

T.C  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**HASHIMATO HASTALIĞINA BAĞLI HİPOTİROİDİK  
HASTALARDA NÖTROFİL-LENFOSİT ORANI VE  
VÜCUT YAĞ ORANININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Ar. Gör. Dr. EMİNE (AKALIN) KORKMAZ

DANIŞMAN  
YRD. DOÇ. DR. DURSUN ÇADIRCI

ŞANLIURFA

2017

T.C  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**HASHIMATO HASTALIĞINA BAĞLI HİPOTİROİDİK  
HASTALARDA NÖTROFİL-LENFOSİT ORANI VE  
VÜCUT YAĞ ORANININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Ar. Gör. Dr. EMİNE (AKALIN) KORKMAZ

DANIŞMAN  
YRD. DOÇ. DR. DURSUN ÇADIRCI

ŞANLIURFA

2017

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, üzerimde emeği olan, başta Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanımız ve aynı zamanda tez çalışmam boyunca bana her konuda yardımını esirgemeyen, destek olan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Dursun ÇADIRCI'ya,

Her konuda yardımını esirgemeyen bilgi deneyimlerini paylaşan ve tüm istatistiksel analiz konusunda yardımcı olan değerli hocam Doç.Dr. Mehmet Ali EREN'e,

Uzmanlık eğitimimin 1 yıllık sürecinde Sağlık Bilimleri Üni.Haydapaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği kliniğinde beraber çalıştığım Doç. Dr. Zeynep Tuzcular Vural, Uz. Dr. Işık Gönenç'e ve bütün asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı bütün hocalarıma, öncelikle pek çok sıkıntıyı birlikte aştığımız ve pek çok güzelliği paylaştığımız bölüm arkadaşlarım olmak üzere birlikte çalıştığımız bütün asistan arkadaşlarıma,

Büyük emek ve özveriyle beni bugünlere getiren, hiçbir zaman hakkını ödeyemeyeceğim canım annem Zeynep AKALIN'a ve canım babam Ömer AKALIN'a,

Tez aşamasında ve hayatıma girdiği günden beri beni biran olsun yalnız bırakmayan ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Mehmet KORKMAZ'a ve gülüşü ile hayatıma anlam kazandıran biricik oğlum Müslüm Aras KORKMAZ'a,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Emine (AKALIN) KORKMAZ**

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
RESİMLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid Bezi Ve Fonksiyonları	2
2.1.1.Tiroid Bezinin Anatomisi	2
2.1.2.Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi	4
2.1.3.Tiroid Bezinin Histolojisi	6
2.1.4.Tiroid Bezinin Fiziopatolojisi	7
2.1.4.1.Tiroid Hormonlarının Sentezlenmesi	7
2.2.Tiroid Bezi Hastalıkları	11
2.2.1.Tirotoksikoz/Hipertiroidi	11
2.2.2.Hipotroidi	12
2.2.3.Tiroiditler	13
2.2.3.1. Tiroidde Ağrı İle Seyreden Tiroiditler	14
2.2.3.2 Ağrı ve Hassasiyeti Olmayan Tiroiditler	16
2.2.4.Hashimoto Tiroiditi ( Kronik LenfositikTiroidit, Kronik OtoimmünTiroidit )	19
2.2.4.1. Tanım Ve Sınıflandırma	19
2.2.4.2.İnsidans Ve Prevalans	20
2.2.4.3.Etyoloji Ve Patogenez	21
2.2.4.4. HT Patogenezinde Predispozan Faktörler	23
2.2.4.5. Klinik Bulgular	25
2.2.4.6 Laboratuvar Bulgular	27
2.2.4.7. Ayırıcı Tanı	28
2.2.4.8. Tedavi	28

2.2.4.9 Prognoz Ve Komplikasyonlar	29
2.3. Nötrofil-Lenfosit Oranı	30
2.4. Vücut Kompozisyonu	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM	33
4. BULGULAR	35
5. TARTISMA	42
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	50
7. EKLER	65



## TABLolar DİZİNİ

## SAYFA NO

<b>Tablo-1:</b> Vücut Su Oranı Tablosu ( Vücut Ağırlığına Oranı)	31
<b>Tablo-2:</b> Yağ Oran Tablosu (Bayan / Yaş)	31
<b>Tablo-3:</b> Yağ Oran Tablosu (Bay / Yaş)	32
<b>Tablo-4:</b> Kontrol ve Hashimato Grubu Hastalarının Demografik Verilerinin Karşılaştırılması	36
<b>Tablo-5:</b> Kontrol ve Hashimato Grubu Hastalarının Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması	37
<b>Tablo-6:</b> Kontrol ve Hashimato Grubu Hastalarının Hemogram ve NLO Değerlerinin Karşılaştırılması	38
<b>Tablo-7:</b> Kontrol ve Hashimato Grubu Kadın Hastalarının NLO, Yağ Oranı, Yağsız Kütle, İç Yağlanma Değerlerinin Karşılaştırılması	39
<b>Tablo-8:</b> Hashimato Grubunda Yağ Oranı ile NLO, Yağsız Kütle ve VKİ Parametrelerinin Korelasyon Analizi	39
<b>Tablo-9:</b> Kontrol Grubunda Yağ Oranı ile NLO, Yağsız Kütle ve VKİ Parametrelerinin Korelasyon Analizi	40
<b>Tablo-10:</b> Hashimato Grubunda NLO İle Yağsız Kütle, TSH, VKİ, İç Yağlanma, Sıvı Oranı ve Yaş Parametrelerinin Korelasyon Analizi	40
<b>Tablo-11:</b> Kontrol Grubunda NLO İle Yağsız Kütle, TSH, VKİ, İç Yağlanma, Sıvı Oranı ve Yaş Parametrelerinin Korelasyon Analizi	40
<b>Tablo-12:</b> Hashimato Kadın Hasta Grubunda NLO ile Yağ Oranı, İç Yağlanma, Yağsız Kütle Parametrelerinin Korelasyon Analizi	41
<b>Tablo-13:</b> Kontrol Kadın Hasta Grubunda NLO ile Yağ Oranı, İç Yağlanma, Yağsız Kütle Parametrelerinin Korelasyon Analizi	41

## ŞEKİLLER DİZİNİ

## SAYFA NO

<b>Şekil-1:</b> Troid Bezinin Anatomisi	3
<b>Şekil-2:</b> Tiroid Bezinin İlk Gelişim Bölgesi	5
<b>Şekil-3:</b> Tiroid Bezinin Hücre Yapısı	7
<b>Şekil-4:</b> Tiroid Hormon Biyosentezi	9
<b>Şekil-5:</b> Tiroid Hormonlarının Hedef Hücreye Taşınımı	11



**Resim-1:** TANITA BC 418 Cihazı

34





## KISALTMALAR

<b>NLO</b>	:Nötrofil Lenfosit Oranı
<b>RLN</b>	:RekürrenLarengeal Sinir
<b>TSH</b>	:TiroidStimüle Edici Hormon
<b>TP</b>	:TiroidPeroksidaz
<b>T3</b>	:Triiyodotironin
<b>T4</b>	: Tiroksin
<b>TG</b>	:Tiroglobulin
<b>TRH</b>	:TirotropinSalgılatıcı Hormon
<b>MIT</b>	:Monoiyodotirozin
<b>DIT</b>	:Diiyodotirozin
<b>TBG</b>	: Tiroksin Bağlayan Globulin
<b>TBPA</b>	: Tiroksin Bağlayan Prealbümin
<b>HCV</b>	: Hepatit C Virüsü
<b>ANTI-TG</b>	: Anti-tiroglobulin antikoru
<b>ANTI-TPO</b>	: Anti-tiroidperoksidaz antikoru
<b>HT</b>	: HashimotoTiroiditi
<b>TPO</b>	: Tiroidperoksidaz
<b>LDL</b>	: Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein
<b>HDL</b>	: Yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein
<b>VLDL</b>	: Çok düşük molekül ağırlıklı lipoprotein
<b>WBC</b>	: Beyaz küre
<b>NEU</b>	: Nötrofil
<b>LYM</b>	: Lenfosit
<b>HGB</b>	: Hemoglobin
<b>HCT</b>	: Hematokrit
<b>PLT</b>	: Trombosit
<b>USG</b>	: Ultrasonografi

## ÖZET

### Hashimoto Hastalığına Bağlı Hipotiroidik Hastalarda Nötrofil-Lenfosit Oranı Ve Vücut Yağ Oranının Karşılaştırılması

**Dr. Emine (AKALIN) KORMAZ**

**Aile Hekimliği Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi**

**Amaç:** Hashimoto hastalığına bağlı hipotiroidik hastalarda nötrofil lenfosit oranı ve vücut yağ oranının karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

**Yöntem:** Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği ve Endokrinoloji polikliniğine Ekim 2016 ve Nisan 2017 tarihleri arasında başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden 29 HashimotoTiroiditi tanısı almış, klinik ve laboratuvar bulgularıyla hipotroidik olan hastalar ve kontrol grubu olarak TSH düzeyini yükselttiği bilinen herhangi bir rahatsızlığı olmayan 29 sağlıklı kişilerden oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara sosyodemografik veri formu uygulanıp, vücut analizi yapıp boy, kilo, vücut yağ oranı, yağsız vücut kitlesi, iç yağlanma, bazal metabolizma hızı, vücut sıvı oranı hesaplandı ve tüm olgulardan 3-4 cc venöz kan örneği alınıp hemogram, TSH, sT3, sT4, Anti-TPO bakıldı.

**Bulgular:** Hasta grubunun genel yaş ortalaması 35.9 (yıl), kontrol grubunun ise genel yaş ortalaması 29.7 (yıl) idi. Hastaların 24 ü kadın 5 i erkek, kontrol grubunun ise 23 ü kadın 6 sı erkek popülasyondan oluşmaktadır. Hastaların %86 sında Anti-TPO pozitifdi. Hastaların en sık başvuru yakınması boyunda şişlik olup, olguların fizik bakıda guatr (%55.7), güçsüzlük (%40), kilo artışı (%30), soğuğa tahammülsüzlük (%13,8) ve saçta kuruluk (%12,5) bulunmuştur. 22 hastada yapılan USG de hastaların 19 (%90) unda tiroid eko şiddeti azalmış, 10 (%45) unda ince fibröz bantlar saptanmış ve 12 (%54) sinde grade II patern vaskülarite artışı saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda VKİ açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bakılan vücut yağ oranı, yağsız vücut kitlesi, iç yağlanma, sıvı oranı ve bazal metabolizma hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). HT hasta ve kontrol grubunda erkek hastalar çıkarılarak bakılan NLO, yağ oranı, yağsız kütle, iç yağlanma her iki grup arasında anlamlı fark saptandı ( sırasıyla

p:0.025, p:0.002, p:0.002, p:0.006). NLO hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Hasta ve kontrol grubunda vücut yağ oranı ile NLO arasında anlamlı fark saptanmadı. Yağ oranı ile VKİ arasında hashimato grubunda pozitif yönde korelasyon saptanırken kontrol grubunda anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Ayrıca iki grup arasında NLO değeri ile yağsız kütle, TSH, VKİ, iç yağlanma, sıvı oranı ve yaş parametreleri arasında korelasyon analizi yapıldı ve her iki grupta NLO ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

**Sonuç:** Hashimoto tiroiditi olguları polikliniğe gelen hastalardan rastgele toplanmış olup diğer çalışmalarla uyumlu olarak çoğunlukla kadın hastalarda görülmektedir. HT li kadın hastalarda vücut yağ oranı çok yüksek bulunmuştur. NLO değeri hastalarda kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. Fakat bu çalışmada NLO ile vücut yağ oranı arasında ilişki saptanmamıştır. NLO nun olgu grubunda düşük çıkmış olması ve literatürde çalışmamı destekleyen herhangi bir çalışmanın olmaması bize bu konuda daha fazla hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hashimato tiroiditi, nötrofil lenfosit oranı, vücut yağ oranı

## ABSTRACT

### Comparison Of Neutrophil-Lymphocyte Ratio And Body Fat Ratio In Hypothyroidic Diseases During Hashimoto Disease

**Emine (AKALIN) KORMAZ, MD**

**Specialty Thesis, Department of Family Medicine**

**Objective:** It is aimed to compare neutrophil lymphocyte ratio to body fat ratio among the patients who has hypothyroidic illness related to Hashimoto illness.

**Method:** It was formed with 29 patients with Hashimoto thyroiditis who applied to Harran University Medical School Family Medicine and Endocrinology clinic between October 2016 and April 2017, agreed to participate in the study, hypothyroidized with clinical and laboratory findings and 29 healthy people without any known illness that increase TSH level. Sociodemographic data form was applied to all the cases included in the study and body analysis was done to calculate height, weight, body fat ratio, lean body mass, internal fat, basal metabolic rate, body fluid ratio and hemogram, TSH, sT3, sT4, Anti-TPO were analyzed by taking 3-4 cc venous blood samples from all cases.

**Findings:** The average age of the patient group was 35.9 (years) and the average age of the control group was 29.7 (years). The patients were consisted of 24 male and 5 female, and the control group was consisted of 23 male and 6 female populations. Anti-TPO was positive in 86% of the patients. The most frequent complaint of the patients was lump on the neck and also goitre (55.7%), weakness (40%), weight gain (30%), intolerance to cold (13.8%) and hair dryness (12.5%) were found in the physical examination of the patients. By looking at the USG applied to 22 patients; in 19 patients (90%) thyroid echo severity was decreased, in 10 patients (45%) thin fibrous bands were detected and in 12 patients (54%) grade II pattern vascularity increase was detected. No significant difference was found in the patient and control group regarding VKI ( $p > 0.05$ ). There was no statistically significant difference between body fat ratio, fat free body mass,

internal fat, fluid ratio and basal metabolic rate ( $p > 0.05$ ). NLO, fat ratio, leanmass, and internal fat were significantly different between in women with HT group and control group ( $p:0.025$ ,  $p:0.002$ ,  $p:0.002$ ,  $p:0.006$ ). NLO was statistically significantly lower in the patient group than in the control group. There was no significant difference between body fat ratio and NLO in the patient and control group. However, there was also a correlation analysis between NLO value and leanmass, TSH, VKI, internal fat, fluid ratio and age parameters between the two groups and there was no significant correlation between NLO and other parameters in both groups.

**Results:** Hashimoto thyroiditis cases were randomly collected from the patients who came to the polyclinic and are seen mostly in female patients in accordance with other studies. It was found that the body fat ratio in women with HT is very high. NLO value was found to be lower in patients than in control group. However, there was no relationship between NLO and body fat ratio could be seen in this study. NLO be significantly lower in the case group and the absence of any studies to support my studies in the literature show us that there is need for further prospective study of patients numbered about it.

**KeyWords:** Hashimoto thyroiditis, neutrophil lymphocyte ratio, body fat ratio

## 1. GİRİŞ

İlk kez 1912 yılında Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanan Hashimoto tiroiditi, otoimmün kökene sahip olup en sık görülen tiroidit formudur. Hashimoto tiroiditi ABD’de kazanılmış hipotiroidizmin de en sık görülen nedeni olup histopatolojik olarak tiroid parankiminde diffüz mononükleer hücre infiltrasyonu, fibrozis, parankimal atrofi ve oksifilik hücre metaplazisi ile karakterizedir (1,2).

Hipotiroidili hastaların hormon replasman tedavisi sonrası yağsız kütle ve vücut yağ oranlarında dansitometre ile yapılan ölçümlerde azalma saptanıp bu durum bioelektrik impedans yöntemi ile yapılan ölçümle de doğrulanmıştır (3). Yüksek vücut yağ oranı olan hastalarda çoğunlukla gözlenen bel çevresindeki artış (abdominal obezite) da insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur.

Nötrofil lenfosit oranı (NLO), subklinik inflamasyonu göstermektedir ve son yıllarda önemi gittikçe artmakta olup basit, ucuz ve kolay elde edilebilen bir belirteçtir. Yapılan bazı çalışmalarda, NLO’nun akut kalp yetmezliğinde mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu belirtilmektedir. Ayrıca çeşitli çalışmalarda, NLO'nun hem kardiyak hemde nonkardiyak hastalıklarda subklinik inflamasyonda rol alan bir belirteç olabileceği de savunulmuştur. Çeşitli çalışmalarda, HT ile aterosklerozve endotel disfonksiyonu arasında ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı Hashimoto tiroiditine bağlı hipotiroidik hastalarda subklinik inflamasyon göstergesi olan NLO ile tiroid fonksiyonları, beden kitle indeksi ve vucut yağ oranı arasındaki olası ilişkilerin değerlendirilmesidir (4).

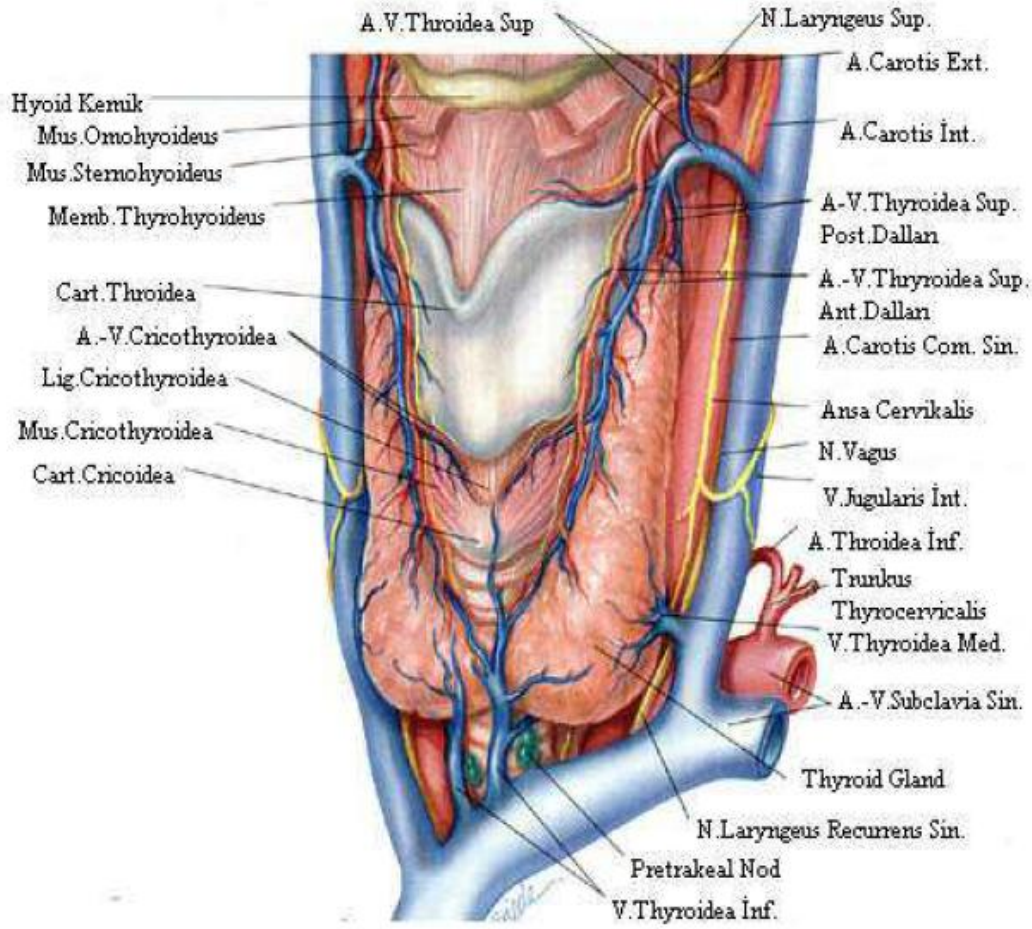
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiroid Bezi Ve Fonksiyonları

#### 2.1.1. Tiroid Bezinin Anatomisi

Tiroit bezi, boynun ön tarafında, C5-T1 vertebralar arasında yer alır. Fascia cervicalis profunda'nın lamina pretrachealis'i ile çevrilidir. Lobus dexter ve lobus sinister olmak üzere iki lobdan oluşur. Bu iki lobu isthmus glandula thyroidea birbirine bağlar. İsthmus, trakeanın ön yüzü boyunca uzanır. İsthmus glandula thyroidea nadir de olsa bulunmayabilir. % 40 vakada isthmus glandula thyroidea'dan os hyoideum'a doğru uzanan ve lobus pyramidalis adı verilen bir lob bulunabilir. Glandula thyroidea yaklaşık 25 gr ağırlıktadır. Fakat bu değişkenlik gösterebilir. Kadınlarda erkeklere oranla biraz daha ağırdır. Ancak 8 ay ile 15 yaş arasında tiroit bezi hacminde kadınlar ile erkekler arasında önemli bir farklılık yoktur. Menstruasyon ve gebelik dönemlerinde kişiye, beslenme şekline, cinsiyete, coğrafi duruma ve mevsime göre de değişkenlik gösterebilmekle beraber tiroid bezinin ağırlığı artar (5).

Koni şeklinde olan lobus dexter ve sinisterin tabanı aşağıda trakea'nın 4. veya 5. kıkırdak halkaları hizasına, tepesi ise yukarıda cartilago thyroidea'nın linea obliqua'sına kadar uzanır. Her bir lobun uzunluğu ortalama 5 cm, ön-arka çapı 2 cm, transvers çapı 3 cm'dir. Isthmus glandula thyroidea ortalama 1,25 cm uzunlukta olup, trakea'nın 2. ve 3. kıkırdak halkalarının önünde yer alır. Lobların yan yüzleri konveks olup m. sternothyroideus ile örtülüdür. Ayrıca yan yüzlerin m.sternohyoideus ve m.omohyoideus'un venter superior'u ile aşağıda ise m.sternocleidomastoideus ile komşuluğu vardır. Lobların iç yüzleri larinks, trakea, farinks, a. thyroidea superior ve inferior, n. laryngeus recurrens ve özofagus ile yukarıda ise cartilago thyroidea ve cartilago cricoidea ile komşudur. Posterolateral yüzü karotis kılıfı ile dolayısıyla a. carotis communis, n. vagus ve v. jugularis interna ile komşuluk yapar (5).



**Şekil-1:** Troid Bezinin Anatomisi (5)

**Kan Akımı:** Tiroid bezine arteriyel kan akımı sırasıyla karotid arterler ve tiroservikal gövdeden türetilen sağ ve sol üst ve alt tiroid arterlerinden sağlanır. Venöz drenaj, internal juguler vene ve brakiosefalik vene akan superior, orta ve inferior tiroid damarlarından oluşur (Şekil 1).

- **Superior tiroid Arteri**–Superior tiroid arteri, external karotid arterin ilk daldır. Altta tiroid lobunun üst tarafına kadar uzanır. Superior troid akışına ek olarak, superior tiroid arteri, üstteki paratiroid bezlerinin yaklaşık yüzde 15'ine kan akımı sağlayan primer arterdir.

Superior tiroid arteri, üst atriyal sınırın tanımlanması için bir dönüm noktasıdır ve atriyumla birlikte üst tiroid kutbundan yaklaşık 1 cm'ye kadar ilerlemektedir (6).



- **İnferior tiroid arteri** -İnferior tiroid arteri, subklaviyen arterden kaynaklanan tiroservikal gövdenin bir dalıdır.

İnferior tiroid arteri tiroidin lateraline ulaşmak için karotis arterin arkasına uzanır. Giriş noktası, üstten alta doğru tiroid kutuplarına kadar uzanabilir. İnferior tiroid arteri aynı zamanda alt paratiroid bezlerinin ve üst paratiroid bezlerinin yaklaşık yüzde 85'ine akım sağlar.RLN(rekürren larengeal sinir), inferior tiroid arterinin önüne ya da arkasına uzanabilir.

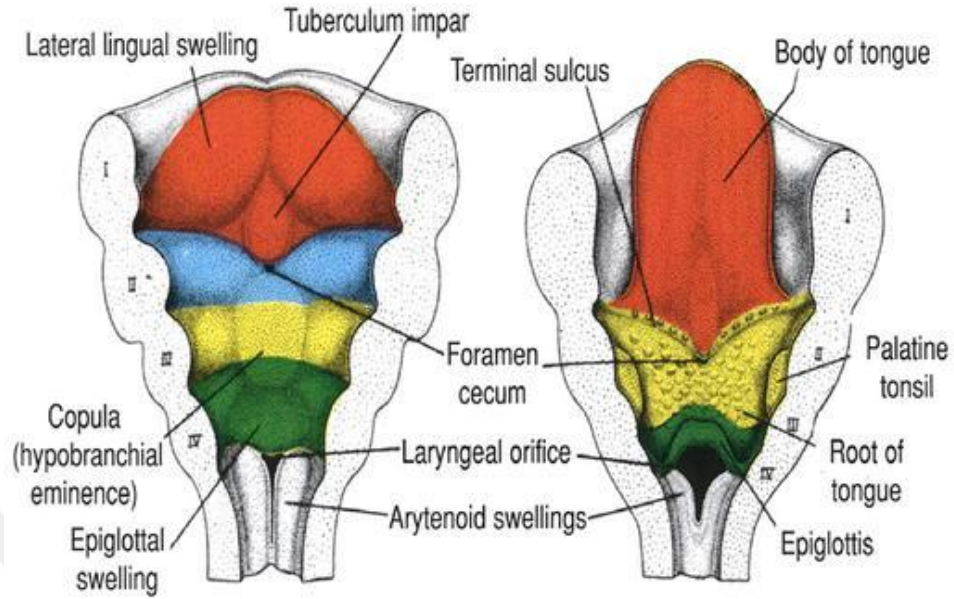
Bazı durumlarda, RLN anterior ve posterior pozisyonlarında yerleşebilir.

- **Thyroidea ima arteri** - Tiroid ima arteri, bireylerin yaklaşık % 3'ünde bulunur ve aortik kemer veya innominat arterden gelmekte ve ismutusun alt kısmına veya tiroid kutuplarının alt kısmına doğru ilerlemektedir (7). Tiroid ima arterin cerrahi kontrolü tiroidektomi sırasında esastır. Tiroidea ima arteri, guatr ya da hipertiroidi gibi tiroid hastalığı olanlarda oldukça genişleyebilir.

Tiroit bezi, bağ dokusundan oluşan capsula fibrosa isimli bir kapsül ile sarılıdır. Bu kapsülbezi lobüllere ayırmak için bezin parankimasına uzantılar gönderir. Fascia cervicalis profunda'nın lamina pretrachealis'i capsula fibrosanın dışında yer alır. Bu fasya yukarıda cartilago thyroidea ve cartilago cricoidea'ya tutunur. Bu yüzden tiroit bezi yutma işlemi sırasında larinks ile birlikte hareket eder. Arka kenarda capsula fibrosa ile lamina pretrachealis arasında bezi besleyen damarlar a. thyroidea superior ve inferior, n. laryngeus recurrens ve paratiroid bezler yer alır. Tiroit bezini a. thyroidea superior ve a. thyroidea inferior besler. Nadiren a. thyroidea ima denilen üçüncü bir arter bezin beslenmesine yardımcı olur. Bezi besleyen arterler birbirleri ile anastomoz yaparlar (5).

### **2.1.2. Tiroid Bezinin Embriyolojik Gelişimi**

Tiroid bezi endokrin bezler içinde ilk oluşan bezdir ve gestasyonun 24. gününde gelişmeye başlar. Bez, gelişen farenks tabanının median yüzünde endodermal epitel hücrelerinin proliferasyonu ile oluşmaya başlar. Bu ilk gelişim bölgesi tuberkulum impar ve kopula isimli iki adet önemli yapının arasındadır ve foramen çekum olarak adlandırılır (7,10) (Şekil-2).



**Şekil-2:** Tiroid Bezinin İlk Gelişim Bölgesi (10)

Birinci ve ikinci brankial arklardan oluşan tuberkulum impar (median dil tomurcuğu) ve bunun lateralindeki iki adet lateral dil tomurcuğu (tuberkulum laterale) dilin ön 2/3'ünü oluşturur. Kopula ise (hipobranchial çıkıntı) 3 ve 4. arklardan gelişerek dilin posterior 1/3'ünü oluşturur. Tiroid bezinin ilk yapısı orta hatta basit bir epitel kalınlaşması olarak görülmeye başlar ve gelişerek tiroid divertikülünü oluşturur. Bu divertikül başlangıçta gelişmekte olan miyokardial hücrelere bitişiktir. Gelişim süresince bu median divertikül miyokard hücrelerini takip ederek kaudal olarak yer değiştirmeye başlar (8,10).

Bu primordial hücreleri dil kökü-farengal tabandaki orijinal yerine bağlayan primitif sap uzayarak tiroglossal duktusu oluşturur.

Kaudal yer değiştirme sırasında bu primordial yapı önce içi boş bir yapı iken daha sonra içi dolar; iki loblu bir şekil alır ve 50. gün civarında boyundaki son pozisyonuna ulaşır. Boyunda iniş sırasında bez hyoid kemiğin ve daha sonra da larengeal kıkırdakların önünden geçer. Tiroid bezi aşağıya doğru inerken median istmus ile birbirine bağlanan iki lob şeklindeki matür formunu

alır. Tiroid yedinci gestasyonel haftada inişini tamamlamış ve trakeanın önündeki son yerine ulaşmış olur (8,10).

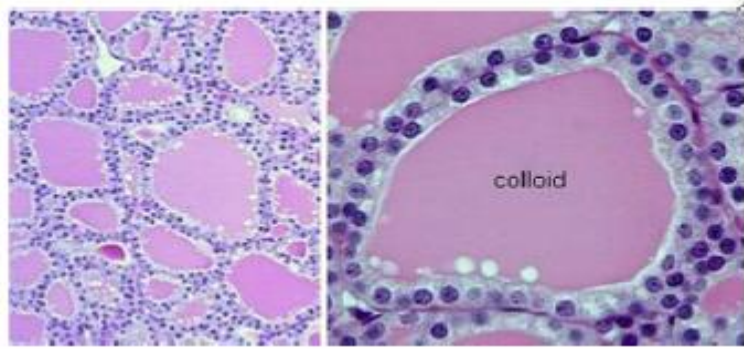
Normalde tiroglossal duktus konsepsiyonun ikinci ayı civarında fragmante olarak ortadan kaybolur ve sadece dilin posterior 1/3 ile anterior 2/3'ü arasında, orta hatta ufak bir girinti şeklinde (foramen çekum) kalır. Duktusun distal ucundaki hücreler tiroid dokusuna diferansiye olarak bezin piramidal lobunu oluşturur. Bu sırada loblar ultimobrankial yapı ile temas eder ve tiroid bezinin içinde C hücrelerini geliştirir (10). Daha sonra (fetal yaşamın 3. ayı civarında) bez içindeki hücreler solid ve kompakt bir yapıdan tübüler bir yapıya dönüşerek organize olur. Bundan kısa bir süre sonra kolloidsiz folliküler yapılar görülmeye ve 12-13. haftalarda foliküller içinde koloid birikmeye başlar (9).

Foliküler hücreler gestasyonun 29. gününden itibaren tiroglobulin oluşturma kapasitesine erişirler ancak iyodid konsantrasyonları ve tiroksin sentezlemeye başlamaları 11. haftayı bulur (10).

### **2.1.3.Tiroid Bezinin Histolojisi**

Tiroid foliküler yapıdadır. Foliküller 100-300 µm çapındadır. Folikül lümeninin ortası kolloidle doludur. Etrafı tek sıra tirositten (tiroid parankim hücresi) oluşur. Tirositler kuboidal veya kolumnar şekillidir. Hücre şekli fonksiyonel uyarı ile değişir. Uyarılmamış foliküllerde hücre yüksekliği az olur (daha yassılaştı) ve lümende koloid artar. Buna karşın uyarılmış foliküllerde hücre yüksekliği artar, kolumnar özellik kazanır ve lümende koloid azalır (Şekil-3).

Normal bir tiroid bezinde folikül çapları ve foliküllerin koloid içeriği son derece farklıdır; bu bağlamda tam bir heterojenite vardır. Aynı folikülü oluşturan hücrelerde de birçok yönden farklılıklar görülebilir. Onbeş-otuz tirosit etrafındaki mezankimal doku, arteriol, venül ve lenfatik damarları ile bir ünite oluşturur; buna tiroid lobülü denir (11,12).



**Şekil-3:** Tiroid Bezinin Hücre Yapısı (11)

Tirositin yüksekliği 15 mµ kadardır. Ancak bu yükseklik “tiroid stimüle edici hormon” (TSH) ile uyarılma sonucu artar. Folikül lümenine bakan apikal kenarı ve mezenkime bakan ve bazal membran üzerine oturan bazal kenarı vardır. Yan kenarlarında diğer tiroisitlerle komşudur.

Apikal kenardan folikül lümenine villus benzeri siliyer çıkıntılar uzanır. Ayrıca yine folikül lümenine uzanan psödopitik uzantılar kolloid fagositozunu sağlar. Fagosite edilen bu kolloid orada oluşan vakuolle bazale taşınır. TSH uyarısı ile psödopodların sayısı ve kolloid fagositozu artar. Apikal kenar ve bazal kenarın bazolateral bölümü elektriksel polarite gösterir. Bazolateral bölümde Na/I (Sodyum/İyodür) simporter (NIS) iyodu hücre dışından hücre içine alır. Hücre içine giren iyod tiroglobulinle folikül lümenine taşınır. Apikal kenar tiroid peroksidaz (TP) bakımından oldukça zengindir; gelen iyod organifiye olur ve hormon sentez edilir. Apikal kenarda, folikül lümeninden fagosite edilen kolloidi içeren vakuolde bulunan Triiyodotironin (T3) ve Tiroksin (T4), Tiroglobulin (TG)’nin yapısından ayrılır ve bazal kenarda ekstrasellüler kompartmana boşaltılır.

#### **2.1.4. Tiroid Bezinin Fizyopatolojisi**

##### **2.1.4.1. Tiroid Hormonlarının Sentezlenmesi**

Tiroid bezi üzerine etkili hormonlar TRH ve TSH’dir.

**Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH):** Hipotalamusta üretilip kan ile hipofizin ön lobuna taşınan TRH, tirotroplardaki TRH reseptörlerine bağlanarak TSH’nin sentezlenmesini

sağlar. TRH'nin kontrolü ile TSH salınmaktadır. TRH'nin yarı ömrü çok kısadır. Bu süre, yapılan çalışmalarda hipertiroidili hayvanlarda ortalama 3 dakika, hipotiroidili hayvanlarda ise ortalama 6 dakika olarak bulunmuştur (13).

**Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH):** Tiroidin fonksiyonunu ve yapısını etkileyen, tiroisitlerin gelişmesini kontrol edip tiroisitlerde tiroid peroksidaz ve TG yapımını, T3-T4 hormonlarının yapım ve ardından salınmasını, TG proteolizisini, iyodun tutulmasını ve organifikasyonunu, iyodotirozinlerin yapımını kontrol eder. TSH bütün bu fonksiyonlarını, tiroisit membranındaki TSH reseptörüne bağlanarak gerçekleştirir (14-16).

Yapılan çalışmalar da TSH'nin TRH ile kontrol edildiği ve hipofizden gelen uyarı ile TSH üretimini artırıp veya azalttığı gösterilmiştir. TSH belirli bir ritim içinde salınır. Bu duruma TSH'nin "sirkadiyen ritmi" denilmektedir. Sağlıklı bir bireyde uykudan birkaç saat önce serum TSH düzeyinin yükselmeye başlayıp, gece maksimum düzeye ulaştığı, sabaha doğru azalıp ve öğleye doğru da minimum düzeye düştüğü bulunmuştur (14,15).

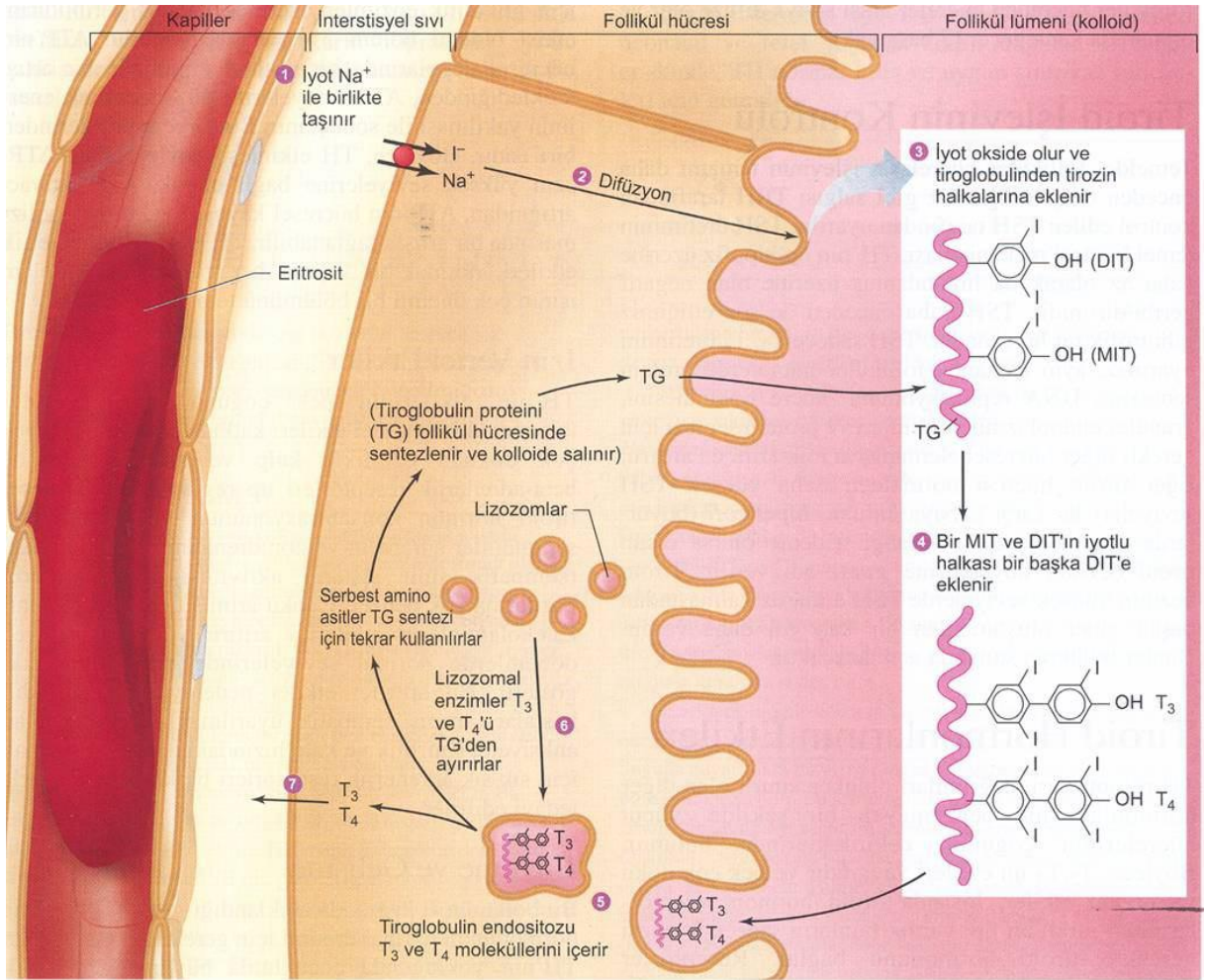
Tiroid bezinden üretilen hormonlar T3 ve T4'dür. Bu hormonların yapımı sırasıyla şöyle gerçekleşmektedir; öncelikle vücuda alınan iyodun metabolizması, iyodun organifikasyonu ve tiroid hormonlarının sentezi şeklindedir.

**İyot ve İyot Metabolizması;** İyot, çoğunlukla toprakta olup havada ve suda da bulunan eser elementtir. Yumurta, tahıl, et ve sütte bulunan iyot miktarı, bölgenin iyot düzeyine ve bölgedeki mevcut mevsime göre değişkenlik göstermektedir (14,17). Günlük iyot ihtiyacının %90'ı gıdalardan, %10'u içme suyundan sağlanır. Gıdalardaki iyodun yaklaşık yarısı vücut tarafından emilebilmektedir. Bu emilim, mide-bağırsak sisteminde gerçekleşir ve bir saatte emilim tamamlanır. Plazmada inorganik iyot şeklinde bulunur. Vücuda alınan iyodürün, beşte dördü idrarla atılır, beşte biri ise seçici olarak kandan tiroid bezindeki hücreler tarafından alınıp tiroid hormon sentezinde kullanılır. Tiroid hormonlarının oluşumunda ilk aşama, iyodürlerin ekstrasellüler sıvıdan alınıp tiroit bezi hücrelerine ve foliküllere taşınmasıdır (15).

**İyodun Organifikasyonu;** İyod aktif taşıma ile hücre içine alınır, bu taşıma tiroid bezi ve follikül hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Daha sonra okside olarak TG içerisinde tirozin ile

birleşir. Tirozine bir iyot bağlandığında buna monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlandığında ise diiyodotirozin (DIT) oluşmaktadır. Bir MIT ile bir DIT birleştiğinde T3, iki DIT birleştiğinde T4 oluşmaktadır (20).

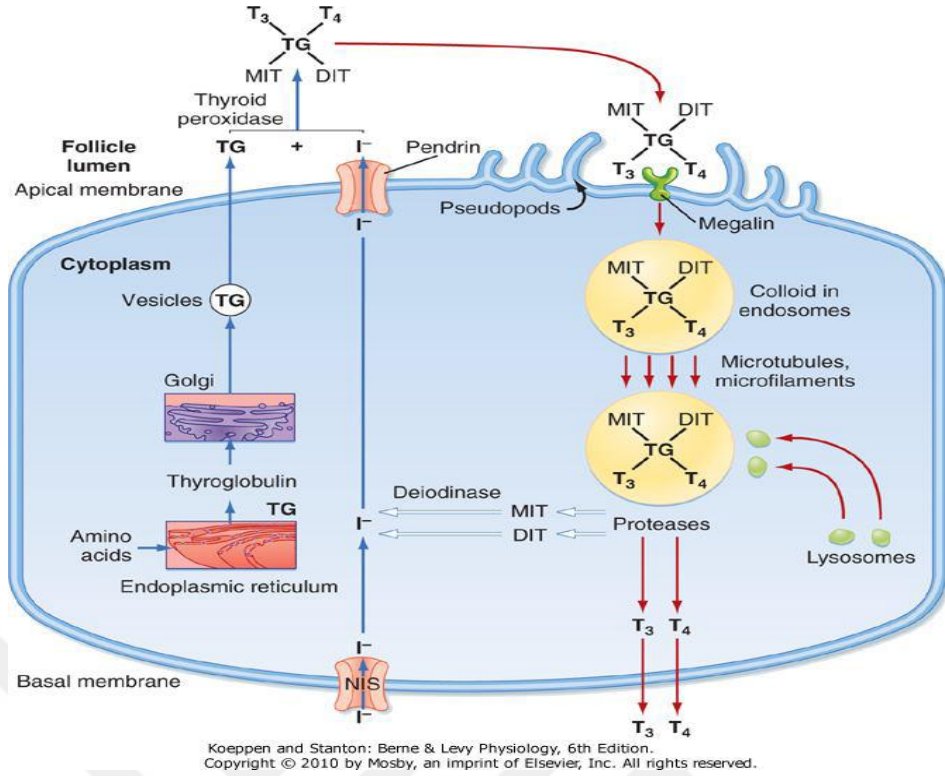
**Tiroid Hormonlarının Sentezi;** Folikül hücreleri T3 ve T4 hormonlarını sentezler. Bu hormonlar yapı ve nitelikleri bakımından birbirine benzeyip sadece aralarında kantitatif fark bulunmaktadır (Şekil 4). T3'ün gravimetrik etki gücü T4'ünkinden daha yüksek olup, çok az bir miktar T3 daha fazla miktardaki T4'e eşit düzeyde etkinlik gösterir (20).



**Şekil-4: Tiroid Hormon Biyosentezi (20)**

Başlıca bazal metabolizmayı düzenlemekten sorumlu olan T3 ve T4 hormonları, hücrelerdeki nükleus reseptörlerine bağlanıp protein sentezini düzenlerler. Ayrıca yapılan çalışmalarda bu hormonlar, hücrelerde büyüme hormonu reseptörlerinin sayısını ve salgılanma hızını artırdığı da bulunmuştur (19, 20). Tiroid hormonlarının, vücudumuzda bulunan bütün hücrelerin günlük normal olarak çalışması ve gelişimleri için gerekli temel biyolojik olaylar üzerinde etkisi olduğu bulunmuştur (20). Ayrıca tiroid hormonlarının mitokondrilerde oksidasyon olaylarını hızlandırdıkları bilinmektedir. Tiroid hormonları yaşam için kesinlikle gereklidir; çünkü hücre zarı yapısında bulunan enzimlerin aktivitesini kontrol etmektedirler (19). Bu hormonlarının eksikliğinde hipometabolizma, fazlalığında ise hipermetabolizma görülür. Tiroid fonksiyonlarında azalma doğuştan veya gelişme dönemi içinde olmuşsa, somatik ve mental gelişme belirgin düzeyde geri kalır. Erişkinlerde ise bu azalma kendini öncelikle metabolizma hızının yavaşlaması, letarji, apati, nabızda yavaşlama, soğuğa duyarlılık, barsak hareketlerinin azalması, kabızlık, saç dökülmesi ve plazma kolestrol düzeyinin yükselmesi gibi belirtilerle gösterir. Erişkinlerde hipofonksiyon sonucunda ortaya çıkan bu belirtiler, dışarıdan tiroid hormonu verilerek ortadan kalkabilir hatta bu durum tersine çevrilebilir. Tiroid hipofonksiyonu olan bebeklerde ve çocuklarda tedaviye erken başlandığında, mental gelişme ve somatik büyümedeki gerilik, irreversible olmadan düzeltiler (20).

Tiroid hormonları TG'ye bağlı bir şekilde follikül içindeki kolloidde depolanır. Bu depo içerdiği hormon miktarıyla vücudun 1-3 aylık ihtiyacını karşılayabilecek düzeydedir. T3 ve T4 TG'den ayrılarak kana serbest hormon şeklinde salgılanır ve salgılanan bu hormonlar plazma proteinleri olan Tiroksin Bağlayan Globulin (TBG), Tiroksin Bağlayan Prealbumin (TBPA) ve albumine bağlanırlar. Bu plazma proteinleri arasında hormonlara bağlanma eğilimi en fazla olanı TBG'dir. T3'e kıyasla T4'ün TBG'ye bağlanması daha kuvvetlidir. TBG mevcut hormon miktarının üçte ikisini bağlar, dörde biri TBPA'ya bağlanır, onda bir kadarı da albumine bağlanır. Plazmadaki tiroid hormonlarının çok az bir kısmı ise (%0.02) serbesttir ve fizyolojik olarak aktif fraksiyonu serbest olan bu kısım oluşturur. Tiroid bezinden salgılanan hormonun %90'ı T4, %10'u ise T3'tür. Ayrıca kanda tiroksinin büyük bir bölümü (%75-85) T3'e dönüşür (T4'ün T3'e deiyodasyonu). Bu dönüşüm çok önemlidir, çünkü plazmada T3 10-20 kat daha az miktarda bulunuyor olsada T4'ten dört kat daha aktif durumdadır. T4'ün yarı ömrü yedi gün iken T3'ün yarılanma ömrü bir gündür (16, 18, 21).



**Şekil-5:** Tiroid Hormonlarının Hedef Hücreye Taşınımı (21)

Tiroid hormonları hedef hücreye iki yolla taşınırlar. Bunlar; pasif diffüzyon veya ATP bağımlı aktif transporttur (Şekil-5). Taşındıktan sonra iç mitokondrial membranda veya hücre çekirdeğinde bulunan tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Tiroid hormonu–reseptör etkileşmesi gerçekleştiğinde hücre çekirdeğinde bulunan RNA polimerazın etkinliğinde artış saptanır. Tiroid hormonları bu metabolik süreçteki etkilerinin çoğunu, RNA oluşumunun ve onu takip eden protein sentezinin artmasına neden olan çekirdek reseptörlerinin aktivasyonu ile meydana getirmektedir (16, 18).

## 2.2. Tiroid Bezi Hastalıkları

### 2.2.1. Tirotoksikoz/Hipertiroidi

**Tirotoksikoz:** Kaynağının ne olduğunun bir önemi olmaksızın tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel terimdir.



**Hipertiroidi:** Tiroid bezinde tiroid hormon yapımının artmasıyla oluşan tiroid hormon fazlalığıdır.

**Subklinik Hipertiroidi:** TSH ( $<0.5\text{mIU/L}$ ) nın baskılanması ile birlikte normal T3,T4

**Aşık (Klinik) Hipertiroidi:** Baskılanmış TSH ve yüksek T3,T4 bulunmasıdır (22).

## HİPERTROİDİ-TİROTOKSİKOZ NEDENLERİ

- Toksik diffüz guatr (Graves hastalığı)
- Toksik noduler guatr
  - Toksik adenom (Plummer Hastalığı)
  - Toksik multinoduler guatr
- Troidit
  - Subakut granulomatöz
  - Subakut lenfositik
  - Kronik lenfositik (Hashitoksikozis)
- İlaç alımına bağlı
  - İyot ve iyot içeren ilaçlara bağlı
  - Trotoksikozis faktisya
  - Trotoksikozis medikamentoza
- Troid karsinomu
- TSH salgılayan hipofiz tümörü
- Toksik struma overi (ektopik hipertroidizm)
- Trofoblastik tümörler
  - Koriokarsinom
  - Hidatiform mole
- Testislerin embriyonel hücreli karsinomu

### 2.2.2. Hipotroidi

Hipotroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya bazen etkisizliği sonucu oluşan bir hastalıktır.

**Primer Hipotiroidi:** Tiroid bezi yetersizliğinden kaynaklanan nedenlere bağlı

**Sekonder Hipotiroidi:** TSH yetersizliğine bağlı hipotiroidi

**Tersiyer Hipotiroidi:** TRH yetersizliğine bağlı hipotiroidi Primer hipotiroidi tanısı TSH düzeylerine göre konur.

TSH 0.5- 4 mIU/L normal (gebelik hariç)

TSH >4 mIU/L T3, T4 normal: subklinik hipotiroidi

TSH >10 mIU/L T4 ve/veya T3 düşük: aşlikar hipotiroidi

TSH >10 mIU/L, T3, T4 düşük ve organ yetersizliği: miksödem koma (23).

### 2.2.3. Tiroiditler

Tiroidit terimi, tiroid inflamasyonu ile karakterize çeşitli bozukluklar grubunu kapsar. Tiroid ağrısı yaparak akut hastalığa neden olan (örn. Subakut tiroidit ve enfeksiyöz tiroidit) ile esas olarak tiroid işlev bozukluğu veya guatr ile karakterize olup akut hastalık ve inflamasyon yapmayan (örn. Ağrısız tiroidit ve fibröz (Riedel'in tiroiditi) tiroiditler bulunmaktadır (24,25).

Tiroiditler bilinen veya şüphelenilen etyolojiye, patolojilerine veya klinik özelliklerine göre çeşitli şekillerde kategorize edilebilir. Kullandığımız yaklaşım, tiroiditin tiroid ağrısı ve hassasiyeti ile ilişkili olup olmadığına göre sınıflandırmaktır. Çünkü bu bulguların varlığı veya yokluğu major tanı kriterleridir.

#### **Tiroidit çeşitleri:**

1-Akut Tiroiditler

2-Subakut Tiroiditler

a- Subakut Granülomatöz Tiroidit (de Quervain Tioiditi)

b- Subakut Lenfositik Tiroidit (Postpartum Tiroidit)

c- Amiodaron ile Oluşan Tiroidit

3- Kronik Tiroiditler

a- Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit, Otoimmün Tiroidit)

b- Riedel Tiroiditi

### 2.2.3.1. Tiroitte Ağrı ile Seyreden Tiroiditler

Bu tiroidit örneğinin nedenleri arasında subakut, enfeksiyöz, travmatik ve radyasyon tiroiditi bulunur. Ağrılı Hashimoto tiroiditi çok nadirdir ve bazı durumlarda cerrahi olarak tedavi edilir (26).

**Subakut Tiroidit:** Hipertiroidi evresinde, subakut tiroidit (subakut granüloamatöz tiroidit) boyun ağrısı, diffüz guatr ve yüksek tiroksin (T4) ve / veya triiodotironin (T3) ile karakterizedir. Subakut tiroiditli hastalardaki tiroid fonksiyonlarındaki klasik patern hipertiroididir ve onu hipotiroidizm izler ve iyileşir. Hipertiroidi oluştuğunda, tiroid foliküler hücrelerine hasara yol açar ve depo tiroglobülinin bozulması nedeniyle T4 ve T3'ün düzensiz salınır. Devam eden Tiroid hormonlarının sentezi, tiroid stimüle edici hormon (TSH) supresyonu nedeniyle ve tiroid radyoyodin alımı hipertiroidi fazında (Graves'in hipertiroidizminin aksine) düşük olduğundan inhibe edilmiştir, Hipertiroidizm T4 ve T3 depoları tükenen kadar genellikle iki ila altı hafta sürer. Hipotiroidizm de genellikle geçicidir, ancak zaman zaman kalıcı olabilir.

Subakut tiroidit te ayrıca subakut non-supüratif tiroidit, de Quervain tiroiditi veya subakut granüloamatöz tiroidit de denilir. Birçok hastada tiroidit başlangıcından önce coxsackivirüs veya diğer virüslerden kaynaklı i bir üst solunum yolu enfeksiyonu olduğu için bir viral enfeksiyon veya postviral inflamatuvar süreçten kaynaklandığı düşünülmektedir. HLA-B35 ile de güçlü bir ilişki vardır.

**İnfeksiyöz Tiroidit:** Akut veya kronik olabilir. Apse oluşumlu akut enfeksiyonlar, genellikle bağışıklığı baskılanmış hastada hematogen yayılım yoluyla veya Lariks'e bitişik piriform sinüsten bir fistül vasıtasıyla tiroidine ulaşan gram pozitif veya gram negatif organizmalardan kaynaklanır. Süpüratif tiroiditin ikinci en sık nedenidir ve genellikle çocuklarda görülür. Akut enfeksiyöz tiroidite en sık neden olan mikroorganizmalar Staphylococcus ve Streptococcus'dur ancak diğer birçok patojenler de bildirilmiştir (27,28). Mikobakteriyel, mantar ve Pneumocystis enfeksiyonların da dahil olduğu tiroidin diğer enfeksiyonları çoğunlukla kroniktir ve bu enfeksiyonlar en sık immun sistemi baskılanmış hastalarda görülür (29,31).

Akut enfeksiyöz tiroidit tek taraflı ani başlangıçlı ateş, titreme, diğer enfeksiyon belirtileri, eşlik edebilir. Çoğu hastada fluktuasyon gösteren tek taraflı boyun kitlesi vardır. Akut boyun

ağrısı, hassasiyeti ve tiroiddeki kitle aynı zamanda tiroid nodülü ve subakut tiroidit kanamalarından da kaynaklanabilir. Akut enfeksiyöz tiroiditi olan hastalarda tiroid fonksiyonu normaldir ancak tirotoksikoz görülebilir (27). Tiroid ultrasonu, subakut tiroidit (diffüz heterojenite ve düşük yoğunluklu vasküler akım) ile enfeksiyöz tiroiditi (apse) ayırt edebilir; ayrıca inye aspirasyon biyopsisinde de subakut tiroiditte çoklu çekirdekli dev hücre granülomlarına karşı, enfeksiyöz tiroiditlerdeki bakteriyolojik muayene ve kültürde mikroplarla sıvı toplama gibi durumlarla ayırt edilebilir.

Ağrılı hassas tiroid kitlesi olan bir hasta, klinik muayene, ultrasonografi ve iğne aspirasyonu ile derhal değerlendirilmeli ve boyun kitlesinden, kandan veya diğer kültürlerden alınan sıvının incelenme sonucuna göre drenaj ve antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Tek bir apsenin varlığını teyit etmek ve tanıyı doğrulamak için ultrasonografi veya diğer görüntüleme çalışmaları yapılmalıdır. Çoğu durumda, hızlı tanı ve tedavi gereklidir. Akut bakteriyel tiroidit için başlangıç tedavisi olarak oral antibiyotiklerdense intravenöz antibiyotikler genellikle tercih edilir (27). Nadiren, perkütan drenaja ve sistemik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen hastalarda cerrahi drenaj veya eksizyon yapılabilir.

Çoğu kronik tiroid enfeksiyonu olan hastalarda genellikle tiroiditbilateraldir. Tiroid ağrısı ve hassasiyeti akut enfeksiyonlara göre daha nadirdir ve bazı hastalarda hipotiroidi ile seyrederek. Tanıyı doğrulamak ve hastalığı neden olan füstül veya diğer yolları bulmak için radyolojik görüntüleme ve aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır.

**Radyasyon Tiroiditi:** Radyasyon tedavisi alan Graves hastalığından kaynaklanan hipertiroidili hastada, radyasyona bağlı hasar, tiroit foliküler hücrelerinin nekrozu ve buna bağlı iltihaplanma nedeniyle 5-10 gün sonra tiroid ağrısı ve hassasiyeti gelişir. Boyun ağrısı ve hassasiyet genellikle birkaç günden bir haftaya kadar görülebilir ve kendiliğinden geçer. Ayrıca hipertiroidizmin geçici alevlenmesi olabilir.

**Palpasyon Veya Travmaya Bağlı Tiroidit:** Fizik muayene sırasında tiroit bezinin şiddetli palpasyonu, tiroid biyopsisi veya boyun cerrahisi sırasında bezin manipülasyonu, özellikle paratiroid cerrahisi veya travma (örneğin, bir otomobil emniyet kemerinden), tiroidite neden olabilir; Geçici boyun ağrısı ve hassasiyet ve geçici hipertiroidi görülebilir (32,36).

### 2.2.3.2. Ağrı Ve Hassasiyeti Olmayan Tiroiditler

Bu tiroidit modelini ağrısız, doğum sonrası, ilaç kaynaklı ve fibrotik tiroiditler oluşturur.

**Ağrısız Tiroidit:** Ağrısız tiroidit öncelikle geçici hipertiroidizm gel ve bazen hipotiroidizm izlenir ve ardından iyileşir. Sessiz tiroidit ve spontan olarak hipertiroidi çözülen lenfositik tiroidit olarak da bilinir. Ağrısız tiroidit, hipertiroidi vakalarının yüzde 1 ila 5'ini oluşturur. Kronik otoimmün tiroiditin (Hashimoto tiroiditi) bir varyantı olarak kabul edilir ve buda tiroid otoimmün hastalıklarının bir parçası olduğunu gösterir. Ayrıca bu bozuklukların patogenezi farklı olabilmesine karşın, interferon-alfa, interlökin-2 veya lityum uygulanması da neden olabilir.

Ağrısız tiroidit, postpartum olmayan herhangi bir kadında veya iki aydan kısa sürede semptomları olan, difüz guatr saptanan veya tiroide büyüme olmayan herhangi bir erkekte hipertiroidi nedeni olarak düşünülmelidir. Klinikte anahtar bulgular, kısa süreli hafif hipertiroidizm, tiroid büyümesinin az veya hiç olmaması, Graves oftalmopatisi veya pretibiyal miksödemin olmamasıdır.

**Postpartum tiroidit** - Postpartum tiroidit, ağrısız tiroidit ile klinik ve patogenetik olarak benzerdir, ancak doğumdan bir yıl sonra (veya spontan veya indüklenen düşük sonrası) kadınlarda görülür. Biyokimyasal çalışmalara dayanarak, klinik olarak belirgin tiroid hastalığı olan kadınların sayısı daha düşük olmakla birlikte, yaklaşık yüzde 8-10'unda hamilelikten sonra görülür. Klinik olarak hipertiroidsi olan kadınlarda, Graves hastalığının doğum sonrası alevlenmelerinden ayırt edilmelidir.

Postpartum tiroidit, ağrısız tiroiditten farklı olarak çoğu hastada daha yüksek serum antitroid antikoru (örn. Antithyroglobulin veya antitiroid peroksidaz antikoru) konsantrasyonlarına sahip olması, konsantrasyonların daha yüksek ve daha sonra kalıcı tiroid hastalığını olma ihtimali da fazla olması nedeniyle farklılık gösterir. Bu belirgin fark doğum sonrası kadınların genel popülasyondaki kadınlara göre prospektif olarak daha kolay çalışılabileceğini yansıtabilir.

**İlaça Bağlı Tiroidit:** İnterferon-alfa, interlökin-2, amiodaron , lityum veya bir tirozin kinaz inhibitörü alan hastalar ağrı olmadan tiroidit geçirebilirler. Bu ilaçları alan hastalardaki tiroidit gelişimi tesadüfî değildir ve nedensel ilişki olduğuna dair kanıtlar, interferon-alfa ve tirozin kinaz inhibitörleri için en belirgindir.

**1) İnterferon-alfa:** Tiroid bozuklukları, kronik hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu olan, özellikle kadın hastalarda görülür. Bununla birlikte, HCV enfeksiyonu olan birçok hasta interferon-alfa tedavisi sırasında tiroid hastalığı geçirir.

En yaygın interferon-alfa ile ilişkili tiroid anormalliği, klinik bulgusu olmayan (% 5 ila 15) de novo antitiroid antikorların gelişimidir. Hastaların yaklaşık% 5-10'unda ağrısız tiroidit, Hashimoto tiroiditi veya Graves hastalığı gibi klinik tiroid hastalığı gelişebilir. Budeğişiklikler genellikle üç aylık tedaviden sonra görülür fakat interferon-alfa verildiği sıradada meydana gelebilir. Tiroid işlev bozukluğunun herhangi bir formundaki risk, interferon alfanın başlamasından önce serum antitiroid antikor konsantrasyonlarında artış bulunan hastalarda daha yüksektir; bu durum aynı zamanda, tiroid otoimmün hastalığın altında yatan sebebi ortaya çıkarmaktadır.

**2)İnterlökin-2:** Metastatik kanserli ve lösemili hastalar genellikle diğer sitokinler veya antikanser ilaçları ile kombinasyon halinde **interlökin-2** ile tedavi edilebilir. Birçok çalışmada, ağrısız tiroiditi taklit eden bir sendrom hastaların yaklaşık yüzde 2'sinde görülmüştür (37,38).

**3) Amiodarone :** Amiodarone yüzde 37 iyot içeren bir antiaritmik ilaçtır. Sonuç olarak, tiroid fonksiyonunu çeşitli şekillerde etkileyebilir:

-Amiodaron hipertiroidiye neden olabilir. İki tip amiodarone bağlı tirotoksikoz (AIT) vardır. Tip 1'de, tiroit hormonunun sentezi artmaktadır (genellikle önceden var olan nodüler guatrli hastalarda), oysa tip 2'de yıkıcı bir tiroiditle tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) aşırı salınımı vardır. Bu tipler patogenezinde, yönetiminde ve sonucunda farklılık gösterir.

-Amiodaron , iyotun antitiroid etkisi ile (özellikle daha önceden tiroid hastalığı var olan hastalarda) hipotiroidiye neden olabilir.

**Lityum:**Lityum ile tedavi edilen depresyon hastalarında hipertiroidizm insidansı artmaktadır. Graves'in hipertiroidisi ve ağrısız tiroiditli hastaları retrospektif olarak inceleyen bir çalışmada lityum maruziyeti, ağrısız tiroiditi olan hastalarda Graves hastalığı olanlara kıyasla daha yüksekti (olasılık oranı 4.7,% 95 CI 1.3-17.1) (39).

**Kinaz İnhibitörleri:** Tirozin kinaz inhibitörleri, çeşitli bozuklukları (örn. Gastrointestinal stromal tümörler, böbrek hücreli karsinomu ve diferansiye ve medüller tiroid kanseri) tedavi etmek için kullanılır. Sağlam tiroid bezleri bulunan ötiroid hastalarda bu ajanlar, hastaların yaklaşık yüzde 50 ila 70'inde hipotiroidizm ve tiroid stimüle hormon (TSH) artışı ile birlikte (40). Hipotiroidizm en sık olarak **sunitinib** ile oluşmuştur ancak sınıf efekti olduğu ve muhtemelen herhangi bir tirozin kinaz inhibitörü ile ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Tiroid bezinde yıkımla giden hipertiroidide bildirilmiştir.

**Fibröz tiroidit:** Riedel tiroiditi veya invaziv tiroidit olarak da bilinen fibröz tiroidit, bitişik dokulara uzanan tiroid bezinin geniş fibrozis, makrofaj ve eozinofil infiltrasyonu ile karakterizedir (41). Muhtemelen primer bir fibroz bozukluğudur ve mediastinal ve retroperitoneal fibrozisi olan hastalarda bildirilmiştir.

Etkilenen hastalarda boyun hassasiyeti, bazen disfaji veya ses kısıklığı, yaygın, bazen asimetric, sabit ve çoğunlukla bitişik dokulardan açıkça ayrılabilen guatr vardır. Çoğu hasta ötiroiddir, ancak birkaçı hipotiroididir ve serum antitiroid antikor konsantrasyonları genellikle yüksektir. Tanı, tiroid biyopsisi ile konur. Hastalar mediastinum ve retroperitoneal boşluklar gibi diğer boşluklarda sistemik fibroz bulguları açısından değerlendirilmelidir.

**Prednizon:** Tedavisi, lokal semptomları hafifletebilir. Ameliyat risklerin ve faydaların düşünülmesinden sonra yapılmalıdır. Bununla birlikte, cerrahi, trakea veya özofageal kompresyonun hafifletilmesi için ve bazen de karsinomun dışlanması için yapılabilir.

## 2.2.4. Hashimoto Tiroiditi ( Kronik Lenfositik Tiroidit, Kronik Otoimmün Tiroidit )

### 2.2.4.1 Tanım ve Sınıflandırma

Hashimoto tiroiditi, ilk kez 1912 yılında Hakaru Hashimoto tarafından dört kadın hastada “Struma Lymphamotosa” olarak adlandırıldı. Bu hastalarda tiroid bezinin plazma hücreleri ve lenfositlerce infiltre olduğu, parankimde fibrozis, atrofi ve eozinofilik dejenerasyonun geliştiği görülmüştür (Hashimoto, 1912). Yıllar sonra benzer hasta gruplarında antitiroid antikörlerin gösterilmiş olmasıyla etiopatogeneizde otoimmünitenin rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Diffüz lenfoplazmositik infiltrasyon, farklı derecelerde tiroid fonksiyon bozuklukları, dolaşımda tiroid antijenlerine karşı oluşan antikörlerin varlığı ile karakterize olan bu hastalık kronik otoimmün tiroidit olarak da adlandırılmaktadır. Tiroid bezine karşı oluşan anormal hücrel ve hümmoral immün yanıt hastalığın gelişmesine neden olur (42).

Hashimoto tiroiditi, iyodun yeterli olduğu bölgelerde görülen, organ spesifik olan, en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır (43). Erişkinlerdeki hipotiroidinin dünyadaki en sık nedenidir (44). Anti-TPO ve anti-Tg antikör seviyelerinin yüksekliği ve tiroid bezinin ultrasonografide tipik hipoejojen patern göstermesiyle karakterizedir (25). Hastalık kronik otoimmün tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr olarak da adlandırılırlar.

Amino ve Tada, Hashimoto tiroiditini klinik evresine göre dört gruba ayırmaktadır (Amino ve Tada, 1995)

**1) Subklinik Otoimmün Tiroidit:** Genellikle guatr yoktur veya çok az bezde büyüme vardır ve erken dönemde görülür. Tiroid fonksiyon testleri normaldir. Bu evrede kronik tiroiditi gösteren tek bulgu antitiroid antikörlerin yüksekliğidir.

**2) Kronik Otoimmün Tiroidit:** Hastalığın hafif şiddetli olduğu bir dönem olup antikörler çoğunlukla pozitiftir. Tiroid bezi serttir ve küçük veya orta derecede büyüme saptanır. Hasta ötiroidik, hipotiroidik veya hipertroidik olabilir.

**3) Klasik Hashimoto Hastalığı:** Hastalığın ilerlediği bir dönem olup yine antikörler pozitiftir. Tiroid bezi sert ve büyüktür. Hasta ötiroidik, hipotiroidik veya hipertroidik olabilir.



**4) Atrofik Tiroidit:** Hastalığın son aşamasıdır. Antikorlar pozitifdir, tiroid bezinde büyüme yoktur ve hasta hipotiroidiktir.

Dr. Davies ve Amino Otoimmün tiroiditleri 3' e ayırmışlardır (45) ;

### **Tip 1 Otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı Tip 1)**

1A Guatrlı

1B Guatrsız

**Klinik:** Normal TSH düzeyi vardır ve ötiroiddir. Anti-TG ve anti TPO antikorları yüksektir.

### **Tip 2 Otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı Tip 2 )**

2A Guatrlı ( Klasik Hashimoto Hastalığı )

2B Guatrsız ( Primer Miksödem, Atrofik Tiroidit )

**Klinik:** Devamlı hipotiroidizm vardır. Anti-TG ve anti-TPO antikorları yüksektir.

2C Geçici tiroidit aktivasyonu: Geçici destrüktif tirotoksikoz atağı ile başlayıp (Tiroid hormonları yüksek), daha sonra geçici olarak hipotiroidizm görülür. Genellikle antikorlar yüksektir.

### **Tip 3 Otoimmün tiroidit (Graves hastalığı)**

3A Hipertiroid Graves Hastalığı

3B Ötiroid Graves Hastalığı

3C Hipotiroid Graves Hastalığı

#### **2.2.4.2. İnsidans ve Prevalans**

Popülasyonda %2'lik oran ile yaygın olarak görülen bir hastalıktır, sıklığın giderek arttığı tespit edilmektedir. İnsidansın 1 yıl için %0.3-1.5 olduğu bildirilmiştir. Sıklıkla 30-50 yaşlar arasında kadınlarda görülmekte ve kalıtsal özellik göstermektedir. Olguların %95'i kadındır, kadınlarda erkeklerden 8-10 kat daha sık gözlenmektedir. Antikor pozitifliği yaş ile birlikte artar; 70 yaşın üstündeki kadınlarda antikor pozitifliği %33'e kadar çıkar. Tiroid peroksidaz (TPO) ve TG otoantikorlarının her ikisinde pozitif olduğu ve TSH düzeyinde artışın saptandığı kadın hastalarda hipotiroidizm her yıl %5 oranında gelişir (46,48).

Hashimoto tiroiditi, primer tiroid bezi yetersizliğinin (Guatrlı hipotiroidizm) en önde gelen sebeplerindendir (47). Turner, Klinefelter ve Down sendromu gibi kromozomal bozukluklarda da görülme sıklığı yüksektir (49,50). Ayrıca otoimmün bir hastalık olan Hashimoto tiroiditinin diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği görülmektedir (50) . Bunlar:

#### **Endokrin hastalıklar**

Graves hastalığı  
Tip 1 Diabetes Mellitus  
Otoimmün orşitis veya ooforit  
İdiyopatik hipoparatiroidizm  
Lenfositik hipofizitis

#### **Endokrin dışı, organ spesifik otoimmün hastalıklar**

Pernisiyöz anemi  
Vitiligo  
Romatoid artrit  
İdiyopatik trombositopenik purpura  
Myastenia gravis  
Sjögren sendromu  
Kronik aktif hepatitis  
Sistemik lupus eritematozus  
Primer biliyer siroz

#### **Diğer hastalıklar**

Renal tübüler asidoz  
Down sendromu  
Turner sendromu  
Klinefelter sendromu

#### **2.2.4.3. Etiyoloji ve Patogenez**

Hashimoto tiroiditi (HT) etiyolojik olarak genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Otoimmünitede rol oynayan faktör genellikle tiroid

antijenlerine karşı gelişen antikorlardır. En sık anti-TPO ve anti-Tg saptanmakta olup azda olsa TSH reseptör blokan antikorları da saptanabilmektedir. HT'li hastalarda çok fazla bir genetik geçiş vardır ve bu durumu ispatlayan en önemli durum hastaların birinci derece akrabalarında antikör pozitifliğinin yaklaşık %50 saptanmasıdır (51). Monozigotik ikizlerde HT görülme sıklığı % 30-60 olarak bulunmuştur. Non-genetik faktörler arasında ise; ilaçlar (iyot, amiodaron, interferon alfa), enfeksiyonlar (özellikle hepatit C), cinsiyet, stres ve sigara bulunmaktadır (55,56). Otoimmün tiroidit hastalığının prevalansı iyot alımı ile arttığı bulunmuştur (55,57). Enfeksiyonların ise otoimmüniteyi doku hasarı ya da moleküler benzerlik ile başlatabildiği düşünülmektedir. Cinsiyet hormonlarının etkisi ise bu hastalığın özellikle kadınlarda sık görülmesi ile açıklanabilmektedir (53,58).

Hashimoto tiroiditinde karakteristik olarak histopatolojik bozukluklar arasında lenfositik infiltrasyon, lenfoid germinal hücreler ve tiroid foliküllerinin destrüksiyonu bulunmaktadır. Tiroid bezinde bulunan lenfositler T ve B lenfositlerdir. Patolojik değerlendirmede değişik formları bulunmakla birlikte bunlardan klasik olan formunda, büyük, gri bir tiroid glandı bulunur ve lenfosit, makrofaj ve plazma hücrelerinden oluşan mononükleer hücreler tarafından interstisyum infiltrasyonu vardır. Fibröz olan formunda ise interstisyel fibrozisin baskın olduğu büyük sert ve lobule tiroid bezi bulunmuştur. (52,54). Hashimoto tiroiditinde tiroid antijenlerine karşı gelişen çeşitli antikörler ve antijen spesifik T hücreleri bulunmuştur. Bu majör antijenler; Tg, TPO ve TSH reseptörüdür. Tg folikül hücrelerinde sentezlenip lümene taşınır ve daha sonra kolloid olarak depolanır. TPO ise, Tg'deki tirozinin iyodinasyonunu katalizleyip monoiyodotirozin ve diiyodotirozin oluşumunu sağlar. Tiroid folikül hücreleri TSH uyarısı ile Tg'yi kolloidden alıp, peptidazlar ile tiroglobuline ayırıp serbest T3 ve T4 oluştururlar (59).

**Tiroid hücresi apoptozisi** - Hashimoto hastalığında tiroid hücresi apoptozisi ana patolojik fenomendir. Normal tiroid epitel hücreleri, Fas da dahil olmak üzere çeşitli ölüm reseptörleri salgırlar. Fas Fas-ligand sinyalizasyon sisteminin etkin olması, Hashimoto tiroiditinin karakteristik follikül hücre harabiyetine katkıda bulunabilir (60,64). Otoimmün tiroiditte tiroid foliküler hücreleri, antijen sunan hücrelerden ve Th1 hücrelerinden (örn. Interlökin-1 [IL-1]) sitokin stimülasyonu yoluyla fonksiyonel Fas Fas ligandını eksprese etmek için indüklenir. Bu olay kendi kendine apoptozisin nedeni olabilir (65). Bir çalışmada, IL-1b tarafından indüklenen normal tiroid bezindeki Fas veya fas ekspresyonuyla hashimoto tiroiditli hastalarda tiroid hücrelerinde apoptozis meydana gelir (65). Böylece, IL-1b'nin lokal olarak

üretilmesine yol açan herhangi bir olay, tiroid hücresinin indüklediği tiroid hücresi apoptozunu başlatabilir. Bununla birlikte, muhtemelen, Fas ligandını ifade eden depo ve aktive edilen T hücreleri, hücreler üzerinde Fas ile doğrudan etkileşerek tiroit bezinin apoptozunu doğrudan indükleyebilir (66). Bu, otoimmün hücre ölümüne aracılık etmenin önemli bir yoludur (67).

#### 2.2.4.4. HT Patogenezinde Predispozan Faktörler

**Genetik Yatkınlık:** Ailesel yatkınlık, kardeşler arası tekrar görülme riskinin  $> \% 20$  olması (68), monozigotikizlerde ise konkordans oranının rastgele antikor V geni ve T hücre reseptör geni kombinasyonuna rağmen 30-60% olması (69), Down ve Turner Sendromlu hastalarda daha sık görülmesi, HLA-DR3 gibi allellerle zayıf da olsa ilişki olması, CTLA-4 geninin (T hücre aktivasyonunda yer alan bir yüzey molekülü) bazı allelleriyle ilişkili olması, tiroglobin geninin otoimmün tiroid hastalığıyla bağlantılı olması ve farklı immün reaktif tiroglobinler kodlaması genetik yatkınlığı göstermektedir.

**İnfeksiyon:** Hashimoto tiroiditli hastaların tiroid dokusunda enterovirüs tespit edilmiştir (70). Bağırsak mikrobiyotasının Hashimoto tiroiditini tetikleyebileceği hipotezi (71) vardır. Hatta sigara içmeyi bırakmanın neden olduğu bağırsak mikrobiyolojisinde derin değişikliklerin (72) Hashimoto hastalığına yönelik mevcut sigara içiciliğinin koruyucu etkisinin kaybıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

**Stres:** Kanıtlar belirsiz olmasına rağmen, stresin GH için sitimüle edici bir faktör olabileceği uzun zamandır bilinmektedir (73). Prospektif Amsterdam otoimmün tiroid hastalıklarının kohortunda stresli yaşam olaylarının ve günlük sıkıntıların yıllık değerlendirmesi, stres maruziyeti ile de novo olarak hastalık ortaya çıkması veya ANTI-TPO ya da otoimmün hipotiroidizm arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir (74). Bu nedenle, Graves hastalığının aksine, stres Hashimoto tiroiditinde predispozan faktör değildir. Fakat postpartum tiroiditler alması muhtemeldir

**Seks Steroidleri:** Hashimoto'nun tiroiditi olan hastalarda kadınların daha büyük çoğunlukta olması patogenezde X kromozomu veya cinsiyet steroidlerini rol aldığını gösteriyor. Bununla birlikte, yaşlı kadınların genç kadınlara göre Hashimoto tiroiditi olma olasılığı daha yüksek olabileceği, östrojen varlığının veya yokluğunun önemli faktör olmayabileceğini

düşündürmektedir. Aynı zamanda, tavuklarda, androjenler, tiroglobülin (Tg) ile bağışıklık kazanarak tiroditlere karşı koruma sağlamaktadır (75). Kadın hasta çoğunluğu için daha olası bir açıklama, X kromozomunun rolüdür. İlk olarak, otoimmün tiroid hastalığı olan kadın ikizlerin yüzde 34'ünde ve kontrollerin yalnızca yüzde 11'inde (76,77) çarpık X kromozom inaktivasyonu bulunmuştur. İkinci olarak, FOXP3 geni otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (78). FoxP3 gen X kromozomu üzerindedir ve regülatör T hücreleri olmak için doğal T hücrelerini sunar.

**Gebelik:** CD4+ CD25+ supresör T hücrelerinin gebelikte artışı ve gebelik sonrasında rebound yanıtla post-partum tirodit geliştiği öne sürülmektedir. Ayrıca trofoblastlarca sunulan HLA-G, FasL, indolamin 2-3 dioksijenaz gibi moleküllerin de gebeliği bağlı immüsupresyonda rol almaktadır. (Fetusa karşı tolerans sağlanmasına yönelik olarak) Plasentadan salınan progesteron da sitokinler üzerine etkilidir (79,80).

**İyot Alımı:** Hafif iyoteksikliği HT ve hipotiroidizmin az görülmesiyle ilişkiliyken aşırı alımda daha sık görülür.

**Radyasyon Maruziyeti:** İyonize radyasyon etkili olmakla beraber arka plan radyasyonunun etkili olup olmadığı bilinmemektedir (81,82).

**Fetal Mikrokimerizm:** Otoimmün tiroditli hastaların maternal tiroidlerinde fetal hücreler bulunmuştur. Buna bağlı graft-versus-hostreaksiyonu olabileceği düşünülmektedir. Ancak halen hipotez aşamasındadır (83,84).

Graves Hastalığı ile ailesel ilişkisi ve bazen Graves Hastalığı'nın HT'ye dönüşümü (Tersi de geçerli) iki bozukluğun patofizyolojik yönden yakın ilişkili olduğuna fakat fonksiyonel olarak böyle olmadığına işaret etmektedir (61).

İgG4 ilişkili sistemik sklerozan hastalık (İgG4 RSD) : Son dönemde İgG4 ilişkili sistemik sklerozan hastalık adıyla ünlene ve Hashimoto Tiroiditi'nin bir alt formunun sebebi olabileceği üzerine durulmaktadır (85).

**İlaçlar:** İnterferon  $\alpha$  ile tedavi, özellikle önceden ANTI-TPO yüksek kadın Hashimoto tiroiditli (Graves hastalığında daha az sıklıkla görülür) hastalarda görülür (86). Otoimmün hipotiroidizmi, yıkıcı immün cevap oluşturup tiroitleri doğrudan toksik etkiler (87). Alemtuzumab tedavisi (anti-CD52 MAB) veya yüksek oranda aktif anti-retroviral tedavi lenfositlerin tükenmesine neden olur; İyileşme safhasında, CD4 + T hücreleri yükseldiğinde, otoreaktif klonların ortaya çıkma riski vardır. Böylece, hipotiroidiyi indükleyebilir (88).

#### 2.2.4.5. Klinik Bulgular

Hastalığın iki majör formu vardır. Biri guatrli otoimmün tiroidit, diğeri atrofik otoimmün tiroidittir. İkisinde de ortak patolojik özelliği lenfositik infiltrasyon ve serolojik özellikleri ise artmış anti-TPO ve anti-Tg düzeyleridir (89). Guatr ve/veya primer hipotiroidizm tipik klinik özelliklerdir. Hipotiroidi başlangıcı sinsidir. Hastalar semptomların olduğunu ötiroidizm tekrar sağlandığında hissedebilirler ve hipotiroidizm semptomlarından çok guatrdan şikayetçi olabilirler.

Guatr çok büyük olmayabilir, fakat genellikle irregüler ve serttir. Piramidal lobu palpe etmek çoğu zaman mümkündür. Komplike olmayan Hashimoto tiroiditi nadiren ağrıya neden olabilir (90).

Hashimoto tiroiditinin geç evresinde olan ve ya atrofik tiroiditli hastalarda hipotiroidi belirti ve bulguları mevcuttur. Cilt kurudur ve terlemede azalma, epidermisin incilmesi ve stratum korneumun hiperkeratozu görülür. Dermal glikozaminoglikan içeriğinin artmasıyla su dermiste tutulur ve gode bırakmayan cilt kalınlaşmasına (miksödem) neden olur (91,92). Tipik klinik tablo karoten birikimi nedeniyle sarıya yakın soluk ve şişmiş yüz, ödemli göz kapakları ve gode bırakmayan pretibial ödemdir (93). Tırnak uzaması gecikir, saçlar kuru, kırılıgandır ve çabuk dökülür. Diffüz alopesi yanı sıra kaşların dış 1/3'ünde de dökülme görülebilir.

Konstipasyon, daha çok miksödeme bağı olan hafif kilo alımı (iştah azalmasına rağmen), libido azalması ve uzun süreli hastalıkta oligomenore, amenore ya da menoraji görülebilir (94-96). Fertilite azalmıştır, düşük yapma olasılığı artmıştır. Prolaktin düzeyleri genellikle hafif miktarda artmıştır ve bu da libido ve fertilitayı etkileyebilir ve galaktoreye neden olabilir (97).

Myokardiyal kontraktilite ve kalp debisi azalmıştır, nabız hızı düşer ve bradikardi oluşur. Artmış periferik vasküler rezistans hipertansiyona özellikle diyastolik hipertansiyona neden olabilir (98-100). Kan akımı ciltten başka yöne çevrilmiştir, bu nedenle ekstremiteler soğuktur (101). Hastaların hemen hemen %30'unda perikardiyal effüzyon oluşur, ancak nadiren kardiyak fonksiyonu etkiler (102). Kardiyomyopati nadir görülür. Sıvı birikimi diğer seröz kavitelerde ve orta kulakta olabilir, iletim tipi işitme kaybına neden olabilir (103). Pulmoner fonksiyon genellikle normal olarak seyreder, ancak plevral effüzyon, respiratuar kas fonksiyonlarının kaybı ve uyku apnesi nedeniyle dispne oluşabilir (104,105).

Karpal tünel ve diğer tuzak nöropatileri yaygın görülür. Kaslarda katılık, kramp ve ağrıya kas fonksiyonlarında kayıp görülür. Tendon reflekslerinde yavaş relaksasyon ve psödomyotoni görülebilir (106). İlerleyen dönemlerde çoğu hastada bellek ve konsantrasyon bozulmuştur. Geri dönebilen serebellar ataksi, demans, psikoz ve miksödem koması Hashimoto tiroiditinde nadiren görülen nörolojik problemlerdir (107). Hashimoto ensefalopatisi nadir görülmekle birlikte myoklonus, EEG'de yavaş-dalga aktivitesi, konfüzyon, koma ve ölüme ilerleyebilen bir sendromdur. Hastalar steroide cevap verir ve bu durum hipotiroidi oluşmadan da meydana gelebilir (108,109). Vokal kordlarda ve dilde ödeme bağlı boğuk ses ve konuşmada beceriksizlik görülebilir (110).

Hashimoto tiroiditinde hipotiroidi karakteristik fonksiyonel bozukluk olsa da erken dönemdeki inflamatuvar süreç tiroid folliküler hasara ve tiroid hormon salınımına neden olacak kadar çok apoptozu içerebilir ve Hashitoksikoz olarak adlandırılan geçici hipertiroidiye yol açabilir. Bu hastalardan bazılarının hafif artmış radyoaktif iyot alımı olabilir, çok az sayıdaki hasta da hipotiroidi ve Graves' hastalığı arasında geçişler olabilir. Bunun nedeni değişiklik gösteren TSH-R engelleyici antikor ve TSI üretimi olabilir (111). Bu antikorlara ortak olarak TSH reseptör antikor (TRAB) adı verilir.

Hashimoto tiroiditiyle beraber vitiligo, pernisiyöz anemi, Addison hastalığı, alopesi areata, tip 1 DM gibi diğer birçok otoimmün hastalıklar ve bunların semptom ve bulguları görülebilir (112,113). Daha az görülen otoimmün hastalıklar ise çölyak hastalığı, dermatitis herpetiformis, kronik aktif hepatit, romatoid artrit, Sistemik lupus eritematozus ve Sjögren sendromudur (114,115).

#### 2.2.4.6. Laboratuvar Bulgular

Primer hipotiroidinin tanısında TSH düzeyi bakılması duyarlı bir testtir fakat serbest T4 düzeyi ölçümü subklinik hipotiroidi veya primer hipotiroidi tanısında öncelikli olarak bakılması gereken bir ölçümdür. Subklinik hipotiroidide TSH düzeyi yüksek, serbest T4 düzeyi normal veya normalin alt sınırındadır. Hipotiroidi tanısında T3 düzeyi ölçümünün yararı sınırlıdır çünkü T3 düzeyi bu hastalarda geç dönemlerde bile çoğunlukla normal sınırlardadır. Hastaneye yatan hastaların çoğunda T3 düzeylerinin düşük bulunmasının sebebi hasta ötiroid hastalığıdır (53,54). HT hastalarında tiroid antikorları (anti-TPO ve antiTg) % 10- 15 oranında negatif saptansada pozitifliği HT tanısını koydurmaktadır (55,116). Bu yüzden hastaların takipte tekrar antikor düzeyleri ölçülmelidir.

Tiroid ultrasonografisi tiroid bezinin büyüklüğünü, ekojenitesini ve nodül olup olmadığını değerlendirmede önemli bir yöntemdir. Bu nedenle HT'de de ultrasonografik görüntüleme tanı amacıyla değil, tiroid bezinin boyutunu, nodül varlığını ve malignite riskini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Hashimoto tiroiditi tanısında tiroid sintigrafisi ve uptake yapılmasına çok gerek yoktur. Ancak sintigrafik incelenme hashitoksikozda graves hastalığının ayırıcı tanısında gerekli olabilmektedir. Şüpheli tiroid nodüllerinde maligniteyi ekarte etmek veya hızlı büyüyen nodüllerde lenfoma şüphesini ortadan kaldırmak için ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır. Hashimoto tiroiditi tanısı histolojiktir. Tiroid bezinde diffüz lenfositik ve plazma hücre infiltrasyonu ile beraber lenfoid foliküller ve foliküler bazal membran hasarı gözlenir (52-54,116).

Hashimoto tiroiditi olan hastalarda ayrıca anemi de görülebilmektedir. Bu durum çoğunlukla bozulmuş eritropoeze bağlıdır ve %30-40 oranında görülebilmektedir. Genellikle makrositer anemi olmakla beraber hipokromik ya da normokromik anemi ile karşılaşmaktadır. Bu makrositik anemi ise eşlik eden B12 ve folat eksikliğine de bağlı olabileceği düşünülmektedir (54,112).

Total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerinde artış görülebilmekte ancak bu artışın levotiroksin tedavisi sonrasında normal seviyelere gerilediği bildirilmektedir (117). Renal plazma akımı, glomeruler filtrasyon hızı ve serbest su klirensindeki düşüş hiponatremi yapabilmektedir. Ciddi hipotiroidide kreatin kinaz düzeyi ve aldolaz enzimi yüksek saptanmaktadır. (54). HT



patogenezindeki inflamatuvar süreçte kalsitonin salgılayan C hücrelerinin de etkilenebilmektedir ve böylelikle HT'li hastalarda hipokalsemi görülebilmektedir (118).

#### 2.2.4.7. Ayırıcı Tanı

Hipotiroidi yapan diğer nedenler mutlaka dışlanmalıdır. İatrojenik hipotiroidizm radioiyot tedavisinden sonraki 3-4 ay içinde hücre yıkımından çok, geri dönebilir radyasyon hasarına bağlı oluşabilir (119). Subtotal tiroidektomiden sonra oluşan hafif hipotiroidi, artan TSH düzeyleriyle kalan tiroid dokusu stimule olduğundan aylar içinde düzelebilir. İyot eksikliğine bağlı hipotiroidi endemik guatra neden olabilen, iyot alımı çok az olduğunda ya da beraberinde tiyosiyanat tüketimi veya selenyum eksikliği olması halinde ortaya çıkan bir durumdur (120). Kronik iyot fazlalığı da guatra ve hipotiroidiye neden olabilir. Bu durum otoimmün tiroiditli hastalarda ve amiodaron kullanan hastaların yaklaşık %13'ünde görülür (121). Diğer ilaçlardan lityum da hipotiroidiye neden olabilir (122). Diğer ön hipofiz hormon eksiklikleriyle birlikte TSH eksikliği nedeniyle sekonder hipotiroidi görülebilir. Sekonder hipotiroidide TSH düzeyleri düşük, normal ya da immünoaktif ancak biyolojik olarak inaktif TSH formu nedeniyle hafif artmış olabilir (122).

#### 2.2.4.8. Tedavi

Belirgin hipotiroidisi olan hastaların hepsinde serum TSH konsantrasyonlarını normal sınırlarda tutacak dozda Levotiroksin sodyum tedavisi kullanılmalıdır (Dayan ve Daniels,1996). Aşık hipotiroidizmi olan hastaların tedavi alması konusunda fikir birliğine varılmışken ötiroid ve subklinik hipotiroidili hastalarda tedavi gerekliliği halen tartışılmaktadır. Pediatrik endokrinologların çoğu çocukluk çağında subklinik hipotiroidizmi olan hastalara normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak için Levotiroksin sodyum önermektedir ( Papi ve ark, 2007 ). Ancak Pubertal gelişim tamamlanınca tedavi kesilip, tiroid fonksiyonları yeniden değerlendirilmelidir. Erişkinlerde ise yapılan çalışmalar sonucunda, hipotiroidizm semptomları olanlara, serum TSH seviyesi 10 mU/L üzerinde olanlara, ileride belirgin hipotiroidizm gelişme riski yüksek olanlara (örneğin; antitiroid antikörleri şiddetli pozitif olanlar) tedavi önerilmektedir (Dayan ve Daniels, 1996).

Wang ve ark., tanı anında ötiroid olan hastaların uzun süreli tedavisiz izleminden sonra çoğu ötiroid kalmaya devam ettiği için rutin tiroksin tedavisinin bu hastalarda endike olmadığını,

tedavinin gerekliliğine tiroid fonksiyonlarının takip edilerek karar verilmesi gerektiğini savunmuşlardır. Aksoy ve ark. ise, ötiroidizmi olan Hashimoto tiroiditli hastalarda profliktik tiroid hormon tedavisinin tiroid bez boyutunda küçülme, serum TSH seviyesinde ve tiroid otoantikör düzeylerinde belirgin düşüş sağladığını bildirmişlerdir. Levotiroksin sodyum tedavisi bu etkiyi, TSH seviyesinde azalmayı sağlayıp antijenik prezentasyonda azalmaya neden olarak ya da hayvan deneylerinde gösterildiği gibi immüniteyi baskılayarak antikör konsantrasyonunu ve hücrel immün cevabı azaltarak sağlamış olabilir (Gupta ve ark.1983). Bu sonuçlara rağmen, tiroid bezi harabiyeti olmadan hipotiroidizm olan hastalarda Levotiroksin sodyum kullanımını hala tartışmalıdır.

Ötiroid olup büyük guatrı olan hastalarda kozmetik nedenden dolayı veya komşu dokulara bası olması durumunda tiroid bezinin hacmini küçültmek amacıyla TSH'yı baskılayacak dozlarda Levotiroksin sodyum tedavisi verilebilir. Hastalar asemptomatik, guatr küçükse tedavi verilmeyebilir.

Hipertiroidi durumunda (Hashitoksikoz), hasta semptomatikse beta blokör (propranolol) başlanabilir. Antitiroid tedavi verilebilir. Ancak bu hastalara antitiroid tedavi başlandıktan sonra hızla hipotiroidi gelişebilmektedir. Hastalar yakın takip edilmeli, hipotiroidi geliştiğinde antitiroid tedavi kesilip Levotiroksin sodyum tedavisi başlanmalıdır.

Cerrahi tedavi ise, tiroid hormon replasmanına yanıt alınamayan, büyük ve bası semptomları olan guatrlarda uygulanabilir.

#### **2.2.4.9. Prognoz ve Komplikasyonlar**

Hashimoto tiroiditinin oldukça iyi bir prognozu olmasına rağmen, guatrdan dolayı oluşabilecek mekanik problemler, Hashimoto ensefalopatisi ve tiroid lenfoması gibinadır komplikasyonlar yönünden uzun dönem takip edilmelidir. Hastaların çoğu ötiroid tablodadır. Ötiroid Hashimoto tiroiditli hastalar zamanla tiroid dokusundaki dekstrüksiyona bağlı hipotiroidiye girebileceği gibi, yıllarca ötiroid de kalabilirler (123).

Subklinik hipotiroidizm tablosunda olan hastalarda zamanla aşikar hipotiroidizm gözlenebilir. Ancak bu progresyon çok yavaş gelişmektedir. 20 yıl boyunca takip edilen bir kohort

çalışmada subklinik hipotiroidizm tablosunda olan hashimoto tiroiditli (TSH>6 mIU/ml, T4 normal ve otoantikör pozitif) kadınların %55' inde aşikar hipotiroidizm görülmüştür. Yıllık ortalama progresyon hızı %4.3 olarak saptanmıştır. Sadece TSH yüksekliği olan hastaların %33' ünde aşikar hipotiroidizm görülmüş ve yıllık progresyon hızı %2.6 olarak saptanmıştır. Sadece otoantikör pozitifliği olanlarda ise aşikar hipotiroidizm %27, yıllık progresyon hızı %2.1 olarak bulunmuştur. Subklinik hipotiroidizmin aşikar hipotiroidizme ilerleme oranı, erkeklerde bayanlardan 5 kat fazladır. Bayanlarda 45 yaşından sonra bu risk artmaktadır. Başlangıçtaki TSH düzeyine tiroid otoantikör titresinin yüksek olması aşikar hipotiroidiye doğru progresyonu arttırmaktadır. TSH değeri 20 mIU/ml' den yüksek olan ve antimikrozomal antikörtitresi 1:100000 üzerinde olan hastalarda aşikar hipotiroidizm ilerleme oranı yıllık %25 saptanmıştır (124).

Kronik otoimmün tiroiditin nadir ancak ciddi bir komplikasyonunda tiroid lenfomasıdır. Yapılan bir çalışmada 8 yıllık takip sonrası kronik otoimmün tiroiditli 5592 japon kadın arasında %0.1 oranında tiroid lenfoması gelişmiştir. Tiroid lenfomalı hastaların %80-100' ünde kronik otoimmün tiroidit bulguları vardır ve %67-80' inde tiroid antikörleri yüksektir. Lenfomalar genellikle non Hodgkin tipi lenfomalar olup yaşlı kadınlarda daha sık görülmektedir. Yalnız radyoterapi veya kemoterapi ile kombine verildiğinde 5 yıllık yaşam oranı %13 ile %92 arasındadır. 65 yaş üzerindeki hastaların ve histolojik olarak yüksek gradeli hızla ilerleyen tümörlerin prognozu daha kötüdür (124).

### **2.3. Nötrofil-Lenfosit Oranı**

Nötrofil lenfosit oranı (NLO), subklinik inflamasyonu göstermektedir ve önemi son yıllarda giderek artan basit, ucuz ve kolay elde edilebilen bir belirteçtir. Yapılan bazı çalışmalarda, NLO'nun akut kalp yetmezliğinde mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu belirtilmektedir. Ayrıca çeşitli çalışmalarda, NLO'nun hem kardiyak hemde nonkardiyak hastalıklarda subklinik inflamasyonda rol alan bir gösterge olabileceği de ortaya konmuştur (127-128). Çeşitli çalışmalarda, HT ile ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu arasında bir ilişki gösterilmiştir (129-130).

## 2.4. Vücut Kompozisyonu

Vücut kompozisyonu genel olarak yağ, kemik, kas hücreleri, diğer organik maddeler ve hücre dışı sıvılardan oluşmaktadır. Vücut kompozisyonu yağlı ve yağsız kütleler olarak iki gruba ayrılır. Yağsız kütleler arasında kas, kemik, su, sinir, damarlar ve diğer organik maddeler bulunmaktadır. Yağlı kütleler arasında ise, derialtı ve depo yağları ile esansiyal (öz) yağlar bulunmaktadır. Vücut kompozisyonunu etkileyen faktörler yaş, cinsiyet, kas, fiziksel aktivite, hastalıklar ve beslenmedir. Sağlıklı kadın ve erkeklerde yağ oranı ve su oranı normal değerleri tablo 1,2,3 de verilmiştir.

**Tablo-1:** Vücut Su Oranı Tablosu ( Vücut Ağırlığına Oranı)

	<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>
<b>Az</b>	%55 altı	%50 altı
<b>Normal</b>	%55-66	%50-61
<b>Şüpheli</b>	%75 üzeri	%70 üzeri

**Tablo-2:** Yağ Oran Tablosu (Bayan / Yaş)

<b>Yaş</b>	<b>Kritik</b>	<b>Düşük</b>	<b>Normal</b>	<b>Yüksek</b>	<b>Çok Yüksek</b>
<b>20 – 29</b>	10 altında	10 – 18	18 – 26	26 – 30	31 üstünde
<b>30-39</b>	11 altında	11-20	20-28	28-32	33 üstünde
<b>40-49</b>	12 altında	12-22	22-31	31-34	35 üstünde
<b>50-59</b>	13 altında	13-27	27-34	34-37	38 üstünde
<b>60 ve üstü</b>	14 altında	14-28	28-36	36-40	41 üstünde

**Tablo-3:** Yağ Oran Tablosu (Bay / Yaş)

<b>Yaş</b>	<b>Kritik</b>	<b>Düşük</b>	<b>Normal</b>	<b>Yüksek</b>	<b>Çok Yüksek</b>
<b>20 – 29</b>	7 altında	7-10	10-20	20-24	25 üstünde
<b>30-39</b>	8 altında	8-14	14-23	23-26	27 üstünde
<b>40-49</b>	9 altında	9-17	17-25	25-28	29 üstünde
<b>50-59</b>	10 altında	10-19	19-26	26-29	30 üstünde
<b>60 ve üstü</b>	11 altında	11-20	20-27	27-30	31 üstünde



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği ve Endokrinoloji polikliniğine Ekim 2016 ve Nisan 2017 tarihleri arasında başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden 29 Hashimoto Tiroiditi tanısı almış, klinik ve laboratuvar bulgularıyla hipotroidik olan hastalar ve kontrol grubu olarak TSH düzeyini yükselttiği bilinen herhangi bir rahatsızlığı olmayan 29 sağlıklı kişilerden oluşturuldu. Çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi araştırma etik kurulundan onay alındı ve çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı grubu oluşturan kişilere çalışmanın amacı belirtilerek yazılı olarak onayları alındı. Daha önceden Hashimoto tiroiditi tanısı almış veya bizim klinikte yeni tanı koyduğumuz hastalar çalışmaya dahil edildi. HT tanısı; tüm hastalarda klinik bulgular, alınan venöz kan örneğinden bakılan TSH, sT3, sT4, Anti-TPO değerleri ve yapılan ultrasonografik görüntüleme yöntemleriyle konuldu. Hastaların sosyo-demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, meslek, çocuk sayısı, alkol ve sigara alışkanlığı) kaydedildi. Hashimoto tiroiditinde klinik belirtiler(kilo alımı, halsizlik-yorgunluk, yüzde ödem, kabızlık, ciltte kuruluk, çatlama...) ile ilgili sorular soruldu. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubuna Tanita cihazı ile vücut analizi yapıp boy, kilo, vücut yağ oranı, yağsız vücut kitlesi, iç yağlanma, bazal metabolizma hızı, vücut sıvı oranı hesaplandı. Çalışma dışı bırakılma kriterleri; hastalarda DM, HT gibi eşlik eden başka bir kronik hastalığının olması, tiroid operasyonu geçirmiş olması, gebelik olarak belirlendi.

#### **Analitik metodlar ise şunlardır:**

Serum T3, T4 ve TSH düzeyleri Centaur Xp Analizör sistemi ile Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) yöntemiyle ölçüldü.

Serum anti TPO düzeyleri Immulite 2000 electrochemiluminesans immunoassay yöntemiyle ölçüldü.

Tam kan sayımı (Abbott Ruby ABD) marka olan otomatik bir tam kan sayım cihazı ile yapıldı.

TANITA BC 418 cihazı ile tüm hastalara vücut analizi yapıлып boy, kilo, vücut yağ oranı, yağsız vücut kitlesi, iç yağlanma, bazal metabolizma hızı, vücut sıvı oranı hesaplandı.



**Resim-1:** TANITA BC 418 Cihazı

Verilerin analizinde SPSS 20.0 istatistik programı kullanıldı. Rakamsal veriler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma olarak; kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Parametrik özellik gösteren veriler normal dağılıyorsa Student t testi, normal dağılmıyorsa Mann Whitney U testi, kategorik veriler ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. Veriler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi kullanılarak analiz edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu kesitsel çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği ve Endokrinoloji polikliniğine Ekim 2016 ve Nisan 2017 tarihleri arasında başvuran 29 hipotiroidik Hashimoto hastası ile birlikte 29 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu alındı. Bu çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun verileri karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan hasta grubunun 5' i erkek (%17.2), 24' ü kadın (%82.7), yaş ortalaması  $35.96 \pm 10.61$  idi. Kontrol grubunun ise 6' sı erkek (%20.6), 23' ü kadın (%79.4), yaş ortalaması  $29.72 \pm 8.81$  idi. Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ( $p > 0.05$ ), fakat hasta grubunun ortalama yaşı istatistiksel olarak daha fazlaydı.

Hasta grubunun boy ortalaması  $162.58 \pm 7.49$  cm, kilo ortalaması  $71.20 \pm 13.60$  kg, VKİ ortalaması  $27.09 \pm 5.65$  kg/m<sup>2</sup>, kontrol grubunda ise boy ortalaması  $166.27 \pm 8.91$  cm, kilo ortalaması  $68.17 \pm 15.78$  kg, VKİ ise ortalama  $24.58 \pm 4.38$  kg/m<sup>2</sup> idi. Hastaların demografik verileri tablo 1' de verilmiştir. Tablo 1 ' de görüldüğü gibi iki grup arasında demografik veriler açısından anlamlı fark saptanmadı.

Hasta ve kontrol grubunda tanita cihazı ile vücut analizi yapıldı. Bakılan vücut yağ oranı, yağsız vücut kitlesi, iç yağlanma, sıvı oranı ve bazal metabolizma hızı arasında tablo 1' de gösterildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).



**Tablo-4:** Kontrol ve Hashimoto Grubu Hastalarının Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

	<b>HASHİMATO</b>	<b>KONTROL</b>	<b>P DEĞERİ</b>
<b>YAŞ(YIL)</b>	35.96± 10.61	29.72± 8.81	0.018
<b>CİNSİYET(K/E)</b>	24/5	23/6	A.D
<b>BOY(cm)</b>	162.58±7.49	166.00±8.91	A.D
<b>KİLO(kg)</b>	71.20±13.60	68.17±15.78	A.D
<b>VKİ(kg/m2)</b>	27.09±5.65	24.58±4.38	A.D
<b>YAĞ ORANI(%)</b>	31,21±12.00	26.23±8.67	A.D
<b>YAĞSIZ KÜTLE(%)</b>	68.79±11.99	73.76±8.67	A.D
<b>SIVI ORANI(%)</b>	50.36±8.79	54.00±6.34	A.D
<b>BAZAL METABOLİZMA HIZI (Kcal)</b>	1456.13±176.34	1525.10±345.44	A.D

Hastaların en sık başvuru yakınması boyunda şişlik olup, olguların fizik bakıda guatr (%55.7), güçsüzlük (%40), kilo artışı (%30), soğuğa tahammülsüzlük (%13.8) ve saçta kuruluk (%12.5) bulundu. 22 hastada yapılan USG de hastaların 19 (%90) unda tiroid eko şiddeti azalmış, 10 (%45) unda ince fibröz bantlar saptandı ve 12(%54) sinde grade II patern vaskülarite artışı saptandı.

Hashimoto hasta grubunda ortalama sT3 değeri 2.91±0.95 pg/ml, sT4 değeri 1.05±0.46 ng/dl, TSH değeri 18.44±30.44µIU/ml, Anti-TPO 580.15±395.56 IU/ml idi. Kontrol grubunda ortalama sT3 değeri 3.42±0.42 pg/ml, sT4 değeri 1.13±0.13 ng /dl, TSH değeri 1.45±0.65 µIU/ml, Anti-TPO 10.91±2.46 IU/ml saptandı. Her iki grubu karşılaştırdığımızda ortalama sT3, TSH ve Anti-TPO arasında anlamlı fark saptandı (p<0.05).

Kolesterol, glukoz, kreatinin ve ALT değerleri bakılabildiği kadarıyla hasta ve kontrol grubunda anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo-5:** Kontrol ve Hashimato Grubu Hastalarının Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması

	<b>HASHİMATO</b>	<b>KONTROL</b>	<b>P DEĞERİ</b>
<b>TSH</b> (mIU/L)	18.44±30.47(n:29)	1.45±0.65(n:29)	<0.001
<b>FT3</b> (pg/ml)	2.91±0.95(n:29)	3.42±0.42(n:29)	<0.011
<b>FT4</b> (pg/dl)	1.05±0.46(n:29)	1.13±0.13(n:29)	A.D
<b>ANTİTPO</b> (IU/ml)	580.15±395.56(n:29)	10.91±2.46(n:29)	<0.001
<b>LDL</b> (mg/dl)	94.48±12.62(n:9)	112.05±36.25(n:13)	A.D
<b>GLUKOZ</b> (mg/dl)	94.04±26.56(n:23)	92.35±15.14(n:14)	A.D
<b>KREATİNİN</b> (mg/dl)	0.67±0.10(n:23)	0.69±0.08(n:22)	A.D
<b>ALT</b> (U/L)	16.08±6.36(n:23)	18.45±14.67(n:22)	A.D
<b>TRİGLİSERİT</b> (mg/dl)	139.55±80.92(n:9)	129.35±54.73(n:14)	A.D
<b>TOTAL</b> <b>KOLESTEROL</b> (mg/dl)	170.00±21.09(n:9)	188.71±44.88(n:14)	A.D
<b>HDL</b> (mg/dl)	47.60±10.63(n:9)	43.68±9.10(n:12)	A.D

Çalışmadaki hasta ve kontrol grubunun hemogram değerleri karşılaştırıldı. Beyaz küre, trombosit, lenfosit, nötrofil arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Fakat hemoglobinin değeri kontrol grubunda yüksek hemotokrit değeri ise hashimato grubunda daha yüksek saptandı ( $p$

değerleri sırasıyla  $p<0.010$  ve  $p<0.015$ ). Ayrıca NLO hashimato grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ( $p<0.012$ ).

**Tablo-6:** Kontrol ve Hashimato Grubu Hastalarının Hemogram ve NLO Değerlerinin Karşılaştırılması

	<b>HASHİMATO</b>	<b>KONTROL</b>	<b>P DEĞERİ</b>
<b>WBC (10e3/uL)</b>	8.20±1.92	8.58±2.05	A.D
<b>NEU (10e3/uL)</b>	4.57±1.53	5.31±1.78	A.D
<b>LYM (10e3/uL)</b>	2.74±0.88	2.40±0.70	A.D
<b>HCT (%)</b>	40.96±4.08	43.59±4.02	<0.01
<b>HGB (g/dl)</b>	12.92±1.82	14.11±1.60	<0.01
<b>PLT (10e3/uL)</b>	301.35±119.53	304.30±69.58	A.D
<b>NLO</b>	1.90±1.26	2.43±1.28	0.012

HT hasta ve kontrol grubunda erkek hastalar çıkarılarak bakılan NLO, yağ oranı, yağsız kütle, iç yağlanma her iki grup arasında anlamlı fark saptandı ( sırasıyla  $p:0.025$ ,  $p:0.002$ ,  $p:0.002$ ,  $p:0.006$ ).

**Tablo-7:** Kontrol ve Hashimato Grubu Kadın Hastalarının NLO, Yağ Oranı, Yağsız Kütle İç Yağlanma Değerlerinin Karşılaştırılması

	<b>HASHİMATO</b>	<b>KONTROL</b>	<b>P DEĞERİ</b>
<b>NLO</b>	1.95±1.37	2.52±1.40	0.025
<b>YAĞ ORANI(%)</b>	34.95±9.30	28.04±8.71	0.002
<b>YAĞSIZ KÜTLE(%)</b>	65.06±9.31	71.95±8.71	0.002
<b>İÇ YAĞLANMA(%)</b>	6.25±3.24	3.78±3.98	0.006

Hashimato tiroiditine bağlı hipotroidik hastalarda ve kontrol grubunda vücut yağ oranı ile NLO, yağsız kütle ve VKİ arasında korelasyon analizi yapılarak karşılaştırıldı. Grupların vücut yağ oranı ile NLO arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Yağ oranı ile yağsız kütle arasında negatif yönde bir ilişki mevcuttur (hashimato  $r = -1.000$ ,  $p = 0.000$ , kontrol  $r = -1.000$ ,  $p = 0.000$ ). Yağ oranı ile VKİ arasında tablo 5 ve 6 da gösterildiği gibi hashimato grubunda pozitif yönde korelasyon saptanırken kontrol grubunda anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Ayrıca çalışmamızdaki iki grup arasında NLO değeri ile yağsız kütle, TSH, VKİ, iç yağlanma, sıvı oranı ve yaş parametreleri arasında korelasyon analizi yapıldı ve her iki grupta da NLO ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 7,8).

**Tablo-8:** Hashimato Grubunda Yağ Oranı ile NLO, Yağsız Kütle ve VKİ Parametrelerinin Korelasyon Analizi

	<b>Yağsız kütle</b>		<b>NLO</b>		<b>VKİ</b>	
	r	p	r	p	r	p
<b>Yağ oranı</b>	-1.000	0.001	0.209	A.D	0.846	0.001

r=Pearson korelasyon katsayısı

**Tablo-9:** Kontrol Grubunda Yağ Oranı ile NLO, Yağsız Kütle ve VKİ Parametrelerinin Korelasyon Analizi

	Yağsız kütle		NLO		VKİ	
	r	p	r	p	r	p
<b>Yağ oranı</b>	-1.000	0.001	0.155	A.D	0.447	0.015

r=Pearson korelasyon katsayısı

**Tablo-10:** Hashimato Grubunda NLO ile Yağsız Kütle, TSH, VKİ, İç Yağlanma, Sıvı Oranı ve Yaş Parametrelerinin Korelasyon Analizi

	Yağsız kütle		TSH		VKİ		İç yağlanma		Sıvı oranı		yaş	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>NLO</b>	-											
	0.222	A.D	0.114	A.D	0.312	A.D	0.312	A.D	0.222	A.D	0.222	A.D

r=Pearson korelasyon katsayısı

**Tablo-11:** Kontrol Grubunda NLO ile Yağsız Kütle, TSH, VKİ, İç Yağlanma, Sıvı Oranı ve Yaş Parametrelerinin Korelasyon Analizi

	Yağsız kütle		TSH		VKİ		İç yağlanma		Sıvı oranı		yaş	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>NLO</b>	-											
	0.155	A.D	0.136	A.D	0.118	A.D	0.118	A.D	0.155	A.D	0.155	A.D

r=Pearson korelasyon katsayısı

Ayrıca HT hasta ve kontrol grubunda erkek hastalar çıkarılarak NLO ile yağ oranı, yağsız kütle, iç yağlanma arasında korelasyon analizi yapıldı, fakat tablo 9 ve 10 da gösterildiği gibi her anlamlı fark saptandı

**Tablo-12:** Hashimoto Kadın Hasta Grubunda NLO ile Yağ Oranı, İç Yağlanma, Yağsız Kütle Parametrelerinin Korelasyon Analizi

	Yağ oranı		Yağsız kütle		İç yağlanma	
	r	p	r	p	r	p
<b>NLO</b>	0.224	A.D	-0.263	A.D	0.242	A.D

r=Pearson korelasyon katsayısı

**Tablo-13:** Kontrol Kadın Hasta Grubunda NLO ile Yağ Oranı, İç Yağlanma, Yağsız Kütle Parametrelerinin Korelasyon Analizi

	Yağ oranı		Yağsız kütle		İç yağlanma	
	r	p	r	p	r	p
<b>NLO</b>	0.052	A.D	-0.052	A.D	-0.063	A.D

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Hashimoto hastalığına bağlı hipotiroidik hastalarda nötrofil lenfosit oranı ve vücut yağ oranının karşılaştırılması amaçlandı.

Hashimoto tiroiditi (HT) ilk kez 1912 yılında tanımlanmış ve tiroiditlerin en yaygın şeklidir (131-132). Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür ve hipotiroidizm, ötiroidizm veya bazen hipertiroidizm ile ilişkili olabilen otoimmün bir hastalıktır. Bununla birlikte, vakaların çoğu hipotiroidi ile kendini gösterir. Tiroid dokusuna yönelik en önemli antikor tiroid peroksidazdır (25,133).

Sıklıkla 30-50 yaşlar arasında kadınlarda görülmekte ve ailevi özellik göstermektedir. Çalışmamızda da Hashimoto tiroiditli olguların yaş ortalaması  $35.96 \pm 10.31$  bulunmuş olup genel olarak yaşlaşık 30-50 yaş aralığında yer aldığı görülmüştür. Çalışmaya alınan Hashimoto tiroiditli olguların yaş ortalaması önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir (134). Ayrıca çalışmaya alınan Hashimoto tiroiditli olgular ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

Olguların %95'i kadın olup, erkeklere göre 8-10 kat daha sık gözlenmektedir (47-49). Bizim çalışmamızdaki Hashimoto tiroiditinden şüphelenilen olguların %82.7'si benzer şekilde kadınlardan oluşmaktaydı. Elde edilen bu sonuç daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermekte olup Hashimoto tiroiditinin kadın bireylerde daha sık görüldüğünü destekler niteliktedir (135). Cinsiyet ve yaş dağılımı, literatür ile uyumludur. Genellikle başlangıçta guatr ile birlikte ötiroidizm veya hipotiroidizm vardır. Bu nedenle çoğu olgu semptomsuz olabilir ve tanitesadüfen konabilir. Başlangıçta ötiroid olan vakalar genellikle guatrın yarattığı sorunlar nedeniyle tetkik sırasında teşhis edilirken, olguların %20'si başlangıçtaki hipotiroidi bulguları ile dikkati çeker. Hashimoto tiroiditi tespit edilen vakaların %80'inde tanı anında FT4, FT3ve TSH düzeyleri normal bulunmaktadır. Çalışmamızda ise hipotroidi fazındaki hashimato tiroiditli hastalar dahil edildi.

Serum anti-TPO ve anti-TG düzeylerinin ölçümü Hashimoto hastalığında tanı amacıyla kullanılmasının yanında post-partum tiroidit ve subklinik hipotiroidide öngördürücü olması, bazı

ilaçların tiroid disfonksiyonuna neden olabileceğinin habercisi olması, IVF cevapsızlığı için risk faktörü olması gibi nedenlerle de kullanılmaktadır. Antitiroid antikor pozitifliğinin tanı amaçlı kullanıldığı Hashimoto hastalığı için CD8+ T hücreleri, sitokinler ve antitiroid antikorların aracılık ettiği sitotoksititeyi de içeren çeşitli otoimmün mekanizmalar öne sürülmektedir. Genetik yatkınlık ve iyot alımının artması gibi çevresel faktörler ise anti-TPO ve anti-TG pozitifliği için önemli risk faktörleridir (136). Anti-TPO'nun Hashimoto tiroiditi tanısındaki önemine rağmen prognostik değeri için kesin bilgi mevcut değildir. Ancak yüksek titrede pozitiflik saptanan hastalarda, hipotiroidizm insidansının daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (124).

Lastrzebska-Bohaterewicz E ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Hashimoto tiroiditi tanısı alan 109 hastada bakılan tiroglobulin antikorları % 85.53 oranında pozitif iken tiroperoksidaz antikorları ise % 78.89 oranında pozitif saptanmıştır. Hashimoto tiroiditi olan hastaların % 1.83'ünde her iki otoantikorun da negatif olduğu bildirilmiştir. Graves hastalığı olan 79 hastanın anti-Tg ve anti-TPO açısından pozitiflik oranları sırası ile % 62 ve % 91.13 olarak bulunmuştur (137). Çalışmanın sonuçları yorumlandığında ise Hashimoto tiroiditli hastaların %86'sında Anti-TPO pozitif olarak bulunmuş olup literatürdeki çoğu çalışma ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Hashimoto tiroiditinde tiroid dokusu boyutunda artış sık gözlenmektedir ve literatürde hastaların en sık başvuru yakınmasının boyunda şişlik olduğu belirtilmiştir (138-140). Bizim çalışmamızda da en sık başvuru yakınması boyunda şişlik olup(%55.7) literatür ile uyumludur, sonra en sık başvuru belirtileri, güçsüzlük (%40), kilo artışı (%30), soğuğa dayanıksızlık (%13.8) ve saçta kuruluk (%12.5) olarak saptandı. Literatürde de boyunda şişlik yakınmasından sonra en sık gözlenen belirtiler sinirlilik, kilo artışı, iştahsızlık, dermatolojik sorunlar ve saç dökülmesi olarak bulunmuştur.

Langer ve arkadaşları Hashimoto tiroiditi alanlarının sonografide düzensiz sınırlı, hiperekoik ve periferik halo içermeyen nodüller olarak bulmuşlardır. Diğer bazı araştırmacılar ise fokal tiroidit tanısı alan tiroid nodüllerini sonografide hipoekoik ve düzensiz sınırlı olarak tanımlamışlardır. Fakat görünümünün tiroid lenfoması ve papiller karsinomdan ayırt edilemeyeceğini belirtmişlerdir (141). Benzer şekilde çalışmamızdaki Hashimoto tiroiditlerinin büyük bir kısmı hipoekoik (%90) ve halo içermeyen düzensiz sınırlı görüntüdeydi (% 90). Hipoekoik ekopattern çoğunlukla fibrosis ile birlikte saptandı.



Espinasse ve ark.,Gutekunst ve ark., HT olan hastalarda diffüz azalmış ekojenite saptanan anormal tiroid ultrason bulgusunu ilk kez tanımlamışlardır (142,143). Marcocci ve ark.,guatr saptanan 238 hastanın %18'inde görüntülemeye tiroid bezinde hipoekojenite bulmuşlardır (144). Ayrıca saptanan hipoekojenitenin derecesi dolaşımdaki tiroid otoantikör seviyeleri ile belirgin olarak korele olduğunu göstermişlerdir. Normal tiroid ekojenitesine sahip 194 olguda tiroid fonksiyon testleri normalken, tiroitte azalmış ekojeniteye sahip 44 olgunun %64'ünde hipotiroidizm bulunduğunu tespit etmişlerdir. Hayashi ve ark.,ötiroidik ve hipotiroidik HT'li hasta grubunda (n=53) tiroid bezi ekojenitesini komşu kas gruplarına göre değerlendirmişlerdir ve bu 53 hastanın 25'inde (%47) tiroid bezinde azalmış ekojeniteyi tespit etmişlerdir (145). Çalışmamız da Hashimoto tiroiditli hastaların 22 sine USG yapılmış ve hastaların 19 (%90) unda tiroid eko şiddeti azalmış, 10 (%45) unda ince fibröz bantlar saptanmış ve 12 (%54) sinde grade II patern vaskülarite artışı saptanmıştır.

HT'de tiroid fonksiyonlarında azalma tiroid glandında yıkıma bağlı gerçekleşmektedir. Bu süreçte azalan tiroid fonksiyonuna bağlı kilo artışı görülmektedir. Özellikle azalan iştaha rağmen kilo alımı, bazal metabolizma hızında azalma ve miksödematöz dokulardaki sıvı artışı sorumlu tutulmaktadır (146). Çalışmamızın sonuçlarına göre, kontrol grubuna kıyasla HT hastalarındaki VKİ arasında anlamlı fark saptanmadı.

Bastenie ve arkadaşlarının bildirdiğine göre tiroid otoimmünitesi ile hiperlipidemi arasındaki ilişki tiroid fonksiyonlarından bağımsızdır ve koroner kalp hastalığı için bir risk faktörüdür (146-148). Hafif tiroid hormon eksikliği olan hastalarla ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilgili bilgiler tam net değildir (149,150). McDermott ve arkadaşları, belirgin hipotiroidi ve subklinik hipotiroidide kan basıncı ve trigliserid düzeylerinde artış ile HDL kolesterol düzeyinde azalma olduğunu göstermişlerdir (151). Başka bir çalışmada ise subklinik hipotiroidisi olan hastalarla sağlıklı kişilerde serum kolesterol seviyeleri arasında fark saptanmamıştır (148). Whickham survey takibinde ise araştırmacılar artmış serum TSH'sı ile iskemik kalp hastalığı risk artışı veya dislipidemi arasında bir ilişki bulamamışlardır (152).

Belirgin hipotiroidi serum kolestrol seviyelerini artırmaktadır (152-157). Yapılan bazı çalışmalar hipotiroidi hastalarında serum kolesterol düzeyinin sağlıklı kişilerden yüksek olduğu

gösterilmiştir (158-162). Sadece iki çalışmada hipotiroidi ile iskemik kalp hastalığı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (163,164). Bunlardan biri Rotherdam'ın geniş epidemiyolojik bir çalışmasıdır ve bu çalışmada yaşlı kadınlarda hipotiroidinin prevelans artışının miyokard infarktüsü ve Aortik ateroskleroza sebep olduğunu göstermiştir (165). Diğeri ise Park ve Q'neill'in koroner anjiyografi kullanarak hipotiroidili hastalarda tiroid hormon replasman tedavisi ile iskemik kalp hastalığının anjiyografik prekrasyonu gösterilmiştir (166). Çalışmamızda bakılabildiği kadarıyla kolesterol değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır.

Seppel ve arkadaşları hipotiroidili hastalarda ötiroidik hastalara göre total yağ kütlesi yüzdesi ve total vücut su miktarında artış olduğunu bildirmişlerdir (167). Sartorio ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hipotiroidik hastalarda bioempedans ölçümlerle yapılan vücut analizinin antropometrik ölçümlerden daha değerli olduğunu bulmuşlardır. Çünkü bu ölçümler yağsız doku ile doğrudan ilişkili olabileceğini savunmuşlardır (168). Hasta ve kontrol grubunda vücut yağ oranı, yağsız kütle, su oranı ve bazal metabolizma hızına bakıldı. Su oranı hashimoto hastaları grubumuzda kadınlarda ortalama %45.73 erkeklerde %64.88, kontrol grubunda ise kadınlarda ortalama %46.64, erkeklerde ise %58.09 saptandı. Bu duruma göre çalışmamızdaki hasta grubunun yağ oranları çok yüksek, su oranları az, kontrol grubunun ise yağ oranı 20-29 ve 40-49 yaş arasında normal 30-39 yaş arasında ise yüksek su oranı ise az dağılım göstermektedir. Sağlıklı grup ve hasta grup yağ oranı ve su oranı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Binay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Hashimoto tiroiditi tanısı alan hastaların % 30- 40'ında bozulmuş eritropoeze bağlı anemi görülebilmektedir. Genellikle makrositer anemi olmakla beraber hipokromik ya da normokromik anemi ile karşılaşılmaktadır. Bu makrositik anemi ise eşlik eden B12 ve folat eksikliğine de bağlı olabileceği düşünülmektedir (55). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde HT li hastalarda hemogloblin düzeyi kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptandı.

Nötrofil lenfosit oranı subklinik inflamasyonu göstermektedir ve önemi son yıllarda giderek artan basit, ucuz ve kolay elde edilebilen bir belirteçdir. Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan, bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (169-170). NLO oranı akut ve kronik inflamasyon ile ilgili birçok hastalıkta arttığı literatürler incelendiğinde

gözlendirilmektedir. Bunların içinde tümöral olgular ilk sırayı almakla birlikte, iskemik inme, akut myokard enfarktüsü, aterosklerotik hastalıklar, akut pankreatit gibi birçok farklı hastalık grubunda inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabilceğini gösteren yayınlar mevcuttur (171-174). İnflamasyonun akut döneminde lenfosit düzeyinde minimal bir artış gözlenmektedir. Ancak ilk 24 saat içinde lenfopeni tablosu ortaya çıkar. Kontrol altına alınamamış inflamasyon, lenfosit dağılımında değışikliğıe yol açarak apoptozis kaskadını uyarıp lenfopeniyi derinleştirir (175). Sonuç olarak, inflamasyonda erken dönemde nötrofil düzeyi artarken rölatif bir lenfopeni tablosu görülmektedir. Bu durum inflamasyon derinleştikçe artış göstermektedir (127).

Lökosit sayısı ve alt tiplerinin oranları kardiyovasküler hastalıklarda inflamasyonun bir belirteci olduğu öne sürülmektedir. Buna paralel olarak akut koroner sendromlarda, kalp yetmezliğinde, stabil angina pektoriste prognozun bağımsız bir belirteci olduğu savunulmuştur (176,177).Nötrofil lenfosit oranının prognostik faktör olarak kullanıldığı bir diğeri hasta grubu akut iskemik inme nedeni ile izlenen hastalardır. Nötrofil sayısında ve NLR'de artış, özellikle büyük damar hastalığı alt tipi ve inme şiddeti için iyi bir gösterge olarak kabul görmüştür (178). Bununla birlikte diyabetik hastalarda glikasyon son ürünleri lökositlerin aktive olmasına katkı sağlar ve aktive olmuş lökositler, nötrofiller ve salınmış sitokinler aracılığı ile serbest oksijen radikalleri salınımına yol açarak endotel hasarına yol açar. Tip 2 diyabetik hastalarda özellikle IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler artmıştır (179). Reaktif oksijen radikalleri üzerinden aterosklerozisi tetikler, endotelial disfonksiyon ve plak rüptürüne yol açar. Diyabet ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkları olan insanlarda daha yüksek NLO düzeyleri olup, NLO kontrolsüz nötrofil aktivasyonu ve azalmış düzenleyici T hücre aktivitesi ile sistemik inflamasyonda belirleyici bir rol almaktadır (180).

Güneş ve ark yaptıkları bir çalışmada hipotroidi hastalığında subklinik bir inflamasyon oluştuğunu ama NLO oranında gruplar arasında anlamlı değışiklik olmadığını bulmuşlardır (181). Acay ve arkadaşları HT'li hastalarda sistemik inflamasyonu belirlemede NLO'nun önemini araştırdıkları bir çalışmada, CRP düzeyi ile HT hastalar arasında ilişki saptarken, NLO ile anlamlı bir ilişki saptamamışlar ( 181). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda NLO daha yüksek bulundu. HT hasta grubunda NLO nun düşük olmasının sebebi hastalığın akut döneminde lenfosit sayısının artışından kaynaklanabilir. Literatürde bu durumu gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Literatürde hashimato hastalarında NLO ile vücut yağ oranını karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda yaptığımız ölçümler sonucunda vücut yağ oranı ile NLO arasında bağlantı saptanmadı.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği ve Endokrinoloji polikliniğine Ekim 2016 ve Nisan 2017 tarihleri arasında başvuran 29 Hashimoto Tiroiditi tanısı almış, klinik ve laboratuvar bulgularıyla hipotroidik olan hastalar ve 29 sağlıklı kontrol grubundan oluşturuldu.
2. Hasta grubunun yaşları 18 ile 55 arasında değişmekte olup genel yaş ortalaması 35.9 (yıl) olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunun ise yaşları 20 ile 59 arasında değişmekte olup genel yaş ortalaması 29.7 (yıl) olarak belirlenmiştir.
3. Hastaların 24 ü kadın 5 i erkek, kontrol grubunun ise 23 ü kadın 6 sı erkek popülasyondan oluşmaktadır.
4. Hashimoto tiroiditi tanısı almış olan olguların demografik özelliklerinden yaş ve cinsiyet, kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve Hashimoto tiroiditin daha genç yaşta ve daha çok kadınlarda görüldüğü belirlenmiştir. Bu açıdan bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.
5. Hashimoto tiroiditli hastaların %86 sında Anti-TPO pozitif olarak bulunmuş olup literatürdeki çoğu çalışma ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir.
6. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastaların en sık başvuru yakınması boyunda şişlik olup, olguların fizik bakıda %55.7'ünde guatr saptanmıştır. Daha sonra sırasıyla güçsüzlük (%40), kilo alımı (%30), soğuğa dayanıksızlık (%13,8) ve saçta kuruluk (%12,5) görülmüştür.
7. Hashimoto tiroiditli hastaların 22 sine USG yapılmış ve hastaların 19 (%90) unda tiroid eko şiddeti azalmış, 10 (%45) unda ince fibröz bantlar saptanmış ve 12 (%54) sinde grade II patern vaskülarite artışı saptandığından literatürdeki çoğu çalışma ile uyumlu bulunmuştur.
8. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubunun boy ve kilo açısından benzer kişiler dahil edildiğinden kontrol grubuna kıyasla HT hastalarındaki VKİ arasında anlamlı fark saptanmadı.
9. Hasta ve kontrol grubunda bakılabildiği kadarıyla kolestrol değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda belirgin hipotiroidi de kolesterol değerleri artmaktadır. Bizim çalışmamızdaki bu sonuç çalışmaya alınan her kişiden kolesterol bakılmadığından olabilir.

- 10.** Vücut yağ oranı bakılan hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hashimato tiroiditinde ki vücut yağ oranı literatürle uyumlu fakat su oranı literatürdeki çalışmalardan farklı bulundu.
- 11.** NLO hashimato tiroidikli kişilerde ortalama 1.90 bulunurken, kontrol grubunda 2.93 bulundu. NLO hashimato tiroiditli grupta kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Yapılan çalışmalarda hashimato tiroiditi ile NLO arasında anlamlı fark saptanmamış.
- 12.** Hashimato tiroiditli hastalar ve kontrol grubunda vücut yağ oranı ile NLO arasında anlamlı fark saptanmadı. Fakat HT li hastalarda vücut yağ oranı yaş arttıkça azalmakta, VKİ arttıkça ise vücut yağ oranı artmaktadır. Kontrol grubunda ise vücut yağ oranı sadece yaş arttıkça azalmaktadır.

Sonuç olarak Hashimoto hastalığına bağlı hipotiroidik hastalarda nötrofil lenfosit oranı ve vücut yağ oranının karşılaştırmayı amaçladığımız bu çalışmada, NLO ile vücut yağ oranı arasında anlamlı fark saptanmamış fakat NLO hashimato tiroiditli grupta kontrol grubundan anlamlı derecede düşük saptanmıştır. NLO nun olgu grubunda düşük çıkmış olması ve literatürde çalışmamı destekleyen herhangi bir çalışmanın olmaması bize bu konuda daha fazla hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ayrıca NLO değerinin HT li hastalarda düşük olması hastalığın kronik fazında olanlar üzerinde çalışma yapılması gerektiğini göstermektedir.

Çalışma sınırlı sayıda olgu üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmanın daha geniş gruplar üzerinde değerlendirilmesi uygun olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Mazokopakis EE, Anastasios AT, et al. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma. A retrospective study. *Hormones*. 2010; 9(4): 312-7.
2. Dongbin A, Heo SJ, et al. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer. *Acta Oncologica*. 2011; 50: 1228-34.
3. Kyle LH, Ball MF, Doolan PD. Effect of Thyroid Hormone on Body Composition in Myxedema nad Obesity. *N Engl J Med*. 1966; 275:12-7.
4. Endokrinolojide Diyalog Derneđi, *Endokrinolojide Diyalog* 2014; 11(1): 55-60.
5. Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi - *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 29 2012; 273-5.
6. Cernea CR, Ferraz AR, Nishio S, et al. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. *Head Neck* 1992; 14:380-1.
7. Hagag P, Stauss S, Weiss M. Role of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in evaluation of non-palpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8:989-95
8. Dos Santos Silva I, Swerdlow AJ. Thyroid cancer epidemiology in England and Wales: time trends and geographical distribution. *Br J Cancer* 1993;67:330-40.
9. Pettersson B, Adami HO, Wilander E, Coleman MP. Trends in thyroid cancer incidence in Sweden, 1958-1981, by hystopathologic type. *Int J Cancer* 1991;48:28-33.
10. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295:2164-7.
11. Yetkin E. İöz G Tiroidin anatomisi, histolojisi ve benign tiroid patolojilerinde cerrahi tedavi. Hatemi H, Kabalak T, Erdoğan G. *Klinik tiroid* 2001;437-8.
12. Kabalak T, *Tiroid El Kitabı. Tiroid bezi anatomisi ve embriyolojisi*, Güven Bilimsel 2009; 1: 1-12.
13. Delange F, Heidemann P, Bourdoux P. et al. Variations Of İodine Nutrition And Thyroid Function During The Neonatal Period İn Europe. *Biol Neonate. Regional* 1986; 49 (6): 322-54.
14. Ede B. *Tiroit Cerrahisinde Tiroit Hormonlarının Peroperatif Değişimleri*, Uzmanlık Tezi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2006: 74-5.
15. Gökhan N. ve Çavuşoğlu H. *Tiroit Bezi ve Metabolik Hormonlar*. In: *Tıbbi Fizyoloji* 3, Gökhan N. ve Çavuşoğlu H (Edt), Nobel tıp kitapevi, İstanbul, 1989: 1293-309.

16. Kaynarođlu ZV. Tiroit Fizyolojisi Ve Fonksiyon Testleri, In: Temel Cerrahi. 2, Sayek İ. (Edt), Güneş Kitapevi, Ankara, 1996: 1523-4.
17. Kurtođlu S. İyot Eksikliği Sorununun Değerlendirilmesi ve Çözüm Yolları. Türk Pediatri Arşivi 1997; 32: 4-5.
18. Guyton AC. Bölüm 76, In: Textbook of Medical Physiology 11, Çavuşoğlu H, Yeđer B. (Edt), Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2007: 931-43.
19. Tezelman ST. ve Siperstein AE. Signal Transduction In: Thyroid Neoplasms, In: Textbook of Endocrine Surgery, Clark OH, Duh QY. (Edt), WB Saunders Company, Philadelphia, 1997: 214-27.
20. Kayaalp SO. ve Gürlek A. Tiroid İlaçları: Tiroid Hormonları, Antitiroid İlaçlar, Tirotropin ve Tirotropin Salıverici Hormon In: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 10, Hacettepe TAŞ Basımevi, Ankara, 2002: 1108-25.
21. Akçakaya A, Koç B, Ferhatoglu F. Tiroid Anatomisi ve Cerrahi Yaklaşım. Okmeydanı Tıp Dergisi 2012; 28(1): 1-9.
22. Clinical Practice Guideline. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab 2007;92 (8 Suppl):1-2.
23. Bahn SR, Burch BH, Cooper SD, Garber RJ, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall R, Montori MV, Rivkees AS, Ross JA and Stan MN. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid 2011;21:1169-70.
24. Lazarus JH. Silent thyroiditis and subacute thyroiditis. In: The thyroid: A fundamental and clinical text, 7th, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 1996; 577-8.
25. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med 2003; 348:2646-7.
26. Kon YC, DeGroot LJ. Painful Hashimoto's thyroiditis as an indication for thyroidectomy: clinical characteristics and outcome in seven patients. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:2667-8.
27. Paes JE, Burman KD, Cohen J, et al. Acute bacterial suppurative thyroiditis: a clinical review and expert opinion. Thyroid 2010; 20:247-8.
28. McLaughlin SA, Smith SL, Meek SE. Acute suppurative thyroiditis caused by Pasteurella multocida and associated with thyrotoxicosis. Thyroid 2006; 16:307-8.



29. McAninch EA, Xu C, Lagari VS, Kim BW. Coccidiomycosis thyroiditis in an immunocompromised host post-transplant: case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1537-8.
30. Raman L, Murray J, Banka R. Primary tuberculosis of the thyroid gland: an unexpected cause of thyrotoxicosis. *BMJ Case Rep* 2012; 2(10): 839-840.
31. Guttler R, Singer PA, Axline SG, et al. Pneumocystis carinii thyroiditis. Report of three cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 1993; 153:393-4.
32. Kobayashi A, Kuma K, Matsuzuka F, et al. Thyrotoxicosis after needle aspiration of thyroid cyst. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:21-2.
33. Leckie RG, Buckner AB, Bornemann M. Seat belt-related thyroiditis documented with thyroid Tc-99m pertechnetate scans. *Clin Nucl Med* 1992; 17:859-60.
34. Stang MT, Yim JH, Challinor SM, et al. Hyperthyroidism after parathyroid exploration. *Surgery* 2005; 138:1058-9.
35. Mai VQ, Glistler BC, Clyde PW, Shakir KM. Palpation thyroiditis causing new-onset atrial fibrillation. *Thyroid* 2008; 18:571-2.
36. Espiritu RP, Dean DS. Parathyroidectomy-induced thyroiditis. *Endocr Pract* 2010; 16:656-7.
37. Schwartzentruber DJ, White DE, Zweig MH, et al. Thyroid dysfunction associated with immunotherapy for patients with cancer. *Cancer* 1991; 68:2384-5.
38. Vialettes B, Guillerand MA, Viens P, et al. Incidence rate and risk factors for thyroid dysfunction during recombinant interleukin-2 therapy in advanced malignancies. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 129:31-2.
39. Miller KK, Daniels GH. Association between lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55:501-2.
40. Mannavola D, Coco P, Vannucchi G, et al. A novel tyrosine-kinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3531-2.
41. Heufelder AE, Goellner JR, Bahn RS, et al. Tissue eosinophilia and eosinophil degranulation in Riedel's invasive fibrous thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:977-8.
42. Thyroid: the relationship between histological classification and clinical behaviour. *Br J* 1976; *Surg* 63: 173-81.

43. Jacobson DL, Gange SJ, Rose N, Graham NMH. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84: 223–43.
44. Weetman AP. The Autoimmune Diseases. Rose NR, Mackay IR (Editors). San Diego:Academic 1998:405–30.
45. Davies TF, Amino N A new classification for human autoimmune thyroid disease *Thyroid* 1993; 3:331-3.
46. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM: The incidence of throid disorders in community: a twety year follow up of the Whickham Survery. *Clin Endocrinol* 1995;43: 55-68.
47. Kolođlu S, Erdoğan G. Endokrinoloji Temel ve Klinik, Kronik tiroiditler, Nobel Tıp Kitabevi 2005; 4: 270-1.
48. Amino N. Tada H. Autoimmune Thyroid Disease / Thyroiditis. In *Endocrinology* Edited by Degroot LJ. WB Saunders Co., 1995; 726-41.
49. S.A. Ivarsson, U.B. Ericsson, K.O. Nilsson, J. Gustafsson, L. Hagenas, A. Hager, C. Moell, T. Tuvemo, O. Westphal, K. Albertsson-Wikland, et al., Thyroid autoantibodies, Turner's syndrome and growth hormone therapy, *Acta Paediatr.* 1995; 84: 63–5.
50. Özata M, Tiroit Hastalıklarına Güncel Yaklaşım. *Tiroiditler*, Epsilon yayıncılık 2005; 9: 213-41.
51. Binay Ç, Şimşek E, Çocuk ve Adolesanlarda Hashimoto Tiroiditi, *Osmangazi Tıp Dergisi/Osmangazi Journal of Medicine*, Mayıs/May, 2016;38(2): 1-8.
52. Gönç EN, Kandemir N. (2014). *Guatr. Çocuk Endokrinolojisi*, İstanbul: Nobel Tıp
53. Cappa M, Bizzarri C, Crea F. Autoimmune thyroid diseases in children. *J Thyroid Res*, 2011; 675703-4.
54. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*, 2014; 13 (4-5): 391-7.
55. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*, 2014; 170 (6): 241- 52.
56. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res*, 2015; 979167-8.
57. Teng X, Shan Z, Chen Y, Lai Y, Yu J, Shan L, Bai X, Li Y, Li N, Li Z, Wang S, Xing Q, Xue H, Zhu L, Hou X, Fan C, Teng W. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on

two Chinese communities with different iodine intake levels. *Eur J Endocrinol*, 2011; 164 (6): 943-50.

58. Weetman AP. The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after hashimoto. *Eur Thyroid J*, 2013; 1(4): 243-50.
59. Marinkovic T, Garin A, Yokota Y, Fu YX, Ruddle NH, Furtado GC, Lira SA. Interaction of mature CD3+CD4+ T cells with dendritic cells triggers the development of tertiary lymphoid structures in the thyroid. *J Clin Invest*, 2006; 116(10): 2622-32.
60. Chiovato L, Bassi P, Santini F, Mammoli C, Lapi P, Carayon P, Pinchera A. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 77: 1700-5.
61. Kraiem Z, Baron E, Kahana L, Sadeh O, Sheinfeld M. Changes in stimulating and blocking TSH receptor antibodies in a patient undergoing three cycles of transition from hypo to hyperthyroidism and back to hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1992; 36 (2): 211-4.
62. Glick AB, Wodzinski A, Fu P, Levine AD, Wald DN. Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 2013; 23 (7): 871-8.
63. McLachlan SM, Feldt-Rasmussen U, Young ET, Middleton SL, Dlichert-Toft M, Siersboek-Nielsen K, Date J, Carr D, Clark F, Rees Smith B. IgG subclass distribution of thyroid autoantibodies: a 'fingerprint' of an individual's response to thyroglobulin and thyroid microsomal antigen. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1987; 26 (3): 335-46.
64. T. Korn, E. Bettelli, M. Oukka, and V. K. Kuchroo. IL-17 and Th17 cells. *Annual Review of Immunology*, 2009; 27: 485–517.
65. Giordano C, Stassi G, De Maria R, et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science* 1997; 275:960-1.
66. Stassi G, Di Liberto D, Todaro M, et al. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nat Immunol* 2000; 1:483-4.
67. Davies TF. A new role for methimazole in autoimmune thyroid disease: inducing T cell apoptosis. *Thyroid* 2000; 10:525-6.
68. Villanueva, R., et al., Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 2003. 13(8): 761-4.

69. Brix, T.H., K.O. Kyvik, and L. Hegedus, A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85(2): 536-9.
70. Hammerstad SS, Jahnsen FL, Tauriainen S, Hyoty H, Paulsen T, Norheim I & Dahl Jorgensen K Inflammation and increased myxovirus resistance protein A expression in thyroid tissue in the early stages of Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2013; 23: 334–41.
71. Mori K, Nakagawa Y & Ozaki H. Does the gut microbiota trigger Hashimoto's thyroiditis? *Discovery Medicine* 2012; 14: 321–26.
72. Biedermann L, Zeitz J, Mwinyi J, Sutter-Minder E, Rehman A, Ott SJ, Steurer-Stey C, Frei A, Frei P, Scharl Met al. Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PLoS ONE* 2013; 8: 59260-1.
73. Falgarone G, Heshmati HM, Cohen R & Reach G. Role of emotional stress in the pathophysiology of Graves. *European Journal of Endocrinology* 2013; 168:13–8.
74. Effraimidis G, Tijssen JG, Brosschot JF & Wiersinga WM. Involvement of stress in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a prospective study. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 1191–8.
75. Gause WC, Marsh JA. Effect of testosterone treatments for varying periods on autoimmune development and on specific infiltrating leukocyte populations in the thyroid gland of obese strain chickens. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 39:464-5.
76. Brix TH, Knudsen GP, Kristiansen M, et al. High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5949-50.
77. Yin X, Latif R, Tomer Y, Davies TF. Thyroid epigenetics: X chromosome inactivation in patients with autoimmune thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1110:193-4.
78. Ban Y, Tozaki T, Tobe T, et al. The regulatory T cell gene FOXP3 and genetic susceptibility to thyroid autoimmunity: an association analysis in Caucasian and Japanese cohorts. *J Autoimmun* 2007; 28:201-2.
79. Davies, T.F., The thyroid immunology of the postpartum period. *Thyroid*, 1999; 9(7): 675-84.
80. Othman, S., et al., A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1990; 32(5): 559-64.

81. Agate, L., et al., Thyroid autoantibodies and thyroid function in subjects exposed to Chernobyl fallout during childhood: evidence for a transient radiation-induced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in thyroid autoimmune disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93(7): 2729-36.
82. Volzke, H., et al., Occupational exposure to ionizing radiation is associated with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90(8): 4587-92.
83. Ando, T. and T.F. Davies, Clinical Review 160: Postpartum autoimmune thyroid disease: the potential role of fetal microchimerism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88(7): 2965-71.
84. Imaizumi, M., et al., Intrathyroidal fetal microchimerism in pregnancy and postpartum. *Endocrinology*, 2002; 143(1): 247-53.
85. Kakudo, K., et al., Diagnosis of Hashimoto's thyroiditis and IgG4-related sclerosing disease. *Pathol Int*, 2011; 61(4): 175-83.
86. Tomer Y & Menconi F. Interferon induced thyroiditis. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009 23 703–12.
87. Akeno N, Smith EP, Stefan M, Huber AK, Zhang W, Keddache M & Tomer Y. IFN- $\alpha$  mediates the development of autoimmunity by both direct tissue toxicity and through immune cell recruitment mechanisms. *Journal of Immunology* 2011; 186: 4693–706.
88. Weetman AP. Immune reconstitution syndrome and the thyroid. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009; 23: 693–702.
89. Amino N, Hagen SR, Yamada N, Refetoff S. Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique: its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1976 Mar;5(2):115-25.
90. Zimmerman RS, Brennan MD, McConahey WM, Goellner JR, Gharib H. Hashimoto's thyroiditis. An uncommon cause of painful thyroid unresponsive to corticosteroid therapy. *Ann Intern Med*. 1986 Mar;104(3):355-7.
91. Matsuoka LY, Wortsman J, Carlisle KS, Kupchella CK, Dietrich JG. The acquired cutaneous mucinosis. *Arch Intern Med*. 1984 Oct;144(10):1974-80.
92. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev*. 1989 Aug;10(3):366-91.
93. Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Jun;26(6):885-902.

94. Shafer RB, Prentiss RA, Bond JH. Gastrointestinal transit in thyroid disease. *Gastroenterology*. 1984 May;86(5 Pt 1):852-5.
95. Koutras DA. Disturbances of menstruation in thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1997 Jun 17;816:280-4.
96. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, Duntas LH. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 May;50(5):655-9.
97. Notsu K, Ito Y, Furuya H, Ohguni S, Kato Y. Incidence of hyperprolactinemia in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J*. 1997 Feb;44(1):89-94.
98. Arem R, Rokey R, Kiefe C, Escalante DA. Oct Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: Effect of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1996 Oct 6(5):397-402.
99. Klein I. Thyroid Hormone and High Blood Pressure. In: Laragh JH, Brenner BM, Kaplan NM, editors. *Endocrine mechanisms in hypertension*. Vol.2 New York: Raven Press; 1989; 61-80.
100. Ridgway EC, Cooper DJ, Walker H, Rodbard D, 1981 Peripheral responses to thyroid hormone before and after L-Thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1981 Dec 53(6):1238-42.
101. Klein I, Ojamaa K. Thyroid Hormone and Blood Pressure Regulation. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension, Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2nd ed. New York: Raven Press;1995; 2247-62.
102. Klein I. Thyroid Hormone and The Cardiovascular System. *Am J Med* 1990;88:631-7.
103. Brüssel T, Matthay MA, Chernow B. Pulmonary manifestations of endocrine and metabolic disorders. *Clin Chest Med*. 1989 Dec;10(4):645-53.
104. Rosenow F, McCarthy V, Caruso AC. Sleep apnoea in endocrine diseases. *J Sleep Res*. 1998 Mar;7(1):3-11.
105. Cakir M, Samanci N, Balci N, Balci MK. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Aug;59(2):162-7.
106. Aszalós Z. Some neurologic and psychiatric complications in endocrine disorders: the thyroid gland. *Orv Hetil*. 2007 Feb 18;148(7):303-10.
107. Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy: epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs*. 2007;21(10):799-811.

- 108.**Schiess N, Pardo CA. Hashimoto's encephalopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1142:254-65.
- 109.**Choutet P, Lamisse F, Ginies G, Perrotin D, Ployet MJ, Weill D. Laryngeal edema and alveolar hypoventilation as primary manifestations of hypothyroidism. *Sem Hop.* 1980 Apr 18-25;56(15-16):782-4.
- 110.**Gupta MK. Thyrotropin receptor antibodies: advances and importance of detection techniques in thyroid diseases. *Clin Biochem.* 1992 Jun;25(3):193-9.
- 111.**Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jul;88(7):2983-92.
- 112.**Ness-Abramof R, Nabriski DA, Braverman LE, Shilo L, Weiss E, Reshef T, Shapiro MS, Shenkman L. Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *Am J Med Sci.* 2006 Sep; 332(3): 119-22.
- 113.**Buysschaert M. Coeliac disease in patients with type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disorders. *Acta Gastroenterol Belg.* 2003 Jul-Sep;66(3):237-40.
- 114.**Zettinig G, Weissel M, Flores J, Dudczak R, Vogelsang H. Dermatitis herpetiformis is associated with atrophic but not with goitrous variant of Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Clin Invest.* 2000 Jan;30(1):53-7.
- 115.**Punzi L, Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. *Joint Bone Spine.* 2004 Jul;71(4):275-83.
- 116.**Fava A, Oliverio R, Giuliano S, Parlato G, Michniewicz A, Indrieri A, Gregnuoli A, Belfiore A. Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid*, 2009; 19 (4):361-7.
- 117.**Minarikova Z, Gaspar L, Kruzliak P, Celecova Z, Oravec S. The effects of treatment on lipoprotein subfractions evaluated by polyacrylamide gel electrophoresis in patients with autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism. *Lipids Health Dis*, 2014; 13: 158-9.
- 118.**Lima MA, Santos BM, Borges MF. Quantitative analysis of C cells in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*, 1998; 8 (6): 505-9.
- 119.**Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet.* 2004 Mar 6;363(9411):793-803.
- 120.**Triggiani V, Tafaro E, Giagulli VA, Sabbà C, Resta F, Licchelli B, Guastamacchia E. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2009 Sep;9(3):277-94.

- 121.**Ursella S, Testa A, Mazzone M, Gentiloni Silveri N. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2006 Sep-Oct;10(5):269-78.
- 122.**Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec; 23(6):723-33.
- 123.**Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL and Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: Prevalance, Incidence and regression of thyroid disease in adolescents and young adults. *The American Journal of Medicine*, 1991; 91: 363-9.
- 124.**Dayan CM ve Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *New England Journal of Medicine*, 1996; 335(2): 99-107.
- 125.**Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006;55:426- 31.
- 126.**Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, et al. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long term mortality in patients with acute heart failure. *Am J Emerg Med* 2006;24:451–4.
- 127.**Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102: 653-7.
- 128.**Friedman GD, Tekawa I, Grimm RH, et al. The leucocyte count: correlates and relationship to coronary risk factors: the CARDIA study. *Int J Epidemiol* 1990;19:889–93.
- 129.**Gullu S, Emral R, Bastemir M, Parkes AB, Lazarus JH. In vivo and in vitro effects of statins on lymphocytes in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2005;153(1):41-48.
- 130.**Li W, Fan G, Chen L, et al. A new type of natural bispecific antibody with potential protective effect in Hashimoto thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014 Sep;99(9):E1602-9.
- 131.**Kini SR. Thyroiditis. In: Kini SR, editor. *Thyroid Cytopathology*. first edition. Riverwoods, Illinois: Lippincott Williams and Wilkins; 2008; 294–5.
- 132.**Hashimoto H. Zur Kenntnis der Lymphomatösen Veränderungen der Schilddrüse (Struma Lymphomatosa) *Arch Klin Chir.* 1912;97:219-20.
- 133.**LiVolsi V. *Surgical Pathology of Thyroid Major Problems in Pathology*. Vol. 22. Philadelphia: WB Saunders; 1990;



- 134.**Barbesino G. et. al. The genetics of Hashimoto disease. *Endocrinol and Metab Clinic of North Am.*2000; 29: 357-65.
- 135.**Larsen PR, Davies TF. The thyroid gland. *Williams Textbook of Endocrinology* 10th edition, WB Saunder's Company, 2003;436-69.
- 136.**Atmaca M, Vural Z, Gönenç I, Arslan M, Positivity rates of thyroid antibodies (anti-TPO and anti-TG) in patients with thyroid disorders, *Yıl: 2015 Cilt: 7 Sayı: 1 / e-ISSN: 2148-550X*
- 137.**Lastrzebska-Bohaterewicz E, Wojciechowska W, Gardas A. Place of thyroglobulin antibodies assay in laboratory diagnostic of autoimmune thyroid diseases. *Setian NS. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. J Pediatr (Rio J)* 2007; 83: 209-16.
- 138.**Ozen S, Berk O, Simsek DG, Darcan S. Clinical course of Hashimoto's thyroiditis and effects of levothyroxine therapy on the clinical course of the disease in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011; 3: 192-7.
- 139.**Szymborska M, Staroszczyk B. [Thyroiditis in children. Personal observations]. *Med Wieku Rozwoj* 2000; 4: 383- 91.
- 140.**Takashima S, Matsuzuka F, Nagareda T, et al. Thyroid nodules associated with Hashimoto thyroiditis: assessment with US. *Radiology* 1992;185:125-30.
- 141.**Espinasse P. L'échographie thyroïdienne dans les thyroïdites lymphocytaires chroniques autoimmunes. *J Radiology* 1983;64:537-44.
- 142.**Gutekunst R, Hafermann W, Mansky T, et al. Ultrasonography related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. *Acta Endocrinol* 1989;121:129- 35.
- 143.**Marcocci C, Vitti P, Cetani F, et al. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:209-13.
- 144.**Hayashi N. Sonography of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Ultrasound* 1986;14:123-6.
- 145.**Marković S, Kostić G, Igrutinović Z, Vuletić B. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Srp Arh Celok Lek.* 2008;136(5-6):262-6.
- 146.**Bastenie PA, Vanhaelst L, Golstein J, Smets P. Asymptomatic autoimmune thyroiditis and coronary heart disease. Crosssectional and prospective studies. *Lancet* 1977;2:155–8.
- 147.**Bastenie PA, Vanhaelst L, Bonnyns M, Neve P, Staquet M. Preclinical hypothyroidism: a risk factor for coronary heart disease. *Lancet* 1971;1: 203–4.

148. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et. The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community. *Thyroid* 1996; 6: 155-60.
149. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295: 1033-41.
150. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4585–4590.
151. Vierhapper H, Nardi A, Grosser P, Raber W, Gessl A. Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10: 981–4.
152. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160: 526- 34.
153. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabbucco P, Marquardt K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect of thyrotropin, prolactin and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissue. *Am J Med* 1992;92: 631-42.
154. Klein I, Ojamaa K. The cardiovascular system in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid: A Fundamental and clinical text 8 th ed* Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins;2000: 777-82.
155. Vanhaelst L, Neve P, Chailly P, Bastenie PA. Coronary-artery disease in hypothyroidism. Observations in clinical myxedema. *Lancet.* 1967;2: 800-2.
156. Steinberg AD. Myxedema and coronary artery disease\_a comparative autopsy study. *Ann Intern Med.* 1968;68: 338-44.
157. Althaus BU, Staub JJ, Ryff-De Leche A, Oberhansli A, Stahelin B (1988) LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism: Possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 28: 157-63.
158. Parry CH. Enlargement of thyroid gland in connection with enlargement or palpitation of the heart. Collection from the Unpublished Papers of the Late Caleb Hillier Parry. London: Wellcome library for the History and Understanding of medicine; 1825: 111-25.
159. Kung AW, Pang RW, Janus AD.. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol(Oxf).* 1995;43: 445-9.
160. Müller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl Med.* 1995;333: 964-9.

- 161.**Bauer DC, Ettinger B, Browner WS. Thyroid function and serum lipids in older women: a population-based study. *Am J Med.* 1998;104: 546-51.
- 162.**Tieche M, Lupi GA, Gutzwiller F, Grop PJ, Studer H, Bürgi H. Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors of coronary heart disease? *Br Heart J.* 1981;46: 202-6.
- 163.**Dean JW, Fowler PB. Exaggerated responsiveness to thyrotropin releasing hormone: a risk factor in women with coronary artery disease. *Br Med J(Clin Res Ed).* 1985;290: 1555-61.
- 164.**Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hoffman A, Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000 Feb 15;132(4): 270-8.
- 165.**Perk M, O'Neill BJ.. The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can J Cardiol.* 1997;13: 273-6.
- 166.**Seppel T, Kosel A, Schlaghecke R. Bioelectrical impedance assessment of body composition in thyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 493-8.
- 167.**Sartorio A, Ferrero S, Trecate L, Bedogni G, Thyroid function is more strongly associated with body impedance than anthropometry in healthy subjects, *J. Endocrinol. Invest.* 2002; 25: 620-3.
- 168.**Jilma, B., Blann, A., Pernerstorfer, T., Stohlawetz, P., Eichler, H. G., Vondrovec, B., Amiral, J., Richter, V., Wagner, O. F. (1999). Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia: no acute effects of aspirin. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 159: 857–63.
- 169.**Zahorec, R. (2000). Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavské lekárske listy.* 102: 5–14.
- 170.**S. Gökhan, A. Özhasenekler, H. Mansur Durgun, E. Akıl, M. Üstündag, M. Orak, Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 (5): 653-657
- 171.**Ahmet Temiz, Emine Gazi, Ömer Güngör, Ahmet Barutçu, Burak Altun, Adem Bekler, Emine Binnetoğlu, Hacer Şen, Fahri Güneş, Sabri Gazi, Platelet/lymphocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction, *Med Sci Monit,* 2014; 20: 660-5.

- 172.**Jayesh H. Prajapati, Sibasis Sahoo, Tushar Nikam, Komal H. Shah, BhumikaMaheriya, and Meena Parmar, Association of High Density Lipoprotein with Platelet to Lymphocyte and Neutrophil to Lymphocyte Ratios in Coronary Artery Disease Patients, *Journal of Lipids*, Volume, Article. 2014; 8 pages
- 173.**Aravind Suppiah & Deep Malde & Tameem Arab & Mazin Hamed & Victoria Allgar & Andrew M. Smith & Gareth Morris-Stiff, The Prognostic Value of the Neutrophil–Lymphocyte Ratio (NLR) in Acute Pancreatitis: Identification of an Optimal NLR, 2013 The Society for Surgery of the Alimentary Tract.
- 174.**Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362: 80-1.
- 175.**Cornelis PC de Jager<sup>1\*</sup>, Paul TL van Wijk<sup>2</sup>, Rejiv B Mathoera<sup>1</sup>, Jacqueline de Jongh-Leuvenink<sup>3</sup>, Tom van der Poll<sup>4</sup>, Peter C Wever<sup>2</sup>, Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit, *Critical Care* 2010, 14:192-3.
- 176.**Papa, A., Emdin, M., Passino, C., Michelassi, C., Battaglia, D., Cocci, F. Predictive value of elevated neutrophil–lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta*. 2008; 395: 27–31.
- 177.**Beray-Berthat, V., Croci, N., Plotkine, M., Margaille, I. Polymorphonuclear neutrophils contribute to infarction and oxidative stress in the cortex but not in the striatum after ischemia–reperfusion in rats. *Brain Research*. 2003; 987: 32–8.
- 178.**Mirza, S., Hossain, M., Mathews, C., Martinez, P., Pino, P., Gay, J. L., Rentfro, A., McCormick, J. B., Fisher-Hoch, S. P. Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: a cross-sectional study. *Cytokine*. 2012;57: 136–42.
- 179.**Imtiaz, F. , Shafique, K., Mirza, S. S., Ayoob, Z., Vart, P., Rao, S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International Archives of Medicine*. 2012; 5: 1-2.
- 180.**Güneş F, Aşık M, Altun B, Şen H, Binnetoğlu E, Akbal E, Özçelik Ş, Ukiñç K, Aşık ve subklinik hipotiroidili hastalarda karotis arter intima media kalınlığı ve nötrofil lenfosit oranı, 2013; 4 (4): 463-7.
- 181.**Acay A, Ahsen A, Polat İ, Ulu M, Susuz S, Acay M, Özüğuz U, Hashimoto tiroiditli hastalarda, tiroidin sonografik özellikleri, fonksiyonları ve otoimmünitesi ile nötrofil

lenfosit oranı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, Endokrinolojide Diyalog 2014;  
11(1): 55-60



## 7. EKLER

### SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

1.Ad ,Soyadı;.....

2. Yaşınız?.....

3. Cinsiyet

0)erkek 1)kadın

4. Medeni Durumunuz

0) evli

1) bekar

2)dul

5. Çocuk sayınız?.....

6. Eğitim düzeyiniz?

0)Okur-yazar değil

1) Okur-yazar

2)İlkokul

3)Ortaokul

4)Lise

5)Yüksekokul veya üniversite

7. Sigara kullanıyor musunuz?

1)Evet .....paket/yıl

2)Hayır

8. Mesleğiniz: .....

9. Boy:.....

10. Kilo:.....

11. Hastalık süreniz.....ay/yıl

12. İlaç kullanıyor musunuz?

0)Hayır

1)Evet.....

13.Operasyon geçirdiniz mi?

0)Hayır

1)Evet

14.Cevabınız evet ise ne tür bir operasyon geçirdiğinizi belirtiniz.....

15. Hastalığınızla ilgili herhangi bir diyet alıyor musunuz?

0)hayır

1)evet.....

16. Hastalığınız ile ilgili şikayetlerinizi belirtiniz:

1) Kilo alma

2) Halsizlik, yorgunluk

3) Yüzde ödem

4) Kabızlık

5) Ciltte kuruma, çatlama, pullanma

6) Diğer (belirtiniz):.....

17.Hashimato tiroiditi dışında doktor tarafından tanısı konulmuş başka hastalığınız var mı?

0)Yok

1)Var

**18.Hastalığınız?**

- 1).Kalp-damar hastalıkları
- 2)Hipertansiyon
- 3)Kanser
- 4)Şeker Hastalığı
- 5)Astım
- 6)Kemik erimesi
- 7)Diğer.....

**19. Yukarıda belirtilen hastalığınıza ilişkin bir tedavi görüyor musunuz?**

- 1) Evet
- 2)Hayır

**20. Cevabınız evet ise ne tür bir tedavi aldığınız belirtiniz.....**