyerek kanserde en sık aktive edilen sinyal iletim yollarından biri olan PI3K/AKT sinyal yolağında yer almaktadır (Wang ve ark.,2014; Slaterry ve ark., 2018). MIR375 ayrıca insan kolorektal kanser metastazı sırasında Frizzled 8 ifadesini baskılayarak Wnt/ β -katenin sinyal yolunu negatif olarak düzenlemektedir (Xu ve ark., 2016).

LncRNA'lar (MAP3K20 antisens RNA 1 (MLK7 - AS1)) DNA metil transferaz1(DNMT1) ile etkileşime girerek MIR375 promotörün hiper-metile olmasını sağlamış ve MIR375 ifadesini baskılayarak mide kanserinin (GC) büyümesini etkilemiştir (Quan ve ark., 2018).

LncRNA'lardan ayrı olarak MIR375'in, JAK2'yi hedefleyerek ve böylece JAK2-STAT3 sinyallemesini bloke ederek *Helicobacter pylori*'nin neden olduğu mide karsinogenezini inhibe ettiği gösterilmiştir (Miao ve ark., 2014) .

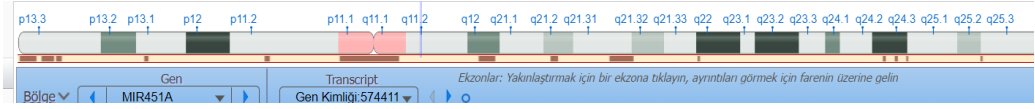
İnsan prostat kanseri hücreesindeki MIR375 seviyesini düzenleyen MIR375 promotöründe hiper metilasyonun bulunduğu belirlenmiştir (Dai ve ark., 2012).

MIR375'in, HCC'de önemli ölçüde aşağı regüle edildiği ve karaciğer kanseri hücrelerinde MIR375'in aşırı ifadesinin hücre proliferasyonunu, göçünü/invazyonunu azalttığı ve ayrıca G1 evresinin inhibe edilmesini indüklediği bulunmuştur (He ve ark., 2012). Yumurtalık kanseri hücrelerinde yapılan çalışmada, lncRNA *MLK7- AS1*'in MIR375/YAP1 eksenini düzenleyerek hücre ilerlemesini de destekleyebildiği gösterilmiştir (Xu ve ark., 2019).

2.6.2. **MIR451A**

MIR451A, kromozomun 17q 11.2'te 72 bç'lik bir yer kaplayan, ncRNA kodlayan bir gendir (Gene ID: 574411) (Şekil 6). 1 Ekzonu vardır. MIR451, MIRN451, mir-451a, hsa-mir-451 ve hsa-mir-451a olarak da bilinir (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/494324>). MiR-451 ailesi, insan genomunda MIR451a ve MIR451b olarak tanımlanan hsa-miR-451a ve hsa-miR-451b'den oluşan ve 17. kromozoma yerleştirilmiş iki ana üye içerir (chr17: 28861369-28861440 ve 28861371-28861438). Olgun dizileri, (AAACCGUUACCAUACUGAGUU), 22

nükleotid uzunluğundadır ve değişime karşı önemli derecede korunmuştur (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/494324>).



Şekil 6 : MIR451A’ nın Kromozom 17 Üzerindeki Lokasyonu

MIR451A’nın mitokondriyal ATP sentezi eşleştirilmiş elektron taşınması, gen ekspresyonunun negatif düzenlenmesi ve eritrosit farklılaşması da dahil olmak üzere çeşitli süreçlerde yer aldığı tahmin edilmektedir. Östrojen uyarısına hücresel yanıt verme, sesin duyuşsal algısı ve hücresel hiper ozmotik tuzluluk tepkisi dahil olmak üzere çeşitli süreçlerin akış yukarısında veya içinde hareket ettiği tahmin edilmektedir. Hücre dışı eksozomda yer almaktadır. RISC kompleksinin bir parçası olduğu bilinmektedir, ayrıca hipertrofik kardiyomiyopatinin biyolojik belirteçidir (<https://rgd.mcw.edu/rgdweb/report/gene/main.html?view=1&id=1603788>, 2022)

Dore ve ark. (2008) farelerde miR144 ve MIR451A genlerini klonlamıştır. 2 miRNA’nın aynı pri-miRNA’dan kaynaklandığını ve insan da dahil olmak üzere diğer türlerde yüksek oranda korunduğunu göstermişlerdir. Fare dokularında ise, kanda yer alan her iki miRNA’nın yüksek oranda ifade edildiğini göstermişlerdir. MiR144 ayrıca beyin, kalp, akciğer ve dalakta daha düşük seviyelerde eksprese edilirken, MIR451A’nın ifade düzeyi sadece kalp ve dalakta daha düşük görülmüştür (Dore ve ark., 2008).

Masaki ve ark. (2007) kültürde 12 gün boyunca saflaştırılmış normal insan eritrosit progenitör hücrelerinde MIR451A ekspresyonunun yaklaşık 270 kat arttığını bulmuştur. Normal insan periferik kanında ise MIR451A’nın, kırmızı kan hücrelerinde granülositlerden yaklaşık 10.000 kat daha fazla ifade edildiği görülmüştür (Masaki ve ark., 2007).

Cifuentes ve ark. (2010) Argonaute (Ago2) katalitik aktivitesini kullanan bir Dicer-bağımsız miRNA biyogenez yolu tanımlamışlardır. Diğer mikro RNA’ların aksine, miR451, Dicer fonksiyon kaybına dirençlidir ancak MZago2 (maternal-zigotik)

mutantlarında bu direnç azalmıştır. Cifuentes ve ark. (2010), pre- MIR451A'nın in vivo ortamda Ago2 katalitik aktivitesi göstermesi gerektirdiğini bulmuştur. MZago2 mutantları, yabanil tip Ago2 veya MIR451A -duplex tarafından oluşabilen ancak katalitik olarak yıkıma uğramış Ago2 tarafından oluşmayan gecikmiş bir eritropoez olduğunu göstermiştir. Dicer bağımlı miRNA'ların ikincil yapısının pre-MIR451A miRNA işlevini taklit edecek şekilde değiştirilmesi ve MZdicer mutantlarında gelişimsel kusurların kurtarılması, pre-miRNA'nın ikincil yapısının in vivo yolda işlendiğini gösterir. Cifuentes ve ark. (2010) pre-miRNA'ların Ago2'yle bölünmesinin ardından üridilasyon ve düzeltmenin Dicer'den bağımsız olarak fonksiyonel miRNA'lar ürettiğini öne sürmüştür (Cifuentes ve ark.,2010).

2.6.2.1. MIR451A ve Biyolojik Fonksiyonu

MIR451A, biyogenezi, Ago2 proteinine bağlı olan değişken olmayan bir yol ile gerçekleşir. MIR451A anormal ekspresyonu ve tümör patogenezi ve gelişimindeki rolü, akciğer, meme, mide ve kolorektal kanserin yanı sıra glioma, lösemi ve birçok kanser tipinde de gözlenmiştir. Ayrıca, birkaç malignitede, düşük MIR451A ifadesi ile lenf nodu metastazları (LNM) ve tümör farklılaşması gibi agresif klinik-patolojik özellikler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Minna ve ark., 2016).

Çeşitli genetik bozukluklar arasında, BRAF geninin 15.eksonda yer alan 600.kodon (*BRAF* V600E) daki mutasyonlu Papiller tiroid karsinomu (PTC) hastalarında MIR451A seviyesinin önemli ölçüde azaldığı gözlenirken ökaryotik çeviri başlatma faktörü 1 AX v-bağımlı (*EIF1AX*) mutasyonlarına sahip PTC'li hastalarda MIR451A seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. *EIF1AX*, Ago2 proteini ile etkileşime girerek translasyon başlatma faktörü olan ökaryotik çeviri başlatma faktörü A (eIF1A)'yı kodlamaktadır. Bu nedenle eIF1A'nın ekspresyonu ve aktivitesi, doğrudan MIR451A seviyelerine bağlı olabilir. MIR451A'nın rolü, çeşitli kanser türlerinde gözlenmiştir. MIR451A'nın ifadesi hücre proliferasyonunu ve göçünü bozmaktadır. Makrofaj göçü engelleyici faktör (MIF), çeşitli tümörlerde aşırı ifade edilen proinflamatuvar bir sitokindir ve AKT de dahil olmak üzere çoklu sinyalleşme kaskadlarının aktivasyonu ile tümör büyümesini ve ilerlemesini destekler. MIR451A

diğer hedef genlerle birlikte MIF protein ekspresyonunu inhibe ederek proliferasyon ve migrasyona zarar vermektedir (Minna ve ark.,2016).

MYC benzeri transkripsiyonel düzenleyici (c-MYC), AKT yolu da dahil olmak üzere birçok yoldan gelen sinyalleri birleştiren, gen ifadesi ve hücre proliferasyonu, farklılaşması ve transformasyonu gibi hücresel fonksiyonları kontrol eden bir transkripsiyon faktörüdür. c-MYC bir onkogendir ve anormal aktivasyonu birçok insan kanserinde gösterilmiştir. c-MYC transkript düzeyinin bazı tiroid tümörlerinde normal muadillerine göre daha düşük olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. PTC'de c-MYC aşırı ifadesi, miRNA'lar (örn. MIR451A) tarafından düzenlenme ve mRNA seviyesi değişikliklerini gerektirmeyen translasyon sonrası olaylar dahil olmak üzere birçok mekanizma tarafından meydana gelebileceğini düşündürmektedir. MIR451A'nın ifadesi hem c-MYC protein seviyelerini hem de AKT yolunun aktivasyonunu azaltmaktadır. Aktive edilen AKT yolu, c-MYC protein seviyelerini doğrudan kontrol ettiğinden c-MYC protein miktarında meydana gelen azalma, MIR451A ve AKT'de de görülmüştür. Gerçekten de AKT (özellikle AKT1) MIR451A'nın bir hedefidir. MIR451A AKT'yi hedefleyerek rapamizin kinazın mekanik hedef (mTOR) genini aşağı yönde akış aktivasyonunu bozmakta ve bu da S6 protein azalmasına neden olmaktadır. TC'de MIR451A'nın hücre proliferasyonunu ve göçünü etkilediği ve AKT/mTOR yolunun birçok unsurunu hedeflediği, dolayısıyla bu neoplazide tümör baskılayıcı miRNA olarak bir rol aldığı gösterilmiştir (Minna ve ark., 2016).

MiR-25-3p ve MIR451A'nın tümörjenezdeki rolleri birçok çalışmada araştırılmıştır, ancak onkogen rolleri belli değildir. MIR451A ifadesinin daha yüksek seviyeleri, mide kanserli hastalarda tümör nüksü ve kötü sağkalım ile ilişkilidir. Ayrıca, mide kanserli hastalarda dolaşımdaki MIR451A daha yüksek miktardadır ve bunların seviyeleri, tümör çıkarıldıktan sonra bu hastalarda önemli ölçüde azalır. Buna karşılık, meme kanseri hastalarında önemli ölçüde serumda daha düşük MIR451A seviyeleri tespit edilmiştir ve MIR451A, meme kanseri teşhisi için kan bazlı biyobelirteçlerden biri olarak işlev görebilir. Ayrıca MIR451A'nın, PI3K/AKT aktivasyonunu aşağı yönde regüle ederek glioma hücrelerinin büyümesini ve istilasını engellediği bildirilmiştir. Çalışmalar, tiroid dokusunda yukarı yönde regüle edilmiş MIR451A ifadesinin PTC lenfatik metastazı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalar, dolaşımdaki miR-25-3p ve MIR451A düzeylerinin PTC hastalarında, benign tiroid nodülleri olan veya sağlıklı

kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve PTC dokularında yüksek oranda eksprese edildiğini göstermiştir (Li ve ark., 2015).

Çalışmalar, MIR451A'nın in vitro olarak PTC hücrelerinin büyümesini ve metastatik ile ilgili özelliklerini kısıtlayabilmekte olduğunu bizlere göstermiştir. MIR451A ile transfekte edilmiş PTC hücre hattı (B-CPAP) hücreleri enjekte edilmiş farelerde tümör büyümesinin ve tümör ağırlığının önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Ayrıca MIR451A transfeksiyon grubundaki B-CPAP hücrelerinin akciğer metastazı önemli ölçüde bozulmuştur.

MiRNA'lar, dönüşüm inhibisyonunu indüklemek için mRNA'ların 3'-UTR'lerine bağlanma yoluyla kanser ilerlemesinde kritik düzenleyicilerdir. MIR451A, çinko parmak e-box binding homeobox 1 (ZEB1) 'e minimum serbest enerji (MFE) ile bağlanır.

Araştırmalar, MIR451A'nın kanserlerin ilerlemesinde belirli onkogenleri veya tümör baskılayıcıları hedeflediğini göstermiştir. Örneğin MIR451A'nın, aktive edici transkripsiyon faktör-2'yi (ATF2) modüle ederek akciğer karsinomu gelişimini baskıladığı rapor edilmiştir. MIR451A 'nın yukarı yönde regülasyonu, östrojen reseptörü α , 14-3-3zeta ve otofajiyi modüle ederek meme kanseri hücresinin tamoksifene duyarlılığını arttırmaktadır.

Sonuç olarak, MIR451A ekspresyon ifadesi PTC'de azalmıştır. MIR451A'nın, ZEB1'i inhibe ederek papiller tiroid karsinomu hücrelerinin büyümesini ve metastatik fenotiplerini engellediği görülmüştür (Wang ve ark., 2020).

MIR451A'nın tümör baskılayıcı aktivitesinde yer alan moleküler mekanizmaları daha iyi anlamak için proteozom alt birimi beta tip-8 (PSMB8) geni belirlenmiştir. Bu genin PSMB8 3'-UTR taşıyan bölgesinin lusiferaz aktivitesi ile MIR451A'nın ifade düzeyinin azaldığı, PSMB8 geninin ifadesinin arttığı görülmüştür. Bu sonuçlar, PSMB8'in PTC hücrelerinde MIR451A'nın doğrudan hedef geni olduğunu göstermektedir. Birkaç çalışma, diğer kanser türlerinde MIR451A'nın kanser baskılayıcı aktivitesini bildirmiştir. MIR451A'nın, kinesin ailesi 2 A (KIF2A) 'yı hedefleyerek akciğer skuamöz hücreli kanserin saldırganlık özelliklerini engellediği bildirilmiştir. Kolorektal kanserde miR-451A'nın B hücresi reseptörü ile ilişkili protein 31 (BAP31)'i hedefleyerek proliferasyonu engellediği ve apoptozu arttırdığı gösterilmiştir. In vitro ve in vivo fonksiyonel deneyler, MIR451A'nın PSMB8'i

hedefleyerek PTC hücrelerinin onkogenetik yeteneklerini baskılayabildiğini göstermiştir. Güçlü PSMB8 ifadesinin, mide kanserinde artan lokal invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (Fan & Zhao, 2019).

Konishi ve ark. (2012), mide kanseri hastalarının ameliyat öncesi ve sonrası plazması arasındaki MIR451A ve miR-486 ifade seviyelerini karşılaştırdığında, MIR451A ve miR-486'nın, mide kanserini taramak için güçlü kan bazlı biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Wang ve ark.,2013).

Yakın zamanlı bir çalışma, MIR451A'nın, negatif düzenleyicisi AMP ile aktive olan protein kinaz sinyalleşmesini (AMPK) baskılayarak mTOR kompleks 1 (mTORC1) aktivasyonunu desteklediğini ileri sürmüştür. MIR451A, kalsiyum bağlayıcı protein 39'un (CAB39, MO25 α olarak da bilinir) ekspresyonunu baskılar, bu da Serin/Treonin Kinaz 11 (STK11) aktivitesinin baskılanmasına ve onun aşağı akış substratı olan AMPK aktivasyonuna yol açar. AMPK'nin azaltılmış aktivitesi, sınırsız mTOR aktivasyonuna izin verir. Fascin1 (FSCN1), hücre çıkıntılarının oluşumundaki fonksiyonel rolleri aracılığıyla hücre göçü ve çoğalması için önemli olan bir aktin demetleyici proteindir. MIR451A'nın AMPK'nin FSCN1 ifadesi ve kolorektal kanser hücresi ilerlemesi için önemli olan mTORC1'i aktive etmesini engellediği bulunmuştur (Chen, ve diğerleri, 2014).

MIR451A, insan embriyonik dokularında polipeptit N-asetilgalaktozaminiltransferaz 13 (GALNT13) ve integrin alt birimi alfa 2 (ITGA2) genleri gibi gen hedeflerinin ifadesini değiştirebilmektedir (Dominguez ve ark., 2014). MIR451A ifadesinin, peritonal makrofajda Ago2 sentezinin transkripsiyonel düzenlemesi ve hayvanda kemik iliği kaynaklı makrofaj (BMDM) ile oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu düzenlediği gösterilmiştir (Ranjan ve ark.,2015). Bu durum MIR451A'nın hücrel bağışıklıkta önemli rol oynayabileceğini bizlere göstermektedir.

MIR451A, olgun kırmızı kan hücresinde ifade edilir (Rathjen ve ark., 2006) ve eritropoez sürecinde hücrel içerikte önemli bir artış gösterir (Zhan ve ark., 2007). MIR451A'nın olmadığı hücrelerde, oksidatif stres durumunda kırmızı kan hücrelerinin farklılaşmasının azaldığı görülmüştür (Patrick ve ark., 2010).

