

Hashimoto tiroiditli hastalarda, tiroidin sonografik özellikleri, fonksiyonları ve otoimmünitesi ile nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Assessment of the relationship between function, autoimmunity and sonographic features of thyroid and neutrophil lymphocyte ratio in patients with hashimoto thyroiditis

Akif Acay¹, Ahmet Ahsen¹, İlker Polat², Memnune Sena Ulu¹, Salim Susuz², Mehtap Beker Acay³, Ufuk Özüğüz⁴

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

²Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Afyonkarahisar

³Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

⁴Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Afyonkarahisar

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı Hashimoto tiroiditli hastalarda subklinik inflamasyon göstergesi olan NLO ile tiroid fonksiyonları, otoimmünite ve sonografik özellikler arasındaki olası ilişkilerin değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya HT tanısı olan 40 hasta ve 25 sağlıklı gönüllü katıldı. Grupların nötrofil, lenfosit, ESH, CRP, TSH, sT4, sT3, anti Tg ve anti TPO değerleri ölçüldü. Nötrofil ve lenfosit değerleri ile NLO hesaplandı. Tiroid ultrasonu yapılarak, tiroid parankim heterojenitesi değerlendirilip tiroid boyutları ölçüldü.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması benzerdi. Her iki grup arasında TSH, anti TPO ve anti Tg düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. (sırasıyla P=0.04, P<0.001 ve P<0.001). İnflamasyon parametreleri açısından değerlendirildiğinde, hasta grubunda CRP düzeyi anlamlı şekilde yüksek iken (0.44±0.31 ve 0.26±0.1, P=0.003), ESH ve NLO açısından gruplar arasında fark yoktu. Her iki grup arasında parankim heterojenitesi, kenar düzensizliği ve psödonüdü varlığı açısından anlamlı farklılık saptandı (P<0.001), (P=0.003), (P=0.01). NLO ile CRP arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r=0.31, P=0.04).

Sonuç: HT'li hastalarda sistemik inflamasyonu belirle-

Abstract

Aim: The aim of this study is to evaluate the relations between NLR (which is a sign of sub-clinical inflammation in patients with Hashimoto thyroid) and thyroid functions, autoimmunity and sonographical properties.

Material and method: The study included 40 patients with HT diagnosis and 25 healthy voluntary. The neutrophile, lymphocyte, ESH, CRP, TSH, sT4, sT3, anti Tg and anti TPO values were measured. NLR was calculated with neutrophile and lymphocyte values. Thyroid ultrasound was applied in order to evaluate the thyroid parenchyma heterogeneity, and thyroid dimensions were measured.

Findings: The age averages of patient and control groups were similar. Significant difference was detected between groups in terms of TSH, anti TPO and anti Tg levels. (Respectively P=0.04, P<0.001 and P<0.001). While CRP level was 0.44±0.31 in the patient group, it was 0.26±0.1 in control group and the difference was assumed to be significant. (P=0.003). No significant difference between groups was detected in terms of ESR and NLR. Significant difference was detected between groups in terms of parenchyma heterogeneity, border irregularity, and pseudo-nodule existence. (P<0.001), (P=0.003), (P=0.01). Significant positive correlation was detected between NLR and CRP (r=0.31, P=0.04).

Conclusion: In this study where we research the impor-

Yazışma Adresi | Correspondence: Akif Acay
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ali Çetinkaya Kampüsü A blok 2.
Kat 03100 Afyonkarahisar.
drakifacay@gmail.com

Başvuru tarihi | Submitted on: 24.2.2014

Kabul tarihi | Accepted on: 08.05.2014

mede NLO'nun önemini araştırdığımız bu çalışmamızda, HT ile CRP arasında ilişki saptanırken, NLO ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak CRP ile NLO arasındaki anlamlı pozitif korelasyon olması bize bu konuda daha fazla hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto tiroidit, nötrofil lenfosit oranı, inflamasyon

tance of NLR for detecting inflammation in patients with HT, while a relation between HT and CRP was detected, no significant relation with NLR was detected. However the existence of positive correlation between CRP and NLR shows us that more prospective studies about this issue with more patients are required.

Key words: Hashimoto's thyroiditis, neutrophil-lymphocyte-ratio, inflammation

Giriş

Kronik lenfositik tiroidit veya otoimmün tiroidit olarak da isimlendirilen Hashimoto tiroiditi (HT), otoimmün bir hastalık olup hipotiroidinin en sık sebebidir. Bu hastalık en sık orta yaş grubunda görülmekte olup, kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir^{1,2}. HT, etiyojisinde, diyetle iyot alımı, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, gebelik gibi çevresel faktörler ve supressör T hücrelerindeki genetik defekt gibi birçok genetik faktör rol oynamaktadır³. Patolojik olarak hastalık tiroid bezinin lenfosit, plazma hücreleri ve nadiren çok çekirdekli dev hücrelerin infiltrasyonu ile karakterizedir⁴. Ayrıca HT'de hücrel immunitenin bozulması söz konusudur. Supressör T hücrelerindeki genetik defekt sonucu yardımcı T lenfositlerini suprese edemez. Buna bağlı olarak aktive olmuş yardımcı T lenfositleri B lenfositleri ile ilişkiye girer ve interferon-gama (INF- γ)'yı da içeren birçok sitokin salgırlar. Bu sitokinler tiroisitleri uyarak MHC-II yüzey antijenlerinin oluşmasını sağlar. Ayrıca aktive olmuş B lenfositleri tiroid antijenleri ile reaksiyona giren antikolar oluşturur⁵.