2.6.2.2. MIR451A'nın IL-6R Üzerinde Etkisi

IL-6R'nin bilinen bir transkripsiyonel baskılayıcısı olan MIR451A, COVID-19 hastalarında sık görülen ifade düzeyi yüksek ilk beşte yer alan miRNA geninden biridir. MIR451A'nın ifadesinin azalmasının, protein düzeyinde COVID-19 hastalarında IL-6R ifadesini destekleyebildiği gösterilmiştir. LncRNA'lar, miRNA işlevini inhibe edebilir. COVID-19 hastalarında MIR451A bağlanma bölgeleri taşıyan olan üç adet yukarı yönde regüle edilmiş lncRNA varlığı tespit edilmiştir. Sağlıklı bireylerde MIR451A, *IL-6R/CCL2* mRNA'larını hedefleyerek normal IL-6R/CCL2 ifade düzeyini koruyabilir. Hızla yayılan COVID-19 tüm dünyayı etkilemiş durumdadır. Sitokin fırtınaları çok sayıda COVID-19 hastalarında oldukça önemli bir belirtidir. IL-6/IL-6R kaskadının semptomla ilişkili sitokin fırtınalarında baskın bir rol oynadığı gösterilmiştir. MIR451A, IL-6R oluşumunun bilinen bir negatif düzenleyicisi olarak yer almaktadır. Bununla birlikte, COVID-19 hastalarında MIR451A ekspresyonunun azalması ve bunun lncRNA'lara bağlanması, protein düzeyinde IL-6R/CCL2 ifadesinin oluşumunu sağlayarak IL-6 kaynaklı sitokin fırtınalarını şiddetlendirebilmektedir (Yang ve ark., 2021).

2.6.2.3. MIR451A ve Kansere Olmayan Hastalıkların İncelenmesi

Daha önce açıklandığı gibi, eritrosit olgunlaşması ve farklılaşması, MIR451A'nın ana fizyolojik işlevlerinden biri olarak kabul edilir.

MIR451A'nın bağışıklık sistemi bozukluklarında önemli işlevi olduğu ortaya konmuştur. Örneğin, sistemik lupus eritematöz, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan hastaların MIR451A seviyesi, yukarı yönde düzenlenmektedir (Wang ve ark., 2012) (Yamada ve ark., 2014). Ayrıca bazı çalışmalarda talasemik hastalıklarda spesifik bir bozukluk olarak sunulan CD34+ hücrelerin eritrosit farklılaşmasında MIR451A'nın yukarı yönde düzenlendiği görülmüştür (Svasti ve ark., 2010)

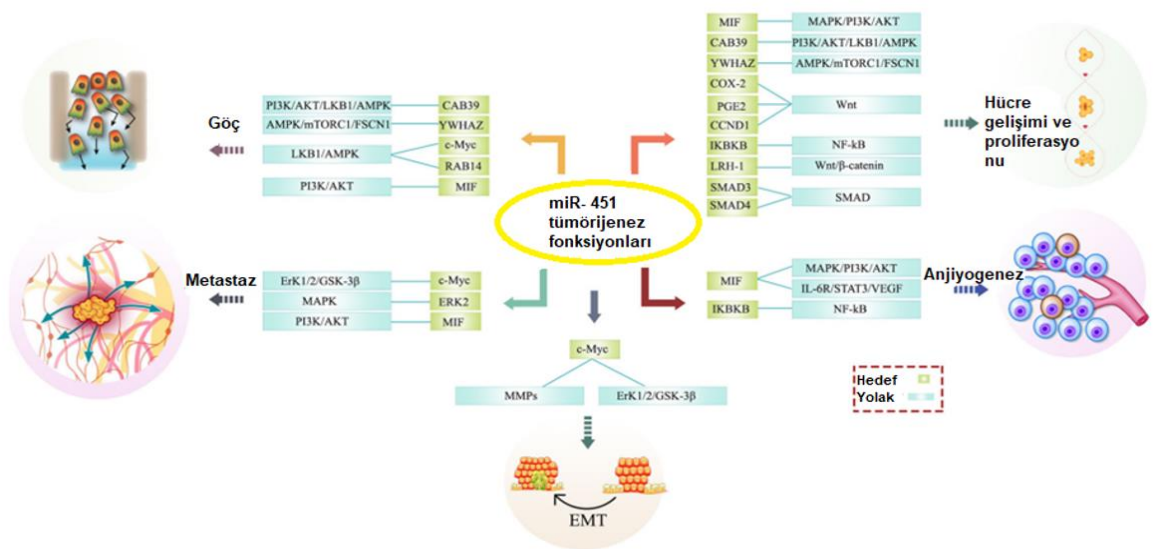
Karaciğer yağlanması olan hastalarda MIR451A'nın yüksek olması karaciğer dokularında kolesterol ve yağ asidi homeostazi dengesini bozabilmektedir (Li ve ark., 2009; Alisa ve ark., 2011; Yamada ve ark., 2013). Koroner arter hastalarında da MIR451A'nın yüksek oranda ifade edildiği bulunmuştur (Chen ve ark., 2014). MIR451A

IL-6, IL-1 β , ROS ve ağrıyla ilişkili sitokin üretimini uyararak mikrogliya aracılı inflamasyonu önleyerek kronik inflamatuvar ağrı oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Tanga ve ark., 2005). MIR451A primer dalak ve akciğer dentritik hücrelerinde daha güçlü bir şekilde uyarılmaktadır. Bu nedenle MIR451A, proinflamatuvar sitokin tepkilerinin bir alt kümesini düzenler (Rosenberger ve ark., 2012).

2.6.2.4. MIR451A'nın Tümörigenez Fonksiyonu

MiRNA'lar, başta hücre büyümesi ve programlanmış hücre ölümü olmak üzere biyolojik ve fizyolojik süreçler üzerinde etkili olmaktadır. (Almeida ve ark., 2011; Minami ve ark., 2013).

MIR451A'nın tümör gelişimine ve hücre profilerasyonu, anjiyogenez, hücre göçü ve ölümü ve metastaz gibi mekanizmalara etkisi şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7 : MIR451A'nın Tümör Gelişimine ve Hücre Profilerasyonu, Anjiyogenez, Hücre Göçü ve Ölümü ve Metastaz gibi Mekanizmalara Etkisi (Khordadmehr ve ark., 2019)

MIR451A'nın çeşitli kanserlerde büyük ölçüde düzensiz olduğu ve esas olarak bir tümör baskılayıcı olarak işlev gördüğü bilinmektedir. Aynı zamanda stres tepkisini

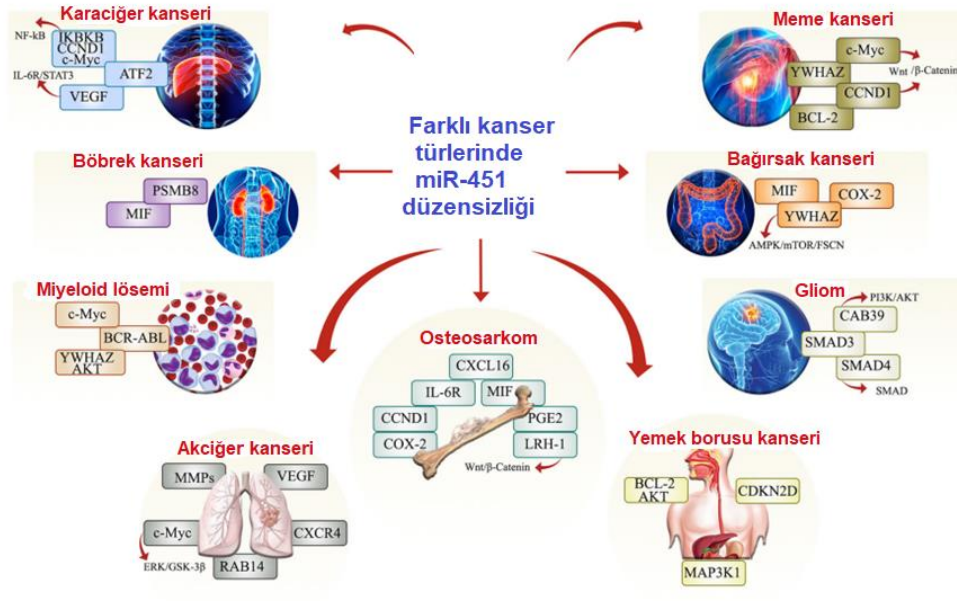
değiştirmek ve hücre proliferasyonunu başlatmak için hareket eden tümörijeniz ve tümör gelişiminde kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir (Şekil 7). MIR451A'nın vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü 2 (VEGFR2) sinyalleme yoluyla insan göbek damarı endotel hücrelerinin anjiyogenezini inhibe ettiği ve tümörün ilerlemesini önlemeye yol açtığı bildirilmiştir (Liu ve ark., 2017).

2.6.2.5. MIR451A'nın Akciğer, Meme, Kolon ve Diğer Kanserlerle İlişkisi

Akciğer tümörü hücrelerinde MIR451A'nın ifadesi oldukça düşüktür (Chen ve ark., 2014). Sigara içmek, ileri hastalık evresi ve tümör farklılaşması, plevral invazyon varlığı, lenf nodu metastazı (LNM) ve hastanın kötü prognozu gibi bazı parametreler, MIR451A'nın daha düşük ifade düzeyiyle ilişkilidir (Wang ve ark., 2011; Goto ve ark., 2017). MIR451A, matrix metalloproteinaz 2 (MMP-2), matrix metalloproteinaz 9 (MMP-9), vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve CXC motifli kemokin reseptörü 4 (CXCR4) genlerini olumsuz etkileyerek akciğer kanseri hücre dizisinde hücre yayılmasını ve metastazı baskılamaktadır (Bian ve ark., 2011; Yin ve ark., 2015).

Normal meme dokusu ile karşılaştırıldığında insan meme kanseri örneklerinde MIR451A seviyesinin azaldığı görülmüştür (Quyang ve ark., 2014; Wang ve ark., 2017). Ayrıca MIR451A'nın, inflamatuvar olmayan meme kanseri hastalarıyla kıyasla inflamatuvar meme kanseri hastalarının serumunda belirgin şekilde azaldığı görülmüştür (Hamdi ve ark., 2014).

MIR451A'nın kanserlerle ilişkisi şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8 :MIR451A'nın Çeşitli Kanserlerle İlişkisi (Khordadmehr ve ark., 2019)

MIR451A insan kanser dokularında (CRC bölümlerinde), MIF geninin ifadesinin değişimini sağlayarak tümör oluşumunu baskılamakta görevli hücre hatlarının ekspresyon seviyesinde önemli bir azalma meydana getirmiştir. Ayrıca, miR-451'in BAP31'i (önemli bir moleküler şaperon proteini) hedefleyerek CRC'de endoplazmik retikulum stresini indükleyerek proliferasyonu baskılayabildiği ve apoptozu destekleyebildiği görülmüştür (Khordadmehr ve ark., 2019)

PI3K/AKT/mTOR yolunu yöneten mide kanseri hücrelerinde MIR451A'nın ifade düzeyinin azaldığı görülmüştür (Su ve ark., 2015; Ren ve ark., 2016; Riquelme ve ark., 2016; You ve ark., 2017; Liu ve ark., 2018). MIR451A hedef genlerinden biri olan ERK2'yi aşağı yönde düzenleyerek mide kanserinde hücre büyümesi, göçü, istilas ve epitelyal mezankimal geçiş (EMT)'i içeren çoklu metastatik fenotipleri güçlü bir şekilde düzenlemektedir (You ve ark., 2017).

HCC en yaygın beşinci kanserdir ve ne yazık ki dünya çapında kansere bağlı ölümlerin en yaygın üçüncü nedenidir (Khordadmehr ve ark., 2019). MIR451A ekspresyon seviyesinin vasküler invazyon ve HCC hücrelerinde ve dokularında belirgin şekilde aşağı yönde regüle edildiği gösterilmiştir (Li ve ark., 2013; Lv ve ark., 2014).

MIR451A'nın ektojik ekspresyonunun PGE2, COX2 ve CCND1 genlerinin ifadesini doğrudan baskılanmış olduğu ve böylece hücre döngüsünün G1 evresinde durmasına neden olarak apoptoza yol açtığı gösterilmiştir (Xu ve ark., 2014; Yuan ve ark., 2015). miRNA'nın ektojik ekspresyonunu takiben IL-6R'nin susturulmasının (MIR451A'nın başka bir fonksiyonel hedefi olarak) osteosarkom hücre hatlarında proliferasyonu, migrasyon ve ayrıca anjiyogenezi baskılayabildiği düşünülmektedir (Liu ve ark.,2017).

Gırtlak kanserli hastalarda MIR451A'da önemli bir artış görülmüştür (Xie ve ark., 2013; Khazaei ve ark.,2017). Daha da önemlisi, MIR451A ekspresyonundaki bu artışın, apoptoz ve bastırılmış hücre yayılma kapasitesi, istila yeteneği ve invazyon yeteneği ile ilişkili olan Bcl-2, AKT ve p-AKT'nin önemli ölçüde azalmış ifade düzeyleri ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Khordadmehr ve ark., 2019). MIR451A'nın ekspresyonu, aşağı yönde regüle edilen nazofarenks karsinom (NPC) lu hücre hattında görülmüştür (Liu ve ark.,2013). RCC hücrelerinde aşağı yönde regüle edilmiş MIR451A, hücre büyümesini arttırmaktadır ve PSMB8 geninin hedeflemesiyle apoptozu azaltmaktadır (Zhu ve ark., 2016). Ayrıca MIR451A, MIF geniyle doğrudan hedefleme ile RCC hücre hatlarında hücre proliferasyonunu, koloni oluşumunu, göçünü ve istilasını inhibe etmektedir (Tang ve ark., 2015).

MIR451A'nın mesane kanserinde bir tümör inhibitörü olarak çalıştığı gösterilmiştir. MIR451A'nın aşırı ifadesi, mesane kanseri hücre hatlarında proliferasyonu, göçü, istilayı ve aktive edilmiş apoptozu bastırmaktadır. MIR451A'nın bu işlevi, mesane tümör hücrelerinde epitel mezenkimal dönüşümü baskılar, böylece istila ve göç yeteneklerini azaltır (Zeng ve ark., 2014). MIR451A'nın hücre büyümesi ve glioblastoma kök hücrelerinin SMAD3 ve SMAD4 genlerini hedeflemesi ve SMAD yolu ile nörosfer oluşumu üzerindeki inhibitör etkileri gözlenmiştir (Gal ve ark., 2008).

Nöroblastoma biyolojisinde MIR451A'nın tümör baskılayıcı işlevi olduğu görülmüş ve histopatolojik derecede, metastatik özellikler ve prognoz ile ilişkili olan Nöroblastoma dokularında MIR451A'nın aşağı regülasyonu gözlenmiştir (Liu ve ark., 2016). MIR451A, akut miyeloid lösemide c-Myc ve YWHAZ/AKT sinyalini hedefleyerek apoptoz oluşumunu sağlayarak ve hücre proliferasyonunu baskılayarak bir tümör baskılayıcı olarak işlev görmektedir (Baghbani ve ark., 2017).

2.6.2.6. MIR451A'nın Tiroid Kanseriyle İlişkisi

Tiroid kanseri, düşük mortalite ile endokrin bezlerin yaygın bir malign tümörüdür. Ancak servikal LNM'li hastalar geleneksel olarak kötü prognoz sergiler (Khordadmehr ve ark., 2019). LNM'li hastalarda, LNM'siz lere kıyasla MIR451A'nın yukarı yönde regüle edildiği gösterilmiştir. Daha da önemlisi, MIR451A'nın ifade düzeyinin, merkezi LNM'li olanlara kıyasla lateral LNM'li vakalarda belirgin şekilde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Wang ve ark., 2013).

2.6.2.7. MIR451A Ailesinin Kanselerde Tanısal, Prognostik ve Terapötik Önemi

MiRNA'ların en önemli uygulamalarından biri, özellikle kanser tespiti ve farklı hastalıkların erken tespitinde etkili olmasıdır (Lawrie ve ark., 2008; Mitchell ve ark., 2008). Yapılan araştırmalar, dolaşımdaki MIR451A'nın insan maligniteleri için güçlü ve invaziv olmayan bir tanısal biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Ayrıca MIR451A'nın kanser teşhisi için diğer klinik muayenelerle kombinasyonu halinde potansiyel bir erken tarama biyobelirteci olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Li ve ark., 2019).

miRNA'nın daha düşük ifade düzeyleri, mide kanseri hastalarının dokularında ve parakanseröz dokularında bulunmuş ve bu da mide kanserinin tespiti için değerli bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Ren ve ark., 2016). Tiroid karsinomunda LNM paterninin önemli rolü ile ilgili olarak, MIR451A'nın değişen ekspresyon seviyeleri, LNM paternini öngörmek ve dolayısıyla kanser prognozunu göstermek için prospektif bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (Wang ve ark., 2013). . MIR451A'nın aşırı ifadesi, Akt sinyal yolunun inhibisyonu yoluyla akciğer kanseri hücrelerini sisplatin duyarlı hale getirmektedir (Bian ve ark., 2011). MIR451A'nın yukarı yönde regülasyonunun hücre proliferasyonunu azalttığı ve kolorektal kanser ve mide kanseri hücrelerini radyoterapiye duyarlı hale getirdiği ortaya konmuştur (Bandres ve ark., 2009). Bütün bunlar göz önüne alındığında MIR451A gen ailesi, başta çeşitli kanserler olmak üzere farklı hastalıklarda önemli biyolojik ve patolojik süreçlerin oluşumunda ve gelişmesinde spesifik ve biyolojik bir rol oynamaktadır.

3.MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Bu çalışmaya Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji kliniğine başvuran subakut tanısı konulan çalışmaya katılmayı kabul eden 20 yaş üzeri 50 hasta dahil edildi. SAT tanısı 2016 Amerikan Tiroid Birliği kılavuzuna göre ultrasonografik endikasyonlar, fizik muayene, klinik tablo ve laboratuvar test sonuçları gibi kriterler dikkate alınarak konuldu. Tanı koyarken hassas, ağrılı ve sert guatr varlığı, fT4 yükselmesi, serumda TSH azalması, CRP veya ESR artışı, ağrılı tiroid zonlarının ultrasonografide vaskülarizasyon görünümünün azalması ve sınırları bulanık hipoekoik alanların varlığı değerlendirildi (Ross, ve diğerleri, 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis., 2016). Yine Endokrinoloji kliniğine başvuran ancak herhangi bir tiroid hastalığı veya kronik hastalığı olmayan 41 kişi kontrol grubu olarak alındı. Oluşturulan hasta takip formu ile hastalar hakkında gerekli bilgiler toplandı ve hastalara bilgi olur formu imzalatıldı. Çalışma için gerekli izin Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 20.02.2018 tarihli toplantısında 18-KAEK-048 onay numarası ile verildi. Çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.B.D laboratuvarında yapıldı.

3.2. ÇALIŞMADA KULLANILAN CİHAZLAR ve MALZEMELER

- a) Real Time PCR Cihazı (Applied Biosystems Step One Plus)
- b) Vorteks (Velp Scientifica; F20220176)
- c) Soğutmalı Santrifüj (Hettich)
- d) Mikropipet Seti (Gilson)
- e) Otoklav (HMC Hirayama, HV-25L)
- f) Etüv
- g) Mikrosantrifüj (Mikro120 Hettich Zentrifügen D-78 532n)

- h) Distile Su Cihazı
- i) Buzdolabı (Vestel, BZP-L3302W)
- j) -80°C Derin Dondurucu
- k) PCR Cihazı (Termal Cycler) (Techne, T.C. 4000, T.C. 412)

3.3.ÇALIŞMADA KULLANILAN SARF ve KİMYASALLAR

- a) 0.1 ml qPCR 96 well plate (Gunster MB-Q96-LP)
- b) Optical Sealing Membrane (Gunster MB-QSM)
- c) RNA İzolasyon Kiti (Gene All)
- d) Single miRNA qPCR assay kit (A.B.T.)
- e) Referans miRNA ekspresyon kiti (A.B.T.)
- f) Saf Etanol (Sigma)
- g) Kloroform (Merck)

3.4.YAPILAN İŞLEMLER

Endokrinoloji polikliniğine başvuran ve SAT tanısı konan hastalardan ve sağlıklı kontrollerden EDTA'lı tüplere alınan tam kanlar ilk olarak 10 dk 3600 rpm de santrifüj edildi. Daha sonra kanın plazma kısmı ependorf tüplere alınarak -80°C de muhafaza altına alındı. -80°C den çıkarılan plazma örneklerinden RNA İzolasyon Kiti (Gene All) kullanılarak RNA izolasyonu gerçekleştirildi. Elde edilen RNA'lardan Single miRNA qPCR Assay kitinde mevcut bulunan cDNA synthesis mix ile cDNA sentez çevrimi yapıldı. Elde edilen cDNA'lardan yine Single miRNA qPCR Assay kitinde bulunan miR-qPCR Master Mix ile Real time PCR yapıldı. Gen ekspresyon analizi işlemi kantitatif gerçek zamanlı PCR (qRT-PCR) cihazı ile gerçekleştirildi.

3.4.1. RNA İzolasyonu

RNA izolasyonu, RNA izolasyon kitinde (GeneAll) bulunan prosedüre göre gerçekleştirildi:

1. 200 μ L serum+ 500 μ L RiboEx pipetaj yaparak eklendi (RiboEx içerdiği fenol ve guanidin tuzu ile hücreyi hızla parçalar ve nükleazları inaktive eder).
2. 5 dk oda ısısında inkübe edildi.
3. 1,5ml lik tüp üzerine 100 μ L kloroform eklendi. Kloroform RiboEx ve serum örneğine karışması için alt üst yapıldı ve 2 dk oda ısısında bekletildi. (Kloroform ile elde ettiğimiz lizat sulu ve organik faza kolayca ayrılır).
4. 12,000g de 4 dk da santrifüj yapıldı ve sulu faz başka bir eppendorfa aktarıldı (DNA ve protein ara fazda ve organik fazda kalırken, total RNA sulu fazda bulunur).
5. Alınan sulu faz kadar üzerine %50 ethanol eklendi. Pipetaj yapıldı. Bu aşamada vorteks yapılmadı.
6. Elde edilen karışım type B (kırmızı kapaklı olan) kolona aktarıldı. 700 mikrolitre (μ L) olacak şekilde aktarıldı. (Burada büyük RNA membrana bağlanırken, küçük RNA lar kolondan aşağı doğru iner).
7. 11,000 rpm de 1 dk oda ısısında santrifüj edildi.
8. Altta kalan tüpün üzerine kalan sıvının hacmi kadar %100 ethanol eklendi. Pipetaj yapıldı. Vorteks yapılmadı.
9. Bu karışım (yaklaşık 650 μ L) type W kolona aktarıldı (Bu kolon küçük RNA' ların bağlanmasını sağlar).
10. 11,000 rpm de 1 dk oda ısısında santrifüj edildi.
11. Geriye örnek kaldıysa 9-10. basamaklar tekrarlandı.
12. Collection tüp yenisi ile değiştirildi ve üzerine 500 μ L RBW Buffer eklendi (Bu basamakta deterjan içeriğinde bulunan yıkama basamağı gerçekleştirilir. Böylece membrana bağlanmış olan küçük RNA dışında ki artıklar uzaklaştırılır).
13. 11,000 rpm de 1 dk oda ısısında santrifüj edildi.
14. Collection tüp yenisi ile değiştirildi ve üzerine 500 μ L RNW Buffer eklendi.

15. 11,000 rpm de 1 dk oda ısısında santrifüj edildi.
16. Collection tüp yenisi ile değiştirildi ve üzerine 500µL RNW Buffer eklendi.
17. 11,000 rpm de 1 dk oda ısısında santrifüj edildi.
18. Collection tüp yenisi ile değiştirildi ve üzerine hiçbir şey eklenmeden 11,000rpm de 2 dk santrifüj edildi (Herhangi bir yıkama buffer kalmasına karşı böyle bir önlem alınır).
19. Daha sonra membranın tam merkezine gelecek şekilde 50µL RNase-free su eklendi. 2dk oda sıcaklığında bekletildi.
20. 11,000rpm de 2 dk santrifüj edildi.
21. Elde edilen örnek -80°C ye aktarıldı.

3.4.2. Single miRNA qPCR Assay (A.B.T.TM) ile Analiz

Single miRNA qPCR Assay (A.B.T.TM), kantitatif RT-PCR testi için kullanıma hazır olarak üretilmiş, içinde SBYR Green boyası içeren bir assaydır. Bu assay, miR-cDNA Sentez Kiti ve miR-qPCR MasterMix içerir. MiR-cDNA Sentez Kiti ve miR-qPCR MasterMix, Ters transkripsiyon ve Real-Time PCR reaksiyonlarını uygulamak için gerekli tüm bileşenleri içermektedir: Ters transkriptaz, RNaz inhibitör, miRNA'ya özgü stem-loop primer, anti body-aracılı hot-start Taq DNA polimeraz, ileri ve geri primerler, dNTP'ler, MgCl₂, SBYR green boyası, ROX referans boyası, enhansır ve dengeleyici. Kullanıcının basitçe sadece kalıp miRNA'yı eklemesi gerekmektedir. Kit, miRNA ekspresyonunun tespiti ve kantitatif analizi için basit, güçlü ve ucuz bir yöntem sağlar. Bu çalışma için mikroRNA'lar MIR375-3p ve MIR451A için ayrı ayrı üretilmiş olan Single miRNA qPCR Assay ile referans miRNA qPCR Assay (Rnu6) kullanıldı.

3.4.2.1. cDNA Sentezi

Kullanımdan önce bütün reaktifler oda ısısında eritildi, iyice karıştırıldı ve eridikten hemen sonra soğuk blok üzerine konuldu.

İzole edilmiş RNA örneklerimizden cDNA sentezi için kitin prosedürü uygulandı. 10 µl'lik Ters transkripsiyon reaksiyonu için örnek başına kullanılan bileşen hacimleri Tablo 2'de gösterildiği şekildeydi.

Tablo 2:cDNA Sentezi İçin Gerekli Bileşenler ve Miktarları

Bileşenler	Miktar (µl)
miR-cDNA Sentez Kit	9
miRNA Kalıbı	1
Toplam Reaksiyon Karışımı	10

Oluşturulan reaksiyon pipetle iyice karıştırıldı ve sonrasında mikrosantrifüjde kısa bir spin yapıldı. Tüpler, Termal cycler cihazına yüklendi ve Tablo 3'de belirtilen program yürütüldü.

Tablo 3: cDNA Sentezi İçin Gerekli PCR Programı

PCR Basamakları	Sıcaklık (°C)	Zaman (Dk)	Döngü
1.Basamak	25	10	1
2. Basamak	37	20	1
3. Basamak	85	5	1
4. Basamak	4	-	-

Sentezlenen miRNA-cDNA dubleks -20°C'de muhafaza edildi

3.4.2.2. qRT-PCR Aşaması

qRT-PCR, RNA hedeflerinin saptanması ve incelenmesi için bir ölçüt haline gelmiştir ve yeni klinik tanısal tahlillerde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu teknoloji ile elde edilen nicel sonuçlar yalnızca nitel verilerden daha bilgilendirici olmakla kalmaz, aynı zamanda test standardizasyonunu ve kalite yönetimini de

kolaylaştırır. qRT-PCR, numunelerin minimum düzeyde işlenmesiyle birkaç saat içinde DNA ve transkripsiyonel gen seviyelerinin oldukça hassas bir şekilde ölçülmesine izin verir (Mocellin ve ark., 2003).

Sentezlenen miRNA-cDNA, qRT-PCR’da kullanıldı. qRT-PCR reaksiyonu için kullanılan bileşenlerin hacimleri örnek başına Tablo 4’te belirtildiği şekildeydi.

Tablo 4 : qRT-PCR İçin Kullanılan Reaksiyon Karışımı ve Miktarı

RT- PCR Reaksiyon Karışımı (10 µl)	Miktar (µl)
miR-qPCR MasterMix	9
miRNA-cDNA	1
Toplam Reaksiyon Karışımı	10

Karışım pipetle iyice karıştırıldı ve sonrasında mikrosantrifüjde kısa bir spin yapıldı. Tüpler Real-Time PCR cihazına yüklendi ve Tablo 5’de belirtilen program yürütüldü.

Tablo 5 : qRT-PCR Programı

PCR Aşamaları	Sıcaklık (°C)	Zaman	Döngü
İlk Denatürasyon	95	10 dk	1
Denatürasyon	95	10 sn	30-40
Tavlama (Tespit)	60	25 sn	30-40
Erime Eğrisi	60-95	2-5 sn/aşama	-

PCR’ın sıcaklık-zamana bağlı değişiminde ilk denatürasyon, denatürasyon, tespit ve erime eğrisi olmak üzere 4 aşaması vardır.

Her bir miRNA’nın nispi ifadesi, karşılaştırmalı eşik döngüsü (Ct) yöntemi kullanılarak hesaplandı. Eşik döngüsü (Ct), floresan seviyesinin belirli bir miktara ulaştığı

ve eşiğı geçtiğı miktarı temsil eder. Bu yöntem ile doğrudan hedefin ve normalizasyon için kullanılan referans genin (Rnu-6), Ct değerlerinden hesaplama gerçekleştirildi. miRNA'ların ifade verileri kat değişimi ($2^{-\Delta\Delta C_t}$) yöntemi ile hesaplandı (Livak & Schmittgen, 2001).

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizleri belirlemek için IBM SPSS İstatistik Paket Program Versiyon 20.0 ve Openepi 3.01 (www.openepi.com) yazılım programları kullanıldı. MiRNA ifadesinin istatistiksel önemi, t-testi ile değerlendirildi. Hastaların özellikleri, uygunluk durumuna göre ortalama $\pm$ standart sapma (SD) veya sayı olarak belirtildi. MIR375-3p ve MIR451A ifade düzeyleri ile SAT hastalarının yaş ve laboratuvar değerleri (serum TSH, fT4, fT3, WBC, ESR ve CRP) arasındaki korelasyonlar için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Bütün p değerleri iki uçluydu ve p değeri 0.05'ten düşük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. SONUÇ VE BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen SAT hastalarının demografik ve klinik özellikleri (yaş, cinsiyet, tiroid hormon durumu, TSH, sT4, sT3, WBC, ESR ve CRP) Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6 :SAT’lı Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Özellikler	Hasta (n=50)
Yaş, ortalama±SS (yıllar)	40,60±8,106
Kadın cinsiyet, n (%)	40(80.0)
Tiroid hormon durumu, n (%)	
Hipertiroidi	36(72.0)
Ötiroidi	8(16.0)
Hipotiroidi	6(12.0)
TSH, ortalama±SS, mIU/L	1,20±2,024
FT4, ortalama±SS, ng/dL	1,97±1,081
FT3, ortalama±SS, ng/L	4,58±2,870
WBC, ortalama±SS, 10 ³ /mm ³	11,00±9,264
ESR, ortalama±SS, mm/h	59,32±25,480
CRP, ortalama±SS, mg/L	50,04±49,282

CRP, C-Reaktif Protein; ESR, Eritrosit Sedimentasyon Hızı; FT4, Serbest Tirodisin; FT3, Serbest Triidotironun TSH, Tiroid Uyarıcı Hormon; WBC, Beyaz Kan Hücresi

SAT’lı hastaların yaş ortalaması 40,60±8,106 idi ve %80’i kadınlardan oluşmaktaydı. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 37,95 idi ve %82,9’u kadınlardan oluşmaktaydı. Hasta ve kontrollerin yaş ve cinsiyetleri birbiriyle uyumluydu (sırasıyla p=0,273 ve p=0,286). Hastaların %72’si Hipertiroidi, %16’sı Hipotiroidi ve %12’si ise Ötiroidi evresindeyken çalışmaya dahil edildi.

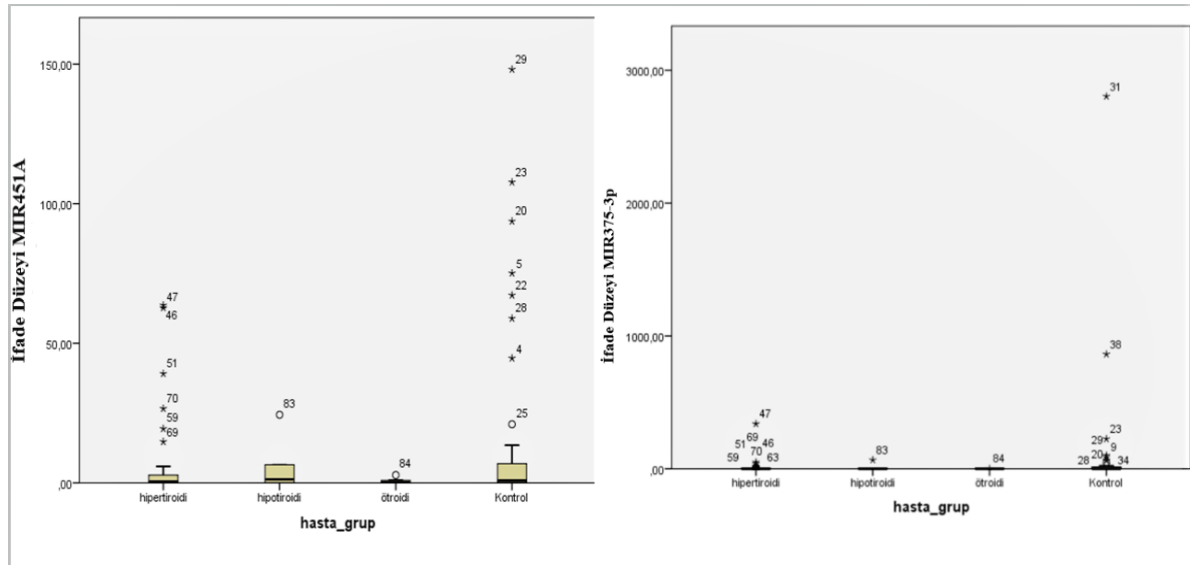
Kontrol ve hasta gruplarında dolaşımda bulunan iki miRNA’nın ifade düzeyleri incelendi. MIR375-3p’nin ifade düzeylerinin SAT hastaları ve sağlıklı kontroller arasında

farklılık göstermediği görülürken ($p>0.05$), MIR451A'nın ifade düzeylerinin SAT hastaları ve sağlıklı kontroller arasında farklılık gösterdiği saptandı ($p=0.049$) (Tablo 7).

Tablo 7 :SAT Hasta ve Kontrol Grubunda MIR451A ve MIR375-3p'nin İfade Düzeyleri ve p Değerleri

miRNA	Grup	N	İfade Düzeyi ($2^{\Delta\Delta Ct}$)	p değeri
MIR451A	SAT Hasta	50	5,77±14,2	0,049
	Kontrol	41	16,41±34,53	
MIR375- 3p	SAT Hasta	50	11,19±48,9	0,145
	Kontrol	41	105,99±453,4	

Farklı evrelerdeki (hipertiroid, ötiroid ve hipotiroidi) SAT hastalarında ve kontrollerde MIR451A ve MIR375-3p'nin ifade düzeylerinin grafiği şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9 : Farklı Evrelerdeki (hipertiroid, ötiroid ve hipotiroidi) SAT Hastalarının ve Kontrollerin Plazmasındaki MIR451A ve MIR375-3p'nin İfade Düzeylerinin Karşılaştırılması

Her bir hastalık evresini (hipertiroidi, ötiroidi ve hipotiroidi) birbiri ve kontrol grubu ile dolaşımdaki her iki miRNA'nın (MIR375-3p ve MIR451A) ifade düzeyleri açısından ayrı ayrı karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptayamadık (Tablo 8, Tablo 9) ($p>0.05$).

Tablo 8 : SAT Hastalarının Farklı Hastalık Evrelerinde ve Kontrollerde MIR451A'nın İfade Düzeyleri ve p Değerleri

Grup	N	İfade Düzeyi (2 ^{Δ-ΔCt})	p değeri					
			Hipertiroidi vs. Hipotiroidi	Hipertiroidi vs. Ötiroidi	Hipertiroidi vs. Kontrol	Hipotiroidi vs. Ötiroidi	Hipotiroidi vs. Kontrol	Ötiroidi vs. Kontrol
Hipertiroidi	36	6,95±16,170						
Hipotiroidi	6	5,57±9,570						
Ötiroidi	8	0,64±0,953						
Kontrol	41	16,41±34,534	0.999	0.923	0.376	0.985	0.769	0.390

Tablo 9 :SAT Hastalarının Farklı Hastalık Evrelerinde ve Kontrollerde MIR375-3p'nin İfade Düzeyleri ve p Değerleri

Grup	N	İfade Düzeyi ($2^{\Delta\Delta Ct}$)	p Değeri					
			Hipertiroidi vs. Hipotiroidi	Hipertiroidi vs. Ötiroidi	Hipertiroidi vs. Kontrol	Hipotiroidi vs. Ötiroidi	Hipotiroidi vs. Kontrol	Ötiroidi vs. Kontrol
Hipertiroidi	36	13,58±56,670						
Hipotiroidi	6	11,62±26,860						
Ötiroidi	8	0,10±0,168						
Kontrol	41	105,99±453,392	1.000	1.000	0,561	1.000	0.898	0.813

Tiroid hormon durumuna (hipertiroidi, hipotiroidi ve ötiroid) göre sınıflandırılan SAT hastalarının klinik özellikleri (yaş, serum TSH, fT4, fT3, WBC, ESR ve CRP) ile MIR375-3p ve MIR451A'nın ifade düzeyleri arasındaki korelasyon analizlerinin sonuçlarına göre hastaların farklı evreleri ile klinik özellikleri arasında, MIR375-3p ve MIR451A genlerinin ifade düzeyleri açısından herhangi bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0.05$) (Tablo 10, Tablo 11).

Tablo 10 : Tiroid Hormon Durumuna Göre Sınıflandırılan SAT Hastalarının Klinik Özellikleri ile MIR451A Geninin İfade Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizleri

MIR451A								
Özellik	Toplam SAT hastası		Hipertiroidi (N=36)		Hipotiroidi (N=6)		Ötiroidi (N=8)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,039	0,785	-0,025	0,884	0,294	0,572	0,235	0,575
TSH	-0,018	0,906	0,071	0,689	0,217	0,726	-0,38	0,93
FT4	-0,017	0,912	-0,081	0,65	-0,235	0,704	-0,164	0,698
FT3	-0,083	0,706	-0,135	0,592	-0,267	0,733	-	-
WBC	0,039	0,803	0,278	0,137	0,076	0,903	-0,198	0,323
ESR	0,111	0,471	0,064	0,733	-0,101	0,872	0,396	0,331
CRP	-0,216	0,176	-0,28	0,114	-0,357	0,556	0,977	0,137

CRP, C-Reaktif Protein; ESR, Eritrosit Sedimentasyon Hızı; FT4, Serbest Tirodisin; FT3, Serbest Triiodotironun TSH, Tiroid Uyarıcı Hormon; WBC, Beyaz Kan Hücresi

Tablo 11 :Tiroid Hormon Durumuna Göre Sınıflandırılan SAT Hastalarının Klinik Özellikleri ile MIR375-3p Geninin İfade Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizleri

Özellik	Toplam SAT hastaları		Hipertiroidi		Hipotiroidi		Ötiroidi	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,197	0,175	0,195	0,255	0,531	0,279	0,581	0,171
TSH	-0,041	0,785	-0,073	0,682	0,202	0,745	-0,233	0,616
FT4	0,1	0,945	-0,035	0,846	-0,22	0,722	0,043	0,927
FT3	-0,124	0,573	-0,151	0,549	-0,266	0,734	-	-
WBC	0,297	0,056	0,323	0,82	0,92	0,883	-0,161	0,731
ESR	-0,001	0,995	0,126	0,5	-0,082	0,896	0,547	0,204
CRP	-0,179	0,263	-0,211	0,24	-0,388	0,518	0,123	0,921

CRP, C-Reaktif Protein; ESR, Eritrosit Sedimentasyon Hızı; FT4, Serbest Tirodisin; FT3, Serbest Triidotironun TSH, Tiroid Uyarıcı Hormon; WBC, Beyaz Kan Hücresi

5.TARTIŞMA

Tiroidit, tiroid bezi iltihaplandığında ortaya çıkan bir durumdur. SAT, tiroid ağrısının en yaygın nedenidir (Bindra & Braunstein, Thyroiditis, 2006). Genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra gelişir ve kesin kanıtlar olmamasına rağmen viral bir hastalığa bağlı olduğu varsayılır (Volpé ve ark.,1967).

İlk olarak 1900'lerin başlarında *C. elegans*'ta tanımlanan miRNA'lar, yüksek düzeyde korunmuş kodlamayan RNA'lardan oluşur ve yaklaşık 22 nükleotid uzunluğundadırlar (Lee ve ark., 1993). miRNA'lar öncelikle transkripsiyon sonrası seviyede gen ifadesinin negatif düzenleyicileri olarak işlev görürler (Pillai, 2005).

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda kronik hipotiroidi olan farelerde belirli miRNA'ların ifade düzeyleri artarken, hipertiroidi olanlarda ise bu miRNA'ların ifade düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Ötiroidi ve hipotiroidi geçiren fareler arasında fonksiyonları bilinen 92 transkript için mRNA ve miRNA seviyelerinde anlamlı bir fark ($p<0.05$) bulunmuştur. Bunlar arasında miR-206 geninin ifade düzeyinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum bizlere farelerde miRNA genlerinin ifade düzeylerinin tiroidit evresine göre değişebildiğini göstermektedir (Dong ve ark., 2010). Başka bir çalışmada tiroidde yer alan tümörlü hücrelerin önemli bir kısmında normal hücrelere göre belirli miRNA ifade düzeylerinin düşük çıktığı görülmüştür. Ayrıca tiroid dokusundaki tümör hücrelerinde bazı miRNA'ların (miR-221, miR-222 ve miR-146b) oldukça aktif olduğu ve miRNA ifade düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durumda tiroid dokusunda ifade edilen tümör hücrelerinde yer alan farklı miRNA'ların ifade düzeylerinin de farklı olduğu görülmektedir. miRNA-181'in tiroid tümörlerinde ifade düzeyi oldukça yüksektir, fakat B-raf proto-onkogen (BRAF) geni mutasyonu taşıyan tümörlerde miRNA- 181'in daha düşük ifade edildiği görülmüştür. (Nikiforova ve ark., 2008). He ve ark. tümör dokusunda yüksek düzeyde ifade edilen ve Papiller tiroid karsinomu (PTC) patogenezinde rol oynayan aktif miRNA'ların (miR-146, miR-221/222, miR-155, miR-34 ve miR-181) varlığını keşfetmiştir. PTC hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda, miR-221'in, PTC hücrelerinde yüksek düzeyde ifade edilirken, normal tiroid dokusunda da düşük düzeyde ifade edildiği gösterilmiştir. Ayrıca

miR-221'in aşırı ifadesinin PTC hücresinin oluşmasına da öncülük edebileceği görülmüştür (He ve ark., 2005).

Bizim yaptığımız ve 50 SAT hastası ve 41 sağlıklı kontrol olmak üzere toplamda 91 katılımcıyla gerçekleştirilen çalışma sonucunda, MIR451A geninin ifade düzeyinin SAT hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık gösterdiği görülmüştür ($p = 0,049$). SAT hastalarında MIR451A'nın ifade düzeyinin, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Yapılan literatür taraması sonucunda, SAT ile miRNA'lar arasındaki ilişkiyi araştıran sadece bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada, miR-155-5p'nin SAT hastalarında ve TNF- α ile tedavi edilen fare tiroid folikülü olan FRTL-5 hücrelerinde yukarı yönde düzenlendiği, FRTL-5 hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği, apoptozu uyardığı ve ayrıca IL-6 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Li ve ark., 2018). SAT'lı hastaların serumunda hem TNF- α 'nın hem de miR-155-5p'nin ifade düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum hem TNF- α 'nın hem de miR155-5p'nin SAT patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir (Li ve ark., 2018).

Serumda miRNA düzeylerinin Graves Hastalığı ve Hashimoto hastalığı ile ilişkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise Graves Hastalığı olan bireylerde MIR16, MIR22, MIR375 ve MIR451A genlerinin ifade seviyelerinin artmış olduğu görülmüştür. Öte yandan, sağlıklı deneklere kıyasla Hashimoto hastalığı olan bireylerde de MIR22, MIR375 ve MIR451A'nın ifade seviyelerinde artış saptanmıştır. Sağlıklı deneklere göre otoimmün tiroid hastalığı (AITD) olan bireylerde serumdaki MIR375 düzeylerinin arttığı gözlenmiştir (Yamada ve ark., 2014). miR-154, miR-376b ve miR-431 gibi genlerin de Graves hastalarında ifade düzeyinin baskılandığı bilinmektedir. Bu durum Graves hastalarında ilk defa miRNA'ların ifade düzeyinin önemini ortaya çıkarmıştır (Liu ve ark., 2012). Bizim yaptığımız çalışmada ise başka bir tiroid hastalığı olan SAT'da MIR375 ile hastalık arasında bir ilişki bulamazken, MIR451A ile hastalık arasında ters yönde bir ilişki saptadık.

Yakın tarihte yapılan bir çalışma, bazı miRNA'ların (miR-221, miR-146a, miR-21 ve miR-181a) ifade düzeyinin yüksek olmasının Tiroid hormon reseptörü beta (THRB)'nin inhibe edilmesinde etkili olabileceğini göstermiştir (de la Chapelle & Jazdzewski, 2011). Başka bir çalışmada ise, miRNA-208a'nın TH üzerinde, miRNA-

208b ve miRNA-499'un da TH'nin iskelet kasında miyofiber tipi belirleme ve enerji metabolizması üzerinde etkisi olduğunu gösterilmiştir. Hipertiroidizmin Anjiyotensin tip 1 reseptörünün (AT1R) etkisiyle kardiyak hipertrofiyi uyardığı bilinmektedir. miRNA-350'nin hedef genlerinden biri olan AT1R'in, TH ile uyarılan kardiyomiyosit hipertrofisinde (kalp kası duvarının kalınlaşması) yer aldığı bilinmektedir. Bu durum ise bazı miRNA (miRNA-208a ve miRNA-133) genlerinin ifade düzeyinin değişmesine neden olur (Zhang ve ark., 2017). Anaplastik tiroid kanseri (ATC) olan bireylerde miRNA-17 ve miRNA-92 genlerinin ifade düzeylerinin yüksek olduğu bilinmektedir. Frisk ve ark. tümör baskılayıcı bir gen olan PTEN'in inaktive edilmesinin malign tümör ve tiroid kanserinin oluşmasında etkili olabileceğini göstermiştir. miRNA-19a ve miRNA-19b'nin ifade düzeyinin yüksek olmasının hem PTEN'in inaktive olmasıyla yakından ilişkili olduğu, hem de malign tümör ve tiroid kanseri ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Takakura ve ark., 2008).

SAT esas olarak 30-50 yaş arası kadınlarda görülür ve erkek/kadın insidans oranı 1:4.3'tür ve yıllık 4.9/10 milyon insidans oranıyla tüm tiroid hastalıklarının %0.5-6.2'sini oluşturur (Alfadda ve ark.,2014). Bizim çalışmamızda SAT'lı hastaların yaş ortalaması 40,60±8,106'dır ve %80'ini kadınlar oluşturmakta olup erkek/kadın oranı ¼'dür. Bizim SAT hasta grubumuzun yaş ve cinsiyet dağılımınının mevcut verilerle benzerlik gösterdiği görülmüştür.

Yapılan literatür taramasına göre MIR451A ve MIR375-3p geni ile SAT arasında ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu durum bizim çalışmamızı özgün yapmaktadır. Yapılan çalışmalar, birçok miRNA'nın ifade düzeyinin tiroidin farklı evrelerinde değişiklik gösterebileceğini, çeşitli tiroid kanseri vakalarında ve tiroid tümörlerinde miRNA'ların (miR-206,miR-221 miR-222, miR-146b) ifade düzeylerinde farklılık olduğunu bizlere göstermiştir. TH, T3, T4, WBC, ESR gibi birçok klinik özelliğin MIR451A'nın ifade düzeyinin düşük çıkmasında etkili olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda, MIR375-3p'nin ifade düzeyleri açısından SAT hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca MIR451A ve MIR375-3p'nin ifade düzeyleri ile SAT'lı hastaların klinik özellikleri arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda da herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada dolaşımdaki MIR451A'nın ifade düzeyinin SAT hastalarında daha düşük olduğu saptanmıştır ki bu durum MIR451A'nın SAT hastalığının patogenezinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın, MIR451A ve MIR375 genlerinin ifade düzeylerinin, SAT hastalığı ve diğer birçok hastalıkta (kanser, diyabet vb.) yapılacak çalışmalar için bir temel oluşturacağı kanaatindeyiz.

REFERANS

- (tarih yok). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/494324>. adresinden alındı
- Abdelmohsen, K., Hutchison, E., Lee, E., Kuwano, Y., Kim, M., Masuda, K., . . . Gorospe, M. (2010). miR-375 inhibits differentiation of neurites by lowering HuD levels. *Molecular and cellular biology*, 30(17), 4197-4210.
- Abraham, K., Zhang, X., Vidal, R., Paré, G., Feilotter, H., & Tron, V. (2016). Roles for miR-375 in neuroendocrine differentiation and tumor suppression via Notch pathway suppression in Merkel cell carcinoma. *The American Journal of Pathology*, 186(4), 1025-1035.
- Ademoğlu, E., DE GÖKKUŞU, C., YARMAN, S., & Azizlerli, H. (1998). The effect of methimazole on the oxidant and antioxidant system in patients with hyperthyroidism. *Pharmacological Research*, 38(2), 93-96.
- Aemaz Ur Rehman, M., Farooq, H., Ali, M., Ebaad Ur Rehman, M., Dar, Q., & Hussain, A. (2021). The association of subacute thyroiditis with COVID-19: a systematic review. *SN comprehensive clinical medicine*, 3(7), 1515-1527.
- Ahn, S., Kim, M., & Buratowski, S. (2004). Phosphorylation of serine 2 within the RNA polymerase II C-terminal domain couples transcription and 3' end processing. *Molecular cell*, 13(1), 67-76.
- Ajjan, R., & Weetman, A. (2003). Cytokines in thyroid autoimmunity. *Autoimmunity*, 36(6-7), 351-359.
- Akamizu, T., Satoh, T., Isozaki, O., Suzuki, A., Wakino, S., Iburu, T., . . . Mori, M. (2012). Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid*, 22(7), 661-679.
- Alfadda, A., Sallam, R., Elawad, G., AlDhukair, H., & Alyahya, M. (2014). Subacute thyroiditis: clinical presentation and long term outcome. *International journal of endocrinology*.

- Alfadda, A., Sallam, R., Elawad, G., AlDhukair, H., & Alyahya, M. (2014). Subacute thyroiditis: clinical presentation and long term outcome. *International journal of endocrinology*, 2014.
- Alisa, A., DaSacco, L., Bruscalupi, G., Piemonte, F., Panera, N., De Vito, R., . . . Nobili, V. (2011). Mirnome analysis reveals novel molecular determinants in the pathogenesis of diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *Laboratory investigation*, 91(2), 283-293.
- Almeida, M., Reis, R., & Calin, G. (2011). MicroRNA history: discovery, recent applications, and next frontiers. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 717(1-2), 1-8.
- Alper , A., Hasdemir, H., Akyol, A., & Çakmak, N. (2007). Incessant ventricular tachycardia due to subacute thyroiditis. *International Journal of Cardiology*, 116(1), e22-e24.
- Altmann, M., & Linder, P. (2010). Power of yeast for analysis of eukaryotic translation initiation. *Journal of biological chemistry*, 285(42), 31907-31912.
- Arribas-Layton, M., Wu, D., Lykke-Andersen, J., & Song, H. (2013). Structural and functional control of the eukaryotic mRNA decapping machinery. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, 1829(6-7), 580-589.
- Asayama, K., & Kato, K. (1990). Oxidative muscular injury and its relevance to hyperthyroidism. *Free Radical Biology and Medicine*, 8(3), 293-303.
- Assmann, T., Recamonde-Mendoza, M., De Souza, B., & Crispim , D. (2017). MicroRNA expression profiles and type 1 diabetes mellitus: systematic review and bioinformatic analysis. *Endocrine connections*, 6(8), 773-790.
- Azizi, F., Raiszadeh, F., Solati, M., Etemadi, A., Rahmani, M., & Arabi, M. (2003). Serum paraoxonase 1 activity is decreased in thyroid dysfunction. *Journal of endocrinological investigation*, 26(8), 703-709.

- Baghbani, E., Baradaran, B., Pak, F., Mohammednejad, L., Shanehbandi, D., Mansoori, B., . . . Kokhaei, P. (2017). Suppression of protein tyrosine phosphatase PTPN22 gene induces apoptosis in T-cell leukemia cell line (Jurkat) through the AKT and ERK pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 86, 41-47.
- Balagopal , V., & Parker, R. (2009). Polysomes, P bodies and stress granules: states and fates of eukaryotic mRNAs. *Current opinion in cell biology*, 21(3), 403-408.
- Bandres, E., Bitarte, N., Arias, F., Agorreta, J., Fortes, P., Agirre, X., . . . Garcia-Foncillas, J. (2009). microRNA-451 regulates macrophage migration inhibitory factor production and proliferation of gastrointestinal cancer cells. *Clin Cancer Res*, 15 (7): 2281–2290.
- Baron-Benhamou , J., Fortes, P., Inada, T., Preiss, T., & Hentze, M. (2003). The interaction of the cap-binding complex (CBC) with eIF4G is dispensable for translation in yeast. *Rna*, 9(6), 654-662.
- Bartel, D. (2004). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116(2), 281-297.
- Bartel, D. (2009). MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *cell*, 136(2), 215-233.
- Baskol, G., Atmaca, H., Tanrıverdi, F., Baskol, M., Kocer, D., & Bayram, F. (2007). Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 115(08), 522-526.
- Benbassat, C., Olchovsky, D., Tsvetov, G., & Shimon, I. (2007). Subacute thyroiditis: clinical characteristics and treatment outcome in fifty-six consecutive patients diagnosed between 1999 and 2005. *Journal of endocrinological investigation*, 30(8), 631-635.
- Benjamens, S., Dullaart, R., Sluiter, W., Rienstra, M., van Gelder, I., & Links, T. (2017). The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. *Eur J Endocrinol*, 177(1), 9-14.

- Bentley, D. (2005). Rules of engagement: co-transcriptional recruitment of pre-mRNA processing factors. *Current opinion in cell biology*, 17(3), 251-256.
- Bhinge, A., Namboori, S., Bithell, A., Soldati, C., Buckley, N., & Stanton, L. (2016). MiR-375 is essential for human spinal motor neuron development and may be involved in motor neuron degeneration. *Stem Cells*, 34(1), 124-134.
- Bian, H., Pan, X., Yang, J., Wang, Z., & De, W. (2011). Upregulation of microRNA-451 increases cisplatin sensitivity of non-small cell lung cancer cell line (A549). *Journal of experimental & clinical cancer research*, 30(1), 1-11.
- Bianchi, G., Solaroli, E., Zaccheroni, V., Grossi, G., Bargossi, A., Melchionda, N., & Marchesini, G. (1999). Oxidative Stress and Anti-Oxidant Metabolites in Patients with Hyperthyroidism: Effect of Treatment. *Hormone and metabolic research*, 31(11), 620-624.
- Bindra, A., & Braunstein, G. (2006). Thyroiditis. *American family physician*, 73(10), 1769-1776.
- Bindra, A., & Braunstein, G. (2006). Thyroiditis. *American family physician*, 73(10), 1769-1776.
- Biton, M., Levin, A., Slyper, M., Alkalay, I., Horwitz, E., Mor, H., . . . Ben-Neriah, Y. (2011). Epithelial microRNAs regulate gut mucosal immunity via epithelium–T cell crosstalk. *Nature immunology*, 12(3), 239-246.
- Bleck, B., Grunig, G., Chiu, A., Liu, M., Gordon, T., Kazeros, A., & Reibman, J. (2013). MicroRNA-375 regulation of thymic stromal lymphopoietin by diesel exhaust particles and ambient particulate matter in human bronchial epithelial cells. *The Journal of Immunology*, 190(7), 3757-3763.
- Bleck, B., Grunig, G., Chiu, A., Liu, M., Gordon, T., Kazeros, A., & Reibman, J. (2013). MicroRNA-375 regulation of thymic stromal lymphopoietin by diesel exhaust particles and ambient particulate matter in human bronchial epithelial cells. *The Journal of Immunology* , 190(7), 3757-3763.

- Brancatella, A., Viola, N., Rutigliano, G., Sgrò, D., Santini, F., & Latrofa, F. (2021). Subacute thyroiditis during the SARS-CoV-2 pandemic. 5(10), bvab130. *Journal of the Endocrine Society*.
- Branco, M., Ribeiro, M., Negrão, N., & Bianco, A. (1999). 3, 5, 3'-Triiodothyronine actively stimulates UCP in brown fat under minimal sympathetic activity. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 276(1), E179-E187.
- Braun, K., & Young, E. (2014). Coupling mRNA synthesis and decay. *Molecular and cellular biology*, 34(22), 4078-4087.
- Brent, G. (2012). Mechanisms of thyroid hormone action. *The Journal of clinical investigation*, 122(9), 3035-3043.
- Buratowski, S. (2005). Connections between mRNA 3' end processing and transcription termination. *Current opinion in cell biology*, 17(3), 257-261.
- Burikhanov, R., & Matsuzaki, S. (2000). Excess iodine induces apoptosis in the thyroid of goitrogen-pretreated rats in vivo. *Thyroid*, 10(2), 123-129.
- Burman, K. (2021). (2014)Subacute thyroiditis. . *UpToDate*. Waltham (MA): UpToDate.[accessed 2021 May 7].
- Bustin, S., & Mueller, R. (2005). Real-time reverse transcription PCR (qRT-PCR) and its potential use in clinical diagnosis. *Clinical Science*, 109(4), 365-379.
- Cai, L., Tu, L., Li, T., Yang, X., Ren, Y., Gu, R., . . . Tian, J. (2020). Up-regulation of microRNA-375 ameliorates the damage of dopaminergic neurons, reduces oxidative stress and inflammation in Parkinson's disease by inhibiting SP1. *Aging (Albany NY)*, 12(1), 672.
- Cano-Europa, E., Blas-Valdivia, V., Franco-Colin, M., Gallardo-Casas, C., & Ortiz-Butrón, R. (2011). Methimazole-induced hypothyroidism causes cellular damage in the spleen, heart, liver, lung and kidney. *Acta histochemica*, 113(1), 1-5.

- Cano-Europa, E., Blas-Valdivia, V., Lopez-Galindo, G., Franco-Colin, M., Pineda-Reynosa, M., Hernandez-Garcia, A., & Ortiz-Butron, R. (2010). Methimazole-induced hypothyroidism causes alteration of the REDOX environment, oxidative stress, and hepatic d. *Annals of hepatology*, 9(1), 80-88.
- Chen, C., & Shyu, A. (2011). Mechanisms of deadenylation-dependent decay. Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA, 2(2), 167-183. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, 2(2), 167-183.
- Chen, D., Huang, J., Zhang, K., Pan, B., Chen, J., De, W., . . . Chen, L. (2014). MicroRNA-451 induces epithelial–mesenchymal transition in docetaxel-resistant lung adenocarcinoma cells by targeting proto-oncogene c-Myc. *European journal of cancer*, 50(17), 3050-3067.
- Chen, F., Zhao, X., Peng, J., Bo, L., Fan, B., & Ma, D. (2014). Integrated microRNA–mRNA analysis of coronary artery disease. *Molecular biology reports*, 41(8), 5505-5511.
- Chen, M., Wei, M., Han, J., Wu, X., Li, C., Wang, J., . . . Lu, P. (2014). MicroRNA-451 regulates AMPK/mTORC1 signaling and fascin1 expression in HT-29 colorectal cancer. *Cellular signalling*, 26(1), 102-109.
- Chen, M., Zhou, W., & Xu, W. (2021). Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. *Thyroid*, 31(1), 8-11.
- Cheng, S., Di, Z., Hirman, A., Zheng, H., Duo, L., Zhai, Q., & Xu, J. (2020). MiR-375-3p alleviates the severity of inflammation through targeting YAP1/LEKTI pathway in HaCaT cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 84(10), 2005-2013.
- Choudhury, S., Chainy, G., & Mishro, M. (2003). Experimentally induced hypo-and hyper-thyroidism influence on the antioxidant defence system in adult rat testis. *Andrologia*, 35(3), 131-140.

- Cifuentes, D., Xue, H., Taylor, D., Patnode, H., Mishima, Y., Cheloufi, S., . . . Giraldez, A. (2010). A novel miRNA processing pathway independent of Dicer requires Argonaute2 catalytic activity. *Science*, 328(5986), 1694-1698.
- Coller, J., Tucker, M., Sheth, U., Valencia-Sanchez, M., & Parker, R. (2001). The DEAD box helicase, Dhh1p, functions in mRNA decapping and interacts with both the decapping and deadenylase complexes. *Rna*, 7(12), 1717-1727.
- Corvilain, B., Collyn, L., Van Sande, J., & Dumont, J. (2000). Stimulation by iodide of H₂O₂ generation in thyroid slices from several species. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 278(4), E692-E699.
- Corvilain, B., Van Sande, J., Dumont, J., & Vassart, G. (tarih yok). Somatic and germline mutations of the TSH receptor and thyroid diseases. *Clinical endocrinology*, 55(2), 143-158.
- da Rosa Araujo, A., Silva de Miranda, M., de Oliveira, U., Fernandes, T., Llesuy, S., Rios Kucharski, L., . . . Belló-Klein, A. (2010). da Increased resistance to hydrogen peroxide-induced cardiac contracture is associated with decreased myocardial oxidative stress in hypothyroid rats. *Cell Biochemistry and Function: Cellular biochemistry and its modulation by active agents or disease*, 28(1), 38-44.
- Dai, X., Chiang, Y., Wang, Z., Song, Y., Lu, C., Gao, P., & Xu, H. (2012). Expression levels of microRNA-375 in colorectal carcinoma. *Molecular medicine reports*, 5(5), 1299-1304.
- Dardano, A., Ghiadoni, L., Plantinga, Y., Caraccio, N., Bemi, A., Duranti, E., . . . Monzani, F. (2006). Recombinant human thyrotropin reduces endothelium-dependent vasodilation in patients monitored for differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(10), 4175-4178.
- Darnell, R., & Licatalosi, D. (2010). RNA processing and its regulation: global insights into biological networks. *Nature Reviews Genetics*, 11(1), 75-87.

- De Groot, L., Abalovich, M., Alexander, E., Amino, N., Barbour, L., Cobin, R., . . . Sullivan, S. (2012). Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(8), 2543-2565.
- de la Chapelle, A., & Jazdzewski, K. (2011). MicroRNAs in thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(11), 3326-3336.
- Desailloud, R., & Hober, D. (2009). Viruses and thyroiditis: an update. *Virology journal*, 6(1), 1-14.
- Dhodapkar, K., Gettinger, S., Das, R., Zebroski, H., & Dhodapkar, M. (2013). SOX2-specific adaptive immunity and response to immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Oncoimmunology*, 2(7), e25205.
- Dimos, G., Pappas, G., & Akritidis, N. (2010). Subacute thyroiditis in the course of novel H1N1 influenza infection. *Endocrine*, 37(3), 440-441.
- Dobrzyńska, M., Baumgartner, A., & Anderson, D. (2004). Antioxidants modulate thyroid hormone-and noradrenaline-induced DNA damage in human sperm. *Mutagenesis*, 19(4), 325-330.
- Doma, M., & Parker, R. (2006). Endonucleolytic cleavage of eukaryotic mRNAs with stalls in translation elongation. *Nature*, 440(7083), 561-564.
- Dominguez, F., Moreno-Moya, J., Lozoya, T., Romero, A., Martinez, S., Monterde, M., . . . Pellicer, A. (2014). Embryonic miRNA profiles of normal and ectopic pregnancies. *PloS one*, 9(7), e102185.
- Dong, H., Paquette, M., Williams, A., Zoeller, R., Wade, M., & Yauk, C. (2010). Thyroid hormone may regulate mRNA abundance in liver by acting on microRNAs. *PloS one*, 5(8), e12136.
- Dore, L., Amigo, J., Dos Santos, C., Zhang, Z., Gai, X., Tobias, J., . . . Weiss, M. (2008). A GATA-1-regulated microRNA locus essential for erythropoiesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(9), 3333-3338.

- Erdem, N., Erdogan, M., Ozbek, M., Karadeniz, M., Cetinkalp, S., Gokhan Ozgen, A., . . . Kabalak, T. (20017). Demographic and clinical features of patients with subacute thyroiditis: results of 169 patients from a single single university center in Turkey. *Journal of endocrinological investigation*, 30(7), 546-550.
- Espinoza, P., Guendelman, C., Limón, L., & Fernández, R. (2010). A comparison between two imaging techniques for the diagnosis of subacute thyroiditis (de Quervain thyroiditis): brief communication. *Clinical nuclear medicine*, 35(11), 862-86.
- Estella, C., Herrer, I., Moreno-Moya, J., Quinonero, A., Martinez, S., Pellicer, A., & Simon, C. (2012). miRNA signature and Dicer requirement during human endometrial stromal decidualization in vitro. *PloS one*, 7(7), e41080.
- Estévez-Carmona, M., Meléndez-Camargo, E., Ortiz-Butron, R., Pineda-Reynosa, M., Franco-Colin, M., & Cano-Europa, E. (2013). Hypothyroidism maintained reactive oxygen species—steady state in the kidney of rats intoxicated with ethylene glycol: effect related to an increase in the glutathione that maintains the redox environment. *Toxicology and Industrial Health*, 29(6), 555-566.
- Fan, X., & Zhao, Y. (2019). miR-451a inhibits cancer growth, epithelial-mesenchymal transition and induces apoptosis in papillary thyroid cancer by targeting PSMB8. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(12), 8067-8075.
- Farid, N., & Bear, J. (1981). The human major histocompatibility complex and endocrine disease. *Endocrine Reviews*, 2(1), 50-86.
- Fariduddin, M., & Singh, G. (2021). *Thyroiditis*. Treasure Island (FL): StatPearls.
- Fatourechi, M., Hay, I., McIver, B., Sebo, T., & Fatourechi, V. (2011). Invasive fibrous thyroiditis (Riedel thyroiditis): the Mayo Clinic experience, 1976–2008. *Thyroid*, 21(7), 765-772.
- Fatourechi, V., Aniszewski, J., Fatourechi, G., Atkinson, E., & Jacobsen, S. (2003). Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort:

- Olmsted County, Minnesota, study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(5), 2100-2105.
- Fatourechi, V., Aniszewski, J., Fatourechi, G., Atkinson, E., & Jacobsen, S. (2003). Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(5), 2100-2105.
- Fernandez, L., Lopez-Marquez, A., & Santisteban, P. (2015). Thyroid transcription factors in development, differentiation and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(1), 29-42.
- Frank, A., Ebersberger, S., Fink, A., Lampe, S., Weigert, A., Schmid, T., . . . Brüne, B. (2019). Apoptotic tumor cell-derived microRNA-375 uses CD36 to alter the tumor-associated macrophage phenotype. *Nature communications*, 10(1), 1-18.
- Führer, D., Holzapfel, H., Wonerow, P., Scherbaum, W., Paschke, R., & Führer-Sakel, D. (1997). Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene and not in the Gsα protein gene in 31 toxic thyroid nodules. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(11), 3885-3891.
- Gal, H., Pandi, G., Kanner, A., Ram, Z., Lithwick-Yanai, G., Amariglio, N., . . . Givol, D. (2008). MIR-451 and Imatinib mesylate inhibit tumor growth of Glioblastoma stem cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 376(1), 86-90.
- Gan, T., Chen, W., Qin, H., Huang, S., Yang, L., Fang, Y., . . . Chen, G. (2017). Clinical value and prospective pathway signaling of microrna-375 in lung adenocarcinoma: A study based on the cancer genome atlas (tcga), gene expression omnibus (geo) and bioinformatics analysis. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 23, 2453.
- Garikipati, V., Verma, S., Jolardarashi, D., Cheng, Z., Ibetti, J., Cimini, M., . . . Kishore, R. (2017). Therapeutic inhibition of miR-375 attenuates post-myocardial

- infarction inflammatory response and left ventricular dysfunction via PDK-1-AKT signalling axis. *Cardiovascular research*, 113(8), 938-949.
- Garon-Czmlil, J., Petitpain, N., Rouby, F., Sassier, M., Babai, S., Yelehe-Okouma, M., . . . Gillet, P. (2019). Thyroiditis and immune check point inhibitors: the post-marketing experience using the French National Pharmacovigilance database. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 33(2), 241-249.
- Garrido-Mesa, J., Rodriguez-Nogales, A., Algieri, F., Vezza, T., Hidalgo-Garcia, L., Garrido-Barros, M., . . . Galvez, J. (2018). Immunomodulatory tetracyclines shape the intestinal inflammatory response inducing mucosal healing and resolution. *British Journal of Pharmacology*, 175(23), 4353-4370.
- Glover-Cutter, K., Larochelle, S., Erickson, B., Zhang, C., Shokat, K., Fisher, R., & Bentley, D. (2009). TFIIH-associated Cdk7 kinase functions in phosphorylation of C-terminal domain Ser7 residues, promoter-proximal pausing, and termination by RNA polymerase II. *Molecular and cellular biology*, 29(20), 5455-5464.
- Golden, S., Robinson, K., Saldanha, I., Anton, B., & Ladenson, P. (2009). Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(6), 1853-1878.
- Goto, A., Tanaka, M., Yoshida, M., Umakoshi, M., Nanjo, H., Shiraishi, K., . . . Maeda, D. (2017). The low expression of miR-451 predicts a worse prognosis in non-small cell lung cancer cases. *PLoS One*, 12(7), e0181270.
- Goto, H., Uno, H., Tamai, H., Kuma, K., Hayashi, Y., Matsubayashi, S., & Sasazuki, T. (1985). Genetic analysis of subacute (de Quervain's) thyroiditis. *Tissue antigens*, 26(2), 110-113.
- Graille, M., & Séraphin, B. (2012). Surveillance pathways rescuing eukaryotic ribosomes lost in translation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 13(11), 727-735.

- Grant, J., Morecroft, I., Dempsie, Y., van Rooji, E., MacLean, M., & Baker, A. (2013). Transient but not genetic loss of miR-451 is protective in the development of pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary circulation*, 3(4), 840-850.
- Hamdi, K., Goerlitz, D., & Stambouli, N. (2014). miRNAs in Sera of Tunisian patients discriminate between inflammatory breast cancer and non-inflammatory breast cancer. *Springerplus*, 3, 636.
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M., Lely, A., Navis, G., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 203(2), 631-637.
- Harigopal, M., Sahoo, S., Recant, W., & DeMay, R. (2004). Fine-needle aspiration of Riedel's disease: Report of a case and review of the literature. *Diagnostic cytopathology*, 30(3), 193-197.
- He, H., Jazdzewski, K., Li, W., Liyanarachchi, S., Nagy, R., Volinia, S., . . . De La Chapelle, A. (2005). The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(52), 19075-19080.
- He, L., Thomson, J., Hemann, M., Hernando-Monge, E., Mu, D., Goodson, S., . . . Hammond, S. (2005). A microRNA polycistron as a potential human oncogene. *nature*, 435(7043), 828-833.
- He, X., Chang, Y., Meng, F., Wang, M., Xie, Q., Tang, F., . . . Lin, J. (2012). MicroRNA-375 targets AEG-1 in hepatocellular carcinoma and suppresses liver cancer cell growth in vitro and in vivo. *Oncogene*, 31(28), 3357-3369.
- Hoang, T., Kuljanin, M., Smith, M., & Jelokhani-Niaraki, M. (2015). A biophysical study on molecular physiology of the uncoupling proteins of the central nervous system. *Bioscience Reports*, 35(4).

- Hollowell, J., Staehling, N., Flanders, W., Hannon, W., Gunter, E., Spencer, C., & Braverman, L. (2002). Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(2), 489-499.
- Hoyes, A. (1985). Anatomy and development of the thyroid gland. *Ear Nose Throat J*, 64, 318-333.
- <https://rgd.mcw.edu/rgdweb/report/gene/main.html?view=1&id=1603788>. (2022, 12 25).
- Hudson, J., Duncavage, E., Tamburrino, A., Salerno, P., Xi, L., Raffeld, M., . . . Chernock, R. (2013). Overexpression of miR-10a and miR-375 and downregulation of YAP1 in medullary thyroid carcinoma. *Experimental and molecular pathology*, 95(1), 62-67.
- Ide, A., Amino, N., Kang, S., Yoshioka, W., Kudo, T., Nishihara, E., . . . Miyauchi, A. (2014). Differentiation of postpartum Graves' thyrotoxicosis from postpartum destructive thyrotoxicosis using antithyrotropin receptor antibodies and thyroid blood flow. *Thyroid*, 24(6), 1027-1031.
- Idrose, A. (2015). Acute and emergency care for thyrotoxicosis and thyroid storm. *Acute medicine & surgery*, 2(3), 147-157.
- Imaizumi, M., Pritsker, A., Unger, P., & Davies, T. (2002). Intrathyroidal fetal microchimerism in pregnancy and postpartum. *Endocrinology*, 143(1), 247-253.
- Inoue, N., Watanabe, M., Nanba, T., Wada, M., Akamizu, T., & Iwatani, Y. (2009). Involvement of functional polymorphisms in the TNFA gene in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases and production of anti-thyrotropin receptor antibody. *Clinical & Experimental Immunology*, 156(2), 199-204.
- Ippolito, S., Dentali, F., & Tanda, M. (2020). SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *Journal of endocrinological investigation*, 43(8), 1171-1172.

- Iyer, P., Cabanillas, M., Waguespack, S., Hu, M., Thosani, S., Lavis, V., . . . Dadu, R. (2018). Immune-related thyroiditis with immune checkpoint inhibitors. *Thyroid*, 28(10), 1243-1251.
- Jenkins, D., Penny, M., Fletcher, J., Jacobs, K., Mijovic, C., Franklyn, J., & Sheppard, M. (1992). HLA class II gene polymorphism contributes little to Hashimoto's thyroiditis. *Clinical endocrinology*, 37(2), 141-145.
- Jeppsson, S., Srinivasan, S., & Chandrasekharan, B. (2017). Neuropeptide Y (NPY) promotes inflammation-induced tumorigenesis by enhancing epithelial cell proliferation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 312(2), G103-G11.
- Jiao, X., Zhang, S., Jiao, J., Zhang, T., Qu, W., Muloye, G., . . . Cui, B. (2019). Promoter methylation of SEPT9 as a potential biomarker for early detection of cervical cancer and its overexpression predicts radioresistance. *Clinical epigenetics*, 11(1), 1-14.
- Kamijo, K. (2010). Study on cutoff value setting for differential diagnosis between Graves' disease and painless thyroiditis using the TRAb (Elecsys TRAb) measurement via the fully automated electrochemiluminescence immunoassay system. *Endocrine journal*, 1008020447-1008020447.
- Ke, Q., Chen, H., He, Z., Lv, Z., Xu, X., Qian, Y., & Zheng, S. (2019). Silencing of microRNA-375 affects immune function in mice with liver failure by upregulating astrocyte elevated gene-1 through reducing apoptosis of Kupffer cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(1), 253-263.
- Keely, E. (2011). Postpartum thyroiditis: an autoimmune thyroid disorder which predicts future thyroid health. *Obstetric medicine*, 4(1), 7-11.
- Keene, J. (2007). RNA regulons: coordination of post-transcriptional events. . *Nature Reviews Genetics*, 8(7), 533-543.

- Khazaei, S., Nouraei, N., Moradi, A., & Mowla, S. (2017). A novel signaling role for miR-451 in esophageal tumor microenvironment and its contribution to tumor progression. *Clinical and Translational Oncology*, 19(5), 633-640.
- Khordadmehr, M., Jigari-Asl, F., Ezzati, H., Shahbazi, R., Sadreddini, S., Safaei, S., & Baradaran, B. (2019). A comprehensive review on miR-451: a promising cancer biomarker with therapeutic potential. *Journal of cellular physiology*, 234(12), 21716-21731.
- Kinne, A., Schülein, R., & Krause, G. (2011). Primary and secondary thyroid hormone transporters. *Thyroid research*, 4(1), 1-10.
- Kita, M., Goulis, D., & Avramides, A. (2002). Post-partum thyroiditis in a Mediterranean population: a prospective study of a large cohort of thyroid antibody positive women at the time of delivery. *Journal of endocrinological investigation*, 25(6), 513-519.
- Komarnitsky, P., Choe, E., & Buratowski, S. (2000). Different phosphorylated forms of RNA polymerase II and associated mRNA processing factors during transcription. *Genes & development*, 14(19), 2452-2460.
- Kornblihtt, A. (2005). Promoter usage and alternative splicing. *Current opinion in cell biology*, 17(3), 262-268.
- Kowaltowski, A., Costa, A., & Vercesi, A. (1998). Activation of the potato plant uncoupling mitochondrial protein inhibits reactive oxygen species generation by the respiratory chain. *FEBS letters*, 425(2), 213-216.
- Kozomara, A., & Griffiths-Jones, S. (2014). miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic acids research*, 42(D1), D68-D73.
- Kraus, M., Greither, T., Wenzel, C., Bräuer-Hartmann, D., Wabitsch, M., & Behre, H. (2015). Inhibition of adipogenic differentiation of human SGBS preadipocytes by androgen-regulated microRNA miR-375. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 414, 177-185.

- Kuokkanen, S., Chen, B., Ojalvo, L., Benard, L., Santaro, N., & Pollard, J. (2010). Genomic profiling of microRNAs and messenger RNAs reveals hormonal regulation in microRNA expression in human endometrium. *Biology of reproduction*, 82(4), 791-801.
- LaFranchi, S. (2006). Thyroid hormone in hypopituitarism, Graves' disease, congenital hypothyroidism, and maternal thyroid disease during pregnancy. *Growth Hormone & IGF Research*, 16, 20-24.
- Latrofa, F., Ricci, D., Montanelli, L., Altea, M., Pucci, A., Pinchera, A., & Vitti, P. (2012). Thyroglobulin autoantibodies of patients with subacute thyroiditis are restricted to a major B cell epitope. *Journal of Endocrinological Investigation*, 35(8), 712-714.
- Law, P., Wong, C., Au, T., Chuck, C., Kong, S., To, K., . . . Tsui, S. (2005). Law, P. T., Wong, C. H., Au, T. C., Chuck, C. P., Kong, S. K., Chan, P. K., ... & Tsui, S. K. (2005). The 3a protein of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus induces apoptosis in Vero E6 cells. *Journal of general virology*, 86(7), 1921-1930.
- Lawrie, C., Gal, S., Dunlop, H., Pushkaran, B., Liggins, A., Pulford, K., . . . Harris, A. (2008). Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *British journal of haematology*, 141(5), 672-675.
- Lazarus, J. (2011). The continuing saga of postpartum thyroiditis. . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(3), 614-616.
- Lee, R., Feinbaum, R., & Ambros, V. (1993). The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *cell*, 75(5), 843-854.
- Lewis, B., Burge, C., & Bartel, D. (2005). Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *cell*, 120(1), 15-20.

- Li, H., Zeng, X., Zhang, B., Long, J., Zhou, B., Tan, G., . . . Yang, J. (2013). miR-451 inhibits cell proliferation in human hepatocellular carcinoma through direct suppression of IKK- β . *Carcinogenesis*, 34(11), 2443-2451.
- Li, H., Zhang, X., Gao, L., Min, J., Zhang, Y., Zhang, R., & Yang, Y. (2018). TNF- α is upregulated in subacute thyroiditis and stimulates expression of miR-155-5p in thyroid follicle cells. *Discovery medicine*, 26(142), 67-77.
- Li, L., Jia, L., & Ding, Y. (2018). Upregulation of miR-375 inhibits human liver cancer cell growth by modulating cell proliferation and apoptosis via targeting ErbB2. *Oncology Letters*, 16(3), 3319-3326.
- Li, L., Xiao, C., He, K., & Xiang, G. (2021). Circ_0072088 promotes progression of hepatocellular carcinoma by activating JAK2/STAT3 signaling pathway via miR-375. *IUBMB life*, 73(9), 1153-1165.
- Li, M., Song, Q., Li, H., Lou, Y., & Wang, L. (2015). Circulating miR-25-3p and miR-451a may be potential biomarkers for the diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *PloS one*, 10(7), e0132403.
- Li, S., Chen, X., Zhang, H., Liang, X., Xiang, Y., Yu, C., . . . Zhang, C. (2009). Differential expression of microRNAs in mouse liver under aberrant energy metabolic status [S]. *Journal of lipid research*, 50(9), 1756-1765.
- Li, Z., Li, Y., Fu, J., Li, N., & Shen, L. (2019). Clinical utility of microRNA-451 as diagnostic biomarker for human cancers. *Bioscience reports*, 39(1).
- Liu, F., Bu, Z., Zhao, F., & Xiao, D. (2018). Increased T-helper 17 cell differentiation mediated by exosome-mediated micro RNA-451 redistribution in gastric cancer infiltrated T cells. *Cancer science*, 109(1), 65-73.
- Liu, G., Xu, Z., & Hao, D. (2016). MicroRNA-451 inhibits neuroblastoma proliferation, invasion and migration by targeting macrophage migration inhibitory factor. *Molecular medicine reports*, 13(3), 2253-2260.

- Liu, H., Rodgers, N., Jiao, X., & Kiledjian, M. (2002). The scavenger mRNA decapping enzyme DcpS is a member of the HIT family of pyrophosphatases. *The EMBO journal*, 21(17), 4699-4708.
- Liu, N., Jiang, N., Guo, R., Jiang, W., He, Q., Xu, Y., . . . Ma, J. (2013). MiR-451 inhibits cell growth and invasion by targeting MIF and is associated with survival in nasopharyngeal carcinoma. *Molecular cancer*, 12(1), 1-8.
- Liu, R., Ma, X., Xu, L., Wang, D., Jiang, X., Zhu, W., . . . Wang, S. (2012). Differential microRNA expression in peripheral blood mononuclear cells from Graves' disease patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(6), E968-E972.
- Liu, R., Ma, X., Xu, L., Wang, D., Jiang, X., Zhu, W., . . . Wang, S. (2012). Differential microRNA expression in peripheral blood mononuclear cells from Graves' disease patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(6), E968-E972.
- Liu, R., Ma, X., Xu, L., Wang, D., Jiang, X., Zhu, W., . . . Wang, S. (2012). Differential microRNA expression in peripheral blood mononuclear cells from Graves' disease patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(6), E968-E972.
- Liu, S., Deng, S., He, Y., & Ni, G. (2017). miR-451 inhibits cell growth, migration and angiogenesis in human osteosarcoma via down-regulating IL 6R. *Biochemical and biophysical research communications*, 482(4), 987-993.
- Liu, S., Sui, Y., & Lin, M. (2016). MiR-375 is epigenetically downregulated due to promoter methylation and modulates multi-drug resistance in breast cancer cells via targeting YBX1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20(15), 3223-3229.
- Liu, W., Liu, S., He, Y., Huang, R., Deng, S., Ni, G., & Yu, B. (2017). MiR-451 suppresses proliferation, migration and promotes apoptosis of the human osteosarcoma by targeting macrophage migration inhibitory factor. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 87, 621-627.

- Liu, X., Wang, J., & Dong, Y. (2018). The inhibitory effect of miR-375 targeting sp1 in colorectal cancer cell proliferation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 22(2), 405-411.
- Liu, Y., Wang, Q., Wen, J., Wu, Y., & Man, C. (2021). MiR-375: A novel multifunctional regulator. *Life Sciences*, 275, 119323.
- Livak, K., & Schmittgen, T. (2001). Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method. *methods*, 25(4), 402-408.
- Lu, J., Getz, G., Miska, E., Alvarez-Saavedra, E., Lamb, J., Peck, D., . . . Golub, T. (2005). MicroRNA expression profiles classify human cancers. *nature*, 435(7043), 834-838.
- Ludwig, N., Leidinger, P., Becker, K., Backes, C., Fehlmann, T., Pallasch, C., . . . Keller, A. (2016). Distribution of miRNA expression across human tissues. *Nucleic acids research*, 44(8), 3865-3877.
- Luo, X., Zeng, Q., Yan, S., Liu, W., & Luo, R. (2020). MicroRNA-375-mediated regulation of ILC2 cells through TSLP in allergic rhinitis. *World Allergy Organization Journal*, 13(8), 100451.
- Lv, G., Hu, Z., Tie, Y., Du, J., Fu, H., Gao, X., & Zheng, X. (2014). MicroRNA-451 regulates activating transcription factor 2 expression and inhibits liver cancer cell migration. *Oncology reports*, 32(3), 1021-1028.
- Ma, C., Xie, J., Wang, H., Li, J., & Chen, S. (2016). Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
- Mancini, A., Corbo, G., Gaballo, A., Valente, S., Gigliotti, P., Cimino, V., . . . Littarru, G. (2005). Relationships between plasma CoQ10 levels and thyroid hormones in chronic obstructive pulmonary disease. *Biofactors*, 25(1-4), 201-204.
- Mancini, A., De Marinis, L., Calabrò, F., Fiumara, C., Goglia, A., & Littarru, G. (1991). Physiopathological relevance of coenzyme Q10 in thyroid disorders: CoQ10

concentrations in normal and diseased human thyroid tissue. *Biomedical and clinical aspects of Coenzyme Q*, 6, 441-448.

Mancini, A., De Marinis, L., Calabrò, F., Sciuto, R., Oradei, A., Lippa, S., . . .

Barbarino, A. (1989). Evaluation of metabolic status in amiodarone-induced thyroid disorders: plasma coenzyme Q10 determination. . *Journal of endocrinological investigation*, 12(8), 511-516.

Mancini, A., Di Segni, C., Raimondo, S., Olivieri, G., Silvestrini, A., Meucci, E., & Currò, D. (2016). Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation. *Mediators of inflammation*, 2016.

Mancini, A., Festa, R., Donna, V., Leone, E., Littarru, G., Silvestrini, A., . . .

Pontecorvi, A. (2010). Hormones and antioxidant systems: role of pituitary and pituitary-dependent axes. *Journal of Endocrinological Investigation*, 33(6), 422-433.

Maniatis, T., & Reed, R. (2002). An extensive network of coupling among gene expression machines. *Nature*, 416(6880), 499-506.

Mao, Q., Quan, T., Luo, B., Guo, X., Liu, L., & Zheng, Q. (2016). MiR-375 targets KLF4 and impacts the proliferation of colorectal carcinoma. *Tumor Biology*, 37(1), 463-471.

Martino, E., Buratti, L., Bartalena, L., Mariotti, S., Cupini, C., Aghini-Lombardi, F., & Pinchera, A. (1987). High prevalence of subacute thyroiditis during summer season in Italy. *Journal of endocrinological investigation*, 10(3), 321-323.

Masaki, S., Ohtsuka, R., Abe, Y., Muta, K., & Umemura, T. (2007). Expression patterns of microRNAs 155 and 451 during normal human erythropoiesis. *Biochemical and biophysical research communications*, 364(3), 509-514.

Miao, L., Liu, K., Xie, M., Xing, Y., & Xi, T. (2014). miR-375 inhibits *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis by blocking JAK2–STAT3 signaling. *Cancer immunology, immunotherapy*, 63(7), 699-711.

- Mikos, H., Mikos, M., Rabska-Pietrzak, B., & Niedziela, M. (2014). The clinical role of serum concentrations of selected cytokines: IL-1 β , TNF- α and IL-6 in diagnosis of autoimmune thyroid disease (AITD) in children. *Autoimmunity*, 47(7), 466-472.
- Miller, K., & Daniels, G. (2001). Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clinical endocrinology*, 55(4), 501-508.
- Minami, A., Shimon, Y., Mizutani, K., Nobutani, K., Momose, K., Azuma, T., & Takai, Y. (2013). Reduction of the ST6 β -galactosamide α -2, 6-sialyltransferase 1 (ST6GAL1)-catalyzed sialylation of nectin-like molecule 2/cell adhesion molecule 1 and enhancement of ErbB2/ErbB3 signaling by microRNA-199a. *Journal of Biological Chemistry*, 288(17), 11845-11853.
- Minna, E., Romeo, P., Dugo, M., De Cecco, L., Todoerti, K., Pilotti, S., . . . Borello, M. (2016). miR-451a is underexpressed and targets AKT/mTOR pathway in papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget*, 7(11), 12731.
- Mitchell, P., Parkin, R., Kroh, E., Fritz, B., Wyman, S., Pogosova-Agadjanyan, E., . . . Tewari, M. (2008). Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(30), 10513-10518.
- Mitra, E., & McDougall, I. (2007). Recurrent silent thyroiditis: a report of four patients and review of the literature. *Thyroid*, 17(7), 671-675.
- Mizukoshi, T., Noguchi, S., Murakami, T., Futata, T., & Yamashita, H. (2001). Evaluation of recurrence in 36 subacute thyroiditis patients managed with prednisolone. *Internal medicine*, 40(4), 292-295.
- Mocellin, S., Rossi, C., Pilati, P., Nitti, D., & Marincola, F. (2003). Quantitative real-time PCR: a powerful ally in cancer research. *Trends in molecular medicine*, 9(5), 189-195.
- Mughal, B., Fini, J., & Demeneix, B. (2018). Thyroid-disrupting chemicals and brain development: an update. *Endocrine connections*, 7(4), R160-R186.

- Muller, I., Moran, C., Lecumberri, B., Decallone, B., Robertson, N., Jones, J., & Dayan, C. (2019). 2019 European Thyroid Association guidelines on the management of thyroid dysfunction following immune reconstitution therapy. *European thyroid journal*, 8(4), 173-185.
- Munchel, S., Shultzaberger, R., Takizawa, N., & Weis, K. (2011). Dynamic profiling of mRNA turnover reveals gene-specific and system-wide regulation of mRNA decay. *Molecular biology of the cell*, 22(15), 2787-2795.
- Nagarajan, V., Jones, C., Newbury, S., & Green, P. (2013). XRN 5'→3' exoribonucleases: structure, mechanisms and functions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, 1829(6-7), 590-603.
- Nikiforova, M., Tseng, G., Steward, D., Diorio, D., & Nikiforov, Y. (2008). MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(5), 1600-1608.
- Nikitina, E., Urazova, L., & Stegny, V. (2012). MicroRNAs and human cancer. *Experimental oncology*.
- Nikolai, T., Brosseau, J., Kettrick, M., Roberts, R., & Beltaos, E. (1980). Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism (silent thyroiditis). *Archives of Internal Medicine*, 140(4), 478-482.
- Nilsson, M., & Fagman, H. (2017). Development of the thyroid gland. *Development*, 144(12), 2123-2140.
- Nishihara, E., Amino, N., Kudo, T., Kohsaka, K., Ito, M., Fukata, S., . . . Miyauchi, A. (2019). Moderate frequency of anti-thyroglobulin antibodies in the early phase of subacute thyroiditis. *European Thyroid Journal*, 8(5), 268-272.
- Nishihara, E., Ohye, H., Amino, N., Takata, K., Arishima, T., Kudo, T., . . . Miyauchi, A. (2008). Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. *Internal Medicine*, 47(8), 725-729.

- Nishihara, E., Ohye, H., Amino, N., Takata, K., Arishima, T., Kudo, T., . . . Miyauchi, A. (2008). Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. *Internal Medicine*, 47(8), 725-729.
- Nishikawa, E., Osada, H., Okazaki, Y., Arima, C., Tomida, S., Tatematsu, Y., . . . Takahashi, T. (2011). miR-375 is activated by ASH1 and inhibits YAP1 in a lineage-dependent manner in lung cancer. *Cancer research*, 71(19), 6165-6173.
- Nishimaki, M., Isozaki, O., Yoshihara, A., Okubo, Y., & Takano, K. (2009). Clinical characteristics of frequently recurring painless thyroiditis: contributions of higher thyroid hormone levels, younger onset, male gender, presence of thyroid autoantibody and absence of goiter to repeated recurrence. *Endocrine journal*, 56(3), 391-397.
- Nyulassy, S. (1975). The HL-A system and subacute thyroiditis: a preliminary report. *Tissue Antigens*, 6, 105-106.
- NYULASSY, Š., HNILICA, P., BUC, M., GUMAN, M., HIRSCHOVÁ, V., & JÁN, Š. (1977). Subacute (de Quervain's) thyroiditis: association with HLA-Bw35 antigen and abnormalities of the complement system, immunoglobulins and other serum proteins. . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 45(2), 270-274.
- O'connell, R., Rao, D., Chaudhuri, A., & Baltimore, D. (2010). Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 10(2), 111-122.
- Ohsako, N., Tamai, H., Sudo, T., Mukuta, T., Tanaka, H., Kuma, K., . . . Sasazuki, T. (1995). Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocyte antigen typing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 80(12), 3653-3656.
- Ohsako, N., Tamai, H., Sudo, T., Mukuta, T., Tanaka, H., Kuma, K., . . . Sasazuki, T. (1995). Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to

- human leukocyte antigen typing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 80(12), 3653-3656.
- Ohsako, N., Tamai, H., Sudo, T., Mukuta, T., Tanaka, H., Kuma, K., . . . Sasazuki, T. (1995). Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocyte antigen typing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 80(12), 3653-3656.
- Omori, N., Omori, K., & Takano, K. (2008). Association of the ultrasonographic findings of subacute thyroiditis with thyroid pain and laboratory findings. *Endocrine journal*, 0805160145-0805160145.
- Ono, Y., Ono, S., Yasunaga, H., Matsui, H., Fushimi, K., & Tanaka, Y. (2017). Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: Analysis of a national inpatient database in Japan. *Journal of epidemiology*, 27(3), 117-122.
- Ortiz-Butrón, R., Blas-Valdivia, V., Franco-Colin, M., Pineda-Reynosa, M., & Cano-Europa, E. (2011). An increase of oxidative stress markers and the alteration of the antioxidant enzymatic system are associated with spleen damage caused by methimazole-induced hypothyroidism. *Drug and Chemical Toxicology*, 34(2), 180-188.
- Öztürk, Ü., Vural, P., Özderya, A., Karadağ, B., Doğru-Abbasoğlu, S., & Uysal, M. (2012). Oxidative stress parameters in serum and low density lipoproteins of Hashimoto's thyroiditis patients with subclinical and overt hypothyroidism. *International immunopharmacology*, 14(4), 349-352.
- Paes, J., Burman, K., Cohen, J., Franklyn, J., McHenry, C., Shoham, S., & Kloos, R. (2010). Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. *Thyroid*, 20(3), 247-255.
- Panwar , B., Omenn, G., & Guan, Y. (2017). miRmine: a database of human miRNA expression profiles. *Bioinformatics*, 33(10), 1554-1560.
- Papotti, M. (1994). Immunocytochemical identification of oxyphilic mitochondrion-rich cells. *Appl Immunohistochem*, 2, 261-267.

- Parma, J., Duprez, L., Van Sande, J., Hermans, J., Rocmans, P., Van Vliet, G., . . . Vassart, G. (1997). Diversity and prevalence of somatic mutations in the thyrotropin receptor and Gs α genes as a cause of toxic thyroid adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82(8), 2695-2701.
- Patrick, D., Zhang, C., Tao, Y., Yao, H., Qi, X., Schwartz, R., . . . Olson, E. (2010). Defective erythroid differentiation in miR-451 mutant mice mediated by 14-3-3 ζ . *Genes & development*, 24(15), 1614-1619.
- Pearce, E., Farwell, A., & Braverman, L. (2003). Thyroiditis. *New England Journal of Medicine*, 348(26), 2646-2655.
- Pearce, E., Farwell, A., & Braverman, L. (2003). Thyroiditis. *New England Journal of Medicine*, 348(26), 2646-2655.
- Peng, C., Huai-En Chang, R., Pennant, M., Huang, H., & Munir, K. (2020). A literature review of painful Hashimoto thyroiditis: 70 published cases in the past 70 years. *Journal of the Endocrine Society*, 4(2), bvz008.
- Petrovic, N., Cvijic, G., & Davidovic, V. (2003). Thyroxine and tri-iodothyronine differently affect uncoupling protein-1 content and antioxidant enzyme activities in rat interscapular brown adipose tissue. *Journal of Endocrinology*, 176(1), 31-38.
- Pillai, R. (2005). MicroRNA function: multiple mechanisms for a tiny RNA?. *Rna*, 11(12), 1753-1761.
- Popoveniuc, G., Chandra, T., Sud, A., Sharma, M., Blackman, M., Burman, K., . . . Wartofsky, L. (2014). A diagnostic scoring system for myxedema coma. *Endocrine Practice*, 20(8), 808-817.
- Poy, M., Eliasson, L., Krutzfeldt, J., Kuwajima, S., Ma, X., Macdonald, P., . . . Stoffel, M. (2004). A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature*, 432(7014), 226-230.

- Quan, Y., Zhang, Y., Lin, W., Shen, Z., Wu, S., Zhu, C., & Wang, X. (2018). Knockdown of long non-coding RNA MAP3K20 antisense RNA 1 inhibits gastric cancer growth through epigenetically regulating miR-375. *Biochemical and biophysical research communications*, 497(2), 527-534.
- Quyang, M., Li, Y., Ye, S., Ma, J., Lu, L., Lv, W., . . . Wang, W. (2014). MicroRNA profiling implies new markers of chemoresistance of triple-negative breast cancer. *PloS one*, 9(5), e96228.
- Ranjan, R., Lee, Y., Karpurapu, M., Syed, M., Chung, S., Deng, J., . . . Park, G. (2015). p47phox and reactive oxygen species production modulate expression of microRNA-451 in macrophages. *Free radical research*, 49(1), 25-34.
- Rathjen, T., Nicol, C., McConkey, G., & Dalmay, T. (2006). Analysis of short RNAs in the malaria parasite and its red blood cell host. *FEBS letters*, 580(22), 5185-5188.
- Reed, R. (2003). Coupling transcription, splicing and mRNA export. *Current opinion in cell biology*, 15(3), 326-331.
- Ren, C., Chen, H., Han, C., Fu, D., Wang, D., & Shen, M. (2016). High expression of miR-16 and miR-451 predicating better prognosis in patients with gastric cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 142(12), 2489-2496.
- Resch, U., Helsel, G., Tatzber, F., & Sinzinger, H. (2002). Antioxidant status in thyroid dysfunction. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 40(11), 1132-1134.
- Revel, A., Achache, H., Stevens, J., Smith, Y., & Reich, R. (2011). MicroRNAs are associated with human embryo implantation defects. *Human reproduction*, 26(10), 2830-2840.
- Riordan, D., Herschlag, D., & Brown, P. (2011). Identification of RNA recognition elements in the *Saccharomyces cerevisiae* transcriptome. *Nucleic acids research*, 39(4), 1501-1509.

- Riquelme, I., Tapia, O., Leal, P., Sandoval, A., Varga, M., Letelier, P., . . . Roa, J. (2016). miR-101-2, miR-125b-2 and miR-451a act as potential tumor suppressors in gastric cancer through regulation of the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cellular oncology*, 39(1), 23-33.
- Rogers-Stevane, J., & Kauffman JR, G. (2008). A historical perspective on surgery of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic Clinics of North America. Clinics of North America*, 41(6), 1059-1067.
- Romeo, P., Colombo, C., Granata, R., Calareso, G., Gualeni, A., Dugo, M., & Borello, M. (2018). Circulating miR-375 as a novel prognostic marker for metastatic medullary thyroid cancer patients. *Endocrine-related cancer*, 25(3), 217-231.
- Rosenberger, C., Podyminogin, R., Navarro, G., Zhao, G., Askovich, P., Weiss, M., & Aderem, A. (2012). miR-451 regulates dendritic cell cytokine responses to influenza infection. *The Journal of Immunology*, 189(12), 5965-5975.
- Ross, D., Burch, H., Cooper, D., Greenlee, M., Laurberg, P., Maia, A., . . . Walter, M. (2016). 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, 26(10), 1343-1421.
- Ross, D., Burch, H., Cooper, D., Greenlee, M., Laurberg, P., Maia, A., . . . Walter, M. (2016). 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*, 26(10), 1343-1421.
- Ruchala, M., Szczepanek, E., & Sowinski, J. (2011). Sonoelastography in de Quervain thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(2), 289-290.
- Samuels, M. (2012). Subacute, silent, and postpartum thyroiditis. *Medical Clinics*, 96(2), 223-233.
- Samuels, M. (2012). Subacute, silent, and postpartum thyroiditis. *Medical Clinics*, 96(2), 223-233.

- Schaefer, J., Montufar-Solis, D., Vigneswaran, N., & Klein, J. (2011). Selective upregulation of microRNA expression in peripheral blood leukocytes in IL-10^{-/-} mice precedes expression in the colon. *The Journal of Immunology*, 187(11), 5834-5841.
- Semikov, V., Aghayan, D., Shulutko, A., Khorobrykh, T., Aleksandrov, Y., Mansurova, G., & Kazaryan, A. (2021). Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. 9(11), e05109. *Clinical Case Reports*.
- Sha, A., Liu, J., Jiang, X., Ren, J., Ma, C., Lei, W., . . . Yang, Z. (2011). Genome-wide identification of micro-ribonucleic acids associated with human endometrial receptivity in natural and stimulated cycles by deep sequencing. *Fertility and sterility*, 96(1), 150-155.
- Shaffiee, M., Aleyasin, S., Mowla, S., Vasei, M., & Yazdanparast, S. (2016). The effect of microRNA-375 overexpression, an inhibitor of Helicobacter pylori-induced carcinogenesis, on lncRNA SOX2OT. *Jundishapur journal of microbiology*, 9(9).
- Shahbazian, H., Sarvghadi, F., & Azizi, F. (2005). Ultrasonographic characteristics and follow-up in post-partum thyroiditis. *Journal of endocrinological investigation*, 28(7), 410-412.
- Shaid, M., Ashraf, M., & Sharma, S. (2018). Thyroid hormone. *Physiology*.
- Sherman, S., & Ladenson, P. (2007). Subacute thyroiditis causing thyroid storm. *Thyroid*, 17(3), 283-283.
- Shi, L., Zhao, S., Luo, Y., Zhang, A., Wei, L., Xie, Z., . . . Ma, W. (2017). MiR-375: A prospective regulator in medullary thyroid cancer based on microarray data and bioinformatics analyses. *Pathology-Research and Practice*, 213(11), 1344-135.
- Siegel, S., Mackenzie, J., Chaplin, G., Jablonski, N., & Griffiths, L. (2012). Circulating microRNAs involved in multiple sclerosis. *Molecular biology reports*, 39(5), 6219-6225.

- Slaterry, M., Mullany, L., Sakoda, L., Wolff, R., Stevens, J., Samowitz, W., & Herrick, J. (2018). The PI3K/AKT signaling pathway: associations of miRNAs with dysregulated gene expression in colorectal cancer. *Molecular carcinogenesis*, 57(2), 243-261.
- Slatosky, J., Shipton, B., & Wahba, H. (2000). Thyroiditis: differential diagnosis and management. *American family physician*, 61(4), 1047-1052.
- Song, L., Liu, S., Zeng, S., Zhang, L., & Li, X. (2015). miR-375 modulates radiosensitivity of HR-HPV-positive cervical cancer cells by targeting UBE3A through the p53 pathway. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 21, 2210.
- Sørensen, M., Sørensen, B., GONZALEZ-DOSAL, R., Melchjorsen, C., Weibel, J., Wang, J., . . . Kristensen, P. (2006). Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Development of Diagnostics and Antivirals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1067(1), 500-505.
- Stagnaro-Green, A., Abalovich, M., Alexander, E., Azizi, F., Mestman, J., Negro, R., . . . Wiersinga, W. (2011). Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*, 21(10), 1081-1125.
- Stasiak, M., Michalak, R., Stasiak, B., & Lewinski, A. (2018). Clinical characteristics of subacute thyroiditis is different than it used to be—current state based on 15 years own material. *Neuroendocrinol Lett*, 39(7), 101-7.
- Stasiak, M., Tymoniuk, B., Michalak, R., Stasiak, B., Kowalski, M., & Lewiński, A. (2020). Subacute thyroiditis is associated with HLA-B* 18: 01,-DRB1* 01 and-C* 04: 01—the significance of the new molecular background. *Journal of clinical medicine*, 9(2), 534.
- Stuckey, B., Kent, G., Ward, L., Brown, S., & Walsh, J. (2010). Postpartum thyroid dysfunction and the long-term risk of hypothyroidism: results from a 12-year

- follow-up study of women with and without postpartum thyroid dysfunction. *Clinical Endocrinology*, 73(3), 389-395.
- Su, Z., Zhao, J., Rong, Z., Geng, W., & Wang, Z. (2015). MiR-451, a potential prognostic biomarker and tumor suppressor for gastric cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(8), 9154.
- Sugiyama, S. (2012). The embryology of the human thyroid gland including ultimobranchial body and others related. *Springer Science & Business Media*.
- Suh, I., & Sosa, J. (tarih yok). Thyroid. *Sabiston Textbook of Surgery*, Chapter 37, 873-920.
- Sun, Y., Chu, Q., Zhao, X., Zhou, Z., Bi, D., & Xu, T. (2018). microRNA-375 modulates the NF- κ B pathway in miiuy croaker by targeting DUSP1 gene. *Developmental & Comparative Immunology*, 86, 196-202.
- Svasti, S., Masaki, S., Penglong, T., Abe, Y., Winichagoon, P., Fucharoen, S., & Umemura, T. (2010). Expression of microRNA-451 in normal and thalassemic erythropoiesis. *Annals of hematology*, 89(10), 953-958.
- Szinnai, G. (2014). Clinical genetics of congenital hypothyroidism. *Paediatric Thyroidology*, 26, 60-78.
- Tabassom, A., & Edens, M. (2018). De quervain thyroiditis.
- Takakura, S., Mitsutake, N., Nakashima, M., Namba, H., Saenko, V., Rogounovitch, T., . . . Yamashita, S. (2008). Oncogenic role of miR-17-92 cluster in anaplastic thyroid cancer cells. *Cancer science*, 99(6), 1147-1154.
- Tallini, G., & Giordano, T. (2017). Normal Anatomy and Thyroid Gland Development. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology E-Book*, 277.
- Tallini, G., & Giordano, T. (2018). 8 Thyroid Gland. G. Tallini, & T. Giordano içinde, *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology* (s. 278-354). A.B.D: Elsevier.

- Tan, Y., Fielding, B., Goh, P., Shen, S., Tan, T., Lim, S., & Hong, W. (2004). Overexpression of 7a, a protein specifically encoded by the severe acute respiratory syndrome coronavirus, induces apoptosis via a caspase-dependent pathway. *Journal of virology*, 78(24), 14043-14047.
- Tang, Y., Wan, W., Wang, L., Ji, S., & Zhang, J. (2015). microRNA-451 inhibited cell proliferation, migration and invasion through regulation of MIF in renal cell carcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(12), 15611.
- Tanga, F., Nutile-McMenemy, N., & DeLeo, J. (2005). The CNS role of Toll-like receptor 4 in innate neuroimmunity and painful neuropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(16), 5856-5861.
- Tendon, N., Zhang, L., & Weetman, A. (1991). HLA associations with Hashimoto's thyroiditis. *Clinical endocrinology*, 34(5), 383-386.
- Tian, Q., Li, Y., Wang, F., Li, Y., Xu, J., Shen, Y., . . . Xie, X. (2014). MicroRNA detection in cervical exfoliated cells as a triage for human papillomavirus-positive women. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 106(9).
- Tonacchera, M., Chiovato, L., Pinchera, A., Agretti, P., Fiore, E., Cetani, F., . . . Vitti, P. (1998). Hyperfunctioning thyroid nodules in toxic multinodular goiter share activating thyrotropin receptor mutations with solitary toxic adenoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(2), 492-498.
- Torun, A., Kulaksizoglu, S., Kulaksizoglu, M., Pamuk, B., Isbilen, E., & Tutuncu, N. (2009). Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Clinical endocrinology*, 70(3), 469-474.
- Tsai, K., Tsai, F., Lin, H., Lin, H., Liu, Y., Liao, W., & Wan, L. (2012). Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms and expression levels in Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *BMC medical genetics*, 13(1), 1-7.

- Tsai, K., Tsai, F., Lin, H., Lin, H., Liu, Y., Liao, W., & Wan, L. (2012). Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms and expression levels in Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *BMC medical genetics*, 13(1), 1-7.
- Umehara, H., Okazaki, K., Masaki, Y., Kawano, M., Yamamoto, M., Saeki, T., . . . Ohara, H. (2012). Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*, 22(1):21-30.
- v Hennessey, J. (2018). Subacute thyroiditis. *Endotext [internet]*.
- Vargas, M., Briones-Urbina, R., Gladman, D., Papsin, F., & Walfish, P. (1988). Antithyroid microsomal autoantibodies and HLA-DR5 are associated with postpartum thyroid dysfunction: evidence supporting an autoimmune pathogenesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 67(2), 327-333.
- Venditti, P., & Meo, S. (2006). Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 63(4), 414-434.
- Venditti, P., Balestrieri, M., Di Meo, S., & Di Leo, T. (1997). Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *Journal of Endocrinology*, 155, 151-157.
- Venditti, P., Daniele, M., Masullo, P., & Di Meo, S. (1999). Antioxidant-sensitive triiodothyronine effects on characteristics of rat liver mitochondrial population. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 9(1), 38-52.
- Venditti, P., Di Stefano, L., & Di Meo, S. (2013). Vitamin E management of oxidative damage-linked dysfunctions of hyperthyroid tissues. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70(17), 3125-3144.
- Veronese, N., Demurtas, J., Yang, L., Tonelli, R., Barbagallo, M., Lopalco, P., . . . Smith, L. (2020). Use of corticosteroids in coronavirus disease 2019 pneumonia: a systematic review of the literature. *Frontiers in medicine*, 7, 170.

- Vitale, M., Di Matola, T., D'Ascoli, F., Salzano, S., Bogazzi, F., Fenzi, G., . . . Rossi, G. (2000). Vitale, M., Di Matola, T., D'Ascoli, F., Salzano, S., Bogazzi, F., Fenzi, G., ... & Rossi, G. (2000). Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress. *Endocrinology*, 141(2), 598-605.
- Volpé, R. (1988). Is silent thyroiditis an autoimmune disease?. *Archives of internal medicine*, 148(9), 1907-1908.
- VOLPÉ, R., ROW, V., & EZRIN, C. (1967). Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27(9), 1275-1284.
- Volpé, R., Row, V., & Ezrin, C. (1967). Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27(9), 1275-1284.
- Wahid, F., Shehzad, A., Khan, T., & Kim, Y. (2010). MicroRNAs: synthesis, mechanism, function, and recent clinical trials. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Molecular Cell Research*, 1803(11), 1231-1243.
- Wahle, E., & Winkler, G. (2013). RNA decay machines: deadenylation by the Ccr4–Not and Pan2–Pan3 complexes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, 1829(6-7), 561-570.
- Wang, H., Peng, W., Ouyang, X., Li, W., & Dai, Y. (2012). Circulating microRNAs as candidate biomarkers in patients with systemic lupus erythematosus. *Translational Research*, 160(3), 198-206.
- Wang, H., Peng, W., Ouyang, X., Li, W., & Dai, Y. (2012). Circulating microRNAs as candidate biomarkers in patients with systemic lupus erythematosus. *Translational Research*, 160(3), 198-206.
- Wang, H., Peng, W., Ouyang, X., Li, W., & Dai, Y. (2012). Circulating microRNAs as candidate biomarkers in patients with systemic lupus erythematosus. *Translational Research*, 160(3), 198-206.

- Wang, Q., Ge, X., Zhang, J., & Chen, L. (2020). Effect of lncRNA WT1-AS regulating WT1 on oxidative stress injury and apoptosis of neurons in Alzheimer's disease via inhibition of the miR-375/SIX4 axis. *Aging (alban NY)*, 12(23), 23974.
- Wang, Q., Shang, J., Zhang, Y., Tang, L., & Zhou, Y. (2020). MiR-451a restrains the growth and metastatic phenotypes of papillary thyroid carcinoma cells via inhibiting ZEB1. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 127, 109901.
- Wang, R., Wang, Z., Yang, J., Pan, X., De, W., & Chen, L. (2011). MicroRNA-451 functions as a tumor suppressor in human non-small cell lung cancer by targeting ras-related protein 14 (RAB14). *Oncogene*, 30(23), 2644-2658.
- Wang, W., Zhang, L., Wang, Y., Ding, Y., Chen, T., Wang, Y., . . . Chen, C. (2017). Involvement of miR-451 in resistance to paclitaxel by regulating YWHAZ in breast cancer. *Cell death & disease*, 8(10), e3071-e3071.
- Wang, Y., Tang, Q., Li, M., Jiang, S., & Wang, X. (2014). MicroRNA-375 inhibits colorectal cancer growth by targeting PIK3CA. *Biochemical and biophysical research communications*, 444(2), 199-204.
- Wang, Z., Zhang, H., Zhang, P., Li, J., Shan, Z., & Teng, W. (2013). Upregulation of miR-2861 and miR-451 expression in papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis. *Medical oncology*, 30(2), 1-7.
- Wei, L., Sun, S., Xu, C., Zhang, J., Xu, Y., Zhu, H., . . . Gu, J. (2007). Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Human pathology*, 38(1), 95-102.
- Wilusz, C., & Wilusz, J. (2004). Bringing the role of mRNA decay in the control of gene expression into focus. *TRENDS in Genetics*, 20(10), 491-497.
- Wu, C., Bi, Y., Liu, D., & Wang, L. (2019). Hsa-miR-375 promotes the progression of inflammatory bowel disease by upregulating TLR4. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 23(17), 7543-9.
- Wu, Q., Zhao, Y., Sun, Y., Yan, X., & Wang, P. (2018). miR-375 inhibits IFN- γ -induced programmed death 1 ligand 1 surface expression in head and neck

- squamous cell carcinoma cells by blocking JAK2/STAT1 signaling. *Oncology Reports*, 39(3), 1461-1468.
- Xie, Z., Chen, G., Zhang, X., Li, D., Huang, J., Yang, C., . . . Li, Z. (2013). Salivary microRNAs as promising biomarkers for detection of esophageal cancer. *PloS one*, 8(4), e57502.
- Xu, H., Jiang, J., Zhang, J., Cheng, L., Pan, S., & Li, Y. (2019). MicroRNA-375 inhibits esophageal squamous cell carcinoma proliferation through direct targeting of SP1. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 17(3), 1509-1516.
- Xu, H., Mei, Q., Shi, L., Lu, J., Zhao, J., & Fu, Q. (2014). Tumor-suppressing effects of miR451 in human osteosarcoma. *Cell biochemistry and biophysics*, 69(1), 163-168.
- Xu, L., Wen, T., Liu, Z., Xu, F., Yang, L., Liu, J., . . . An, G. (2016). MicroRNA-375 suppresses human colorectal cancer metastasis by targeting Frizzled 8. *Oncotarget*, 7(26), 40644.
- Yamada, H., Itoh, M., Hiratsuka, I., & Hashimoto, S. (2014). Circulating micro RNA s in autoimmune thyroid diseases. *Clinical endocrinology*, 81(2), 276-281.
- Yamada, H., Itoh, M., Hiratsuka, I., & Hashimoto, S. (2014). Circulating micro RNA s in autoimmune thyroid diseases. *Clinical endocrinology*, 81(2), 276-281.
- Yamada, H., Suzuki, K., Ichino, N., Ando, Y., Sawada, A., Osakabe, K., . . . Hashimoto, S. (2013). Associations between circulating microRNAs (miR-21, miR-34a, miR-122 and miR-451) and non-alcoholic fatty liver. *Clinica chimica acta*, 424, 99-103.
- Yan, J., Lin, J., & He, X. (2014). The emerging role of miR-375 in cancer. *International journal of cancer*, 135(5), 1011-1018.
- Yang, P., Zhao, Y., Li, J., Liu, C., Zhu, L., Zhang, J., . . . Sun, H. (2021). Downregulated miR-451a as a feature of the plasma cfRNA landscape reveals

- regulatory networks of IL-6/IL-6R-associated cytokine storms in COVID-19 patients. . *Cellular & Molecular Immunology*, 18(4), 1064-1066.
- Yang, S., Wang, M., Yang, L., Li, Y., Ma, Y., Peng, X., . . . Li, H. (2020). MicroRNA-375 targets ATG14 to inhibit autophagy and sensitize hepatocellular carcinoma cells to sorafenib. *OncoTargets and therapy*, 13, 3557.
- Yang, X., Nanayakkara, J., Claypool, D., Saghafinia, S., Wong, J., Xu, M., . . . Renwick, N. (2021). A miR-375/YAP axis regulates neuroendocrine differentiation and tumorigenesis in lung carcinoid cells. . *Scientific reports*, 11(1), 1-13.
- Yin, P., Peng, R., Peng, H., Yao, L., Sun, Y., Wen, L., . . . Zhang, Z. (2015). MiR-451 suppresses cell proliferation and metastasis in A549 lung cancer cells. *Molecular biotechnology*, 57(1), 1-11.
- You, W., Xu, L., Zhang, X., Zou, H., Shi, D., Zhang, H., . . . Li, R. (2017). High-throughput screening identifies miR-451 as a pleiotropic modulator that suppresses gastric cancer metastasis. *SLAS TECHNOLOGY: Translating Life Sciences Innovation*, 22(2), 136-143.
- Yu, X., Zhao, W., Yang, X., Wang, Z., & Hao, M. (2016). miR-375 affects the proliferation, invasion, and apoptosis of HPV16-positive human cervical cancer cells by targeting IGF-1R. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 26(5).
- Yuan, J., Lang, J., Liu, C., Zhou, K., Chen, L., & Liu, Y. (2015). The expression and function of miRNA-451 in osteosarcoma. *Medical Oncology*, 32(1), 1-7.
- Yuan, X., Shan, Y., Zhao, Z., Chen, J., & Cong, Y. (2005). G0/G1 arrest and apoptosis induced by SARS-CoV 3b protein in transfected cells. *Virology journal*, 2(1), 1-5.
- Zaharie, F., Muresan, M., Petrushev, B., Berce, C., Gafencu, G., Selicean, S., . . . Irimie, A. (2015). Exosome-carried microRNA-375 inhibits cell progression and dissemination via Bcl-2 blocking in colon cancer. *J Gastrointestin Liver Dis, J Gastrointestin Liver Dis*, 24(4), 443-443.

- Zeng, T., Peng, L., Chao, C., Fu, B., Wang, G., Wang, Y., & Zhu, X. (2014). miR-451 inhibits invasion and proliferation of bladder cancer by regulating EMT. *International journal of clinical and experimental pathology*, 7(11), 7653.
- Zeng, Y., Yi, R., & Cullen, B. (2003). MicroRNAs and small interfering RNAs can inhibit mRNA expression by similar mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(17), 9779-9784.
- Zhan, M., Miller, C., Papayannopoulou, T., Stamatoyannopoulos, G., & Song, C. (2007). MicroRNA expression dynamics during murine and human erythroid differentiation. *Experimental hematology*, 35(7), 1015-1025.
- Zhang, D., Li, Y., Liu, S., Wang, Y., Guo, F., Zhai, Q., . . . Ying, H. (2017). microRNA and thyroid hormone signaling in cardiac and skeletal muscle. *Cell & Bioscience*, 7(1), 1-8.
- Zhang, N., Wang, L., Duang, Q., Lin, L., Ahmed, M., Wang, T., & Yao, X. (2015). Metallothionein-I/II knockout mice aggravate mitochondrial superoxide production and peroxiredoxin 3 expression in thyroid after excessive iodide exposure. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015.
- Zhang, Y., & Zhou, B. (2012). Functions of thymic stromal lymphopoietin in immunity and disease. *Immunologic research*, 52(3), 211-223.
- Zhang, Y., & Zhou, B. (2012). Zhang, Y. & Zhou, B. (2012) Functions of thymic stromal lymphopoietin in immunity and disease. *Immunologic Research*, 52(3), 211-223.
- Zhao, J., Zhao, Q., Hu, H., Liao, J., Lin, J., Xia, C., . . . He, X. (2018). The ASH1-miR-375-YWHAZ signaling axis regulates tumor properties in hepatocellular carcinoma. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 11, 538-553.
- Zhao, S., Yu, C., Xiang, K., Yang, M., Liu, Z., & Yang, B. (2020). miR-375 inhibits autophagy and further promotes inflammation and apoptosis of acinar cells by targeting ATG7. *Pancreas*, 49(4), 543-551.

- Zhao, X., Liu, L., Lang, J., Cheng, K., Wang, Y., Li, X., . . . Nie, G. (2018). A CRISPR-Cas13a system for efficient and specific therapeutic targeting of mutant KRAS for pancreatic cancer treatment. *Cancer letters*, 431, 171-181.
- Zhu, S., Huang, Y., & Su, X. (2016). Mir-451 correlates with prognosis of renal cell carcinoma patients and inhibits cellular proliferation of renal cell carcinoma. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 22, 183.