Nötrofil lenfosit oranı (NLO), subklinik inflamasyonu gösteren 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 belirtilmektedir⁶⁻⁸.

Ayrıca çeşitli çalışmalarda, NLO'nun hem kardiyak hemde nonkardiyak hastalıklarda subklinik inflamasyonu gösteren bir belirteç olabileceği de ortaya konmuştur⁹⁻¹². Çeşitli çalışmalarda, HT ile endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz arasında ilişki gösterilmiştir^{13,14}. Ancak bilgilerimize göre daha önce HT hastalarında ateroskleroz için prediktif özelliğe sahip olduğu bildirilen NLO düzeyi bakılmamıştır. Bu çalışmanın amacı Hashimoto tiroiditli hastalarda subklinik inflamasyon göstergesi olan NLO ile tiroid fonksiyonları, otoimmünite ve sonografik özellikler arasındaki olası ilişkilerin değerlendirilmesidir.

Materyal ve metot

Çalışma dizaynı ve hastalar:

Çalışma ocak 2013 ile ocak 2014 tarihleri arasında, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Kliniği ve Afyonkarahisar Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde HT tanısı alan 40 hasta ve 25 sağlıklı gönüllü kontrol grubu üzerinde gözlemsel-kesitsel olarak gerçekleştirildi. Hastalara klinik veya subklinik hipotiroidi ile beraber anti tiroglobulin (anti Tg), anti tiroidperoksidaz (Anti TPO) antikoları pozitif ise HT tanısı kondu. Diğer yandan ultrasonografik olarak tespit edilen tiroiditle uyumlu heterojen parankim görünümü dikkate alındı.

Tablo 1: Grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

	HT s=45	Kontrol s=25	P
Yaş (yıl)	33.22±10.76	34.1±11.1	0.96
Cinsiyet (K/E)	39/6	21/4	0.76
Kilo (Kg)	74±14	64.8±11.9	0.01
Boy (cm)	164±9.7	165.8±8.2	0.37
Ailede HT öyküsü varlığı (%)	18 (%40)	4 (%16)	0.04
Hastaliksüresi (ortalama, yıl)	2 (0.5-10)	-	-

Mann Whitney U testi ve Student T test kullanıldı. HT: Hashimoto tiroiditi, S: Sayı.

Kronik böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, malign hastalık, hematolojik hastalıklar, koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi sistemik hastalığı olanlar, antihiperlipidemik, antihipertansif ve asetilsalisilikasit gibi ilaç kullananlar, akut ve kronik enfeksiyon varlığı, kan transfüzyon öyküsü, sigara ve alkol gibi bağımlılığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya katılan bireylerin yaş, cinsiyet, boy, kilo, aile öyküsü ve hastalık süresi gibi sosyodemografik verileri kaydedildi.

Laboratuvar incelemeleri:

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerden 8 saatlik açlığı takiben sabah saat 8'de, nötrofil, lenfosit değerlerinin tespiti için tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), Tiroid Stimulan Hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4), serbest triiyodotronin (sT3), anti Tg ve anti TPO için kan alındı. Elde edilen nötrofil ve lenfosit değerleri ile NLO hesaplandı. CRP seviyeleri Beckman Coulter Inc. Immage 800® (USA) vasıtasıyla orjinal reaktif ile ölçüldü. Tam kan sayımı (Sysmex XT 2000i, Kobe, Japan) marka bir otomatik tam kan sayım cihazı ile yapıldı. Plazma TSH ve sT4 düzeyleri, kemilüminesant enzim immunoassay (AxSYM System; Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA) yöntemi ile yapılmıştır. Anti Tg ve anti tpo düzeyleri, (ICN Pharmaceuticals, USA) vasıtasıyla immuno-radyometrik assay (IRMA) metodu ile değerlendirildi.

Tiroid ultrasonografisi:

Sonografik inceleme, LOGIQ 3 (General Electric He-

althcare, Waukesha, Wisconsin, USA) US cihazı ve 11 MHz lineer prob kullanılarak, aynı hekim tarafından gerçekleştirildi. Tiroid parankim heterojenitesi, kenar düzeni, septasyon ve psödonodül varlığı değerlendirilip tiroid boyutları kaydedildi.

İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 18 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Değişkenlerin arasındaki ilişki Student t-testi ve Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Parametreler arasındaki korelasyon, sperman korelasyon analizi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için $P < 0.05$ kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 45 hasta ve 25 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 70 kişi alındı. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması sırasıyla 33.22 ± 10.76 ve 34.1 ± 11.1 olup grupların yaş ve cinsiyet özellikleri benzerdi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında kilo ve ailede HT varlığı açısından anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla, $P=0.01$ ve $P=0.04$). Grupların sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması **tablo 1**'de verilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunun, sırasıyla, TSH düzeylerinin ortalaması (4.13 ± 3.42), (2.07 ± 1.04), anti TPO düzeylerinin ortalaması, (818.2 ± 566.1), (40.1 ± 13.9) ve anti

Tablo 2: Grupların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	HT s=45	Kontrol s=25	P
ESH(saat)	13.3±8.5	11.5±6.11	0.59
CRP(mg/dl)	0.44±0.31	0.26±0.1	0.003
NLO	2.07±0.6	1.89±0.61	0.23
TSH(mIU/mL)	4.13±3.42	2.07±1.04	0.04
ST3(pg/ml)	2.81±0.47	2.07±1.04	0.54
ST4(pg/ml)	1.14± 0.24	1.07± 1.13	0.31
Anti TPO	818.2±566.1	40.1±13.9	<0.001
Anti Tg	246.3±180.4	40.1±13.9	<0.001

Mann Whitney U testi ve Student T test kullanıldı. **HT:** Hashimoto tiroiditi, **S:** Sayı,

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı **CRP:** C-reaktif protein, **NLO:** Nötrofil lenfosit oranı, **TSH:** Tiroid stimulan hormon **ST3:** Serbest triiyodotronin **ST4:** Serbest tiroksin, **Anti TPO:** Anti tiroidperoksidaz, **Anti Tg:** Anti tiroglobulin

Tg düzeylerinin ortalaması (246.3 ± 180.4), (40.1 ± 13.9) idi. Her iki grup arasında TSH, anti TPO ve anti Tg düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. (sırasıyla $P=0.04$, $P<0.001$ ve $P<0.001$).

İnflamasyon parametreleri açısından değerlendirildiğinde, hasta grubunda CRP düzeyi anlamlı şekilde yüksek iken (0.44 ± 0.31 ve 0.26 ± 0.1 , $P=0.003$), ESH ve NLO açısından gruplar arasında fark yoktu. Grupların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması **tablo 2'**de verilmiştir.

Gruplar tiroid ultrasonu ile değerlendirildiğinde, HT grubunda, 13 hastada hafif düzeyde, 9 hastada orta düzeyde, 23 hastada ileri düzeyde parankim heterojenitesi saptanırken, kontrol grubunda 5 hastada hafif, 1 hastada orta düzeyde parankim heterojenitesi saptandı. Her iki grup arasında parankim heterojenitesi açısından anlamlı farklılık saptandı ($P<0.001$). Benzer olarak, HT grubunda, 16 (%36) hastada kenar düzensizliği saptanırken, kontrol grubunda 1 (%4) hastada kenar düzensizliği saptanmış ve iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($P=0.003$). HT grubunda, 12 (%27) hastada psödonodül saptanırken, kontrol grubunda 2 (%8) hastada psödonodül saptandı. Bu açıdan iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($P=0.01$). Aynı şekilde sonografik olarak septasyon varlığı açısından incelendiğinde, HT grubunda, 20 (%44) hastada septasyon saptanırken, kontrol grubunda septasyon tespit edilmemiştir. Grupların sonografik özelliklerinin karşılaştırılması **tablo 3'**te verilmiştir.

HT hastalarında, Sperman korelasyon analizi ile NLO değerinin, diğer inflamatuvar belirteçler ve tiroid otoantikoları ile korelasyonuna bakıldığında, NLO ile CRP arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.31$, $P=0.04$). Diğer inflamatuvar belirteçler ve tiroid otoantikoları ile korelasyon saptanmamıştır (**Tablo 4**).

Tartışma

Çalışmamızın ana amacı, ötiroid durumda iken bile HT'de devam eden düşük dereceli sistemik inflamasyonun varlığını ve tiroid fonksiyonları ile otoimmünite arasındaki ilişkileri saptamaktır. Bu açıdan CRP, ESR ve önemi son yıllarda giderek artan NLO değerlerini hasta ve kontrol grubunda araştırdık. HT hastalarda kontrol grubuna göre CRP düzeyini anlamlı şekilde yüksek bulduk. NLO açısından bakıldığında ise hasta grubunun NLO düzeyi yüksek olmasına rağmen gruplar arasında fark yoktu. Korelasyon analizinde ise NLO ile CRP düzeyleri arasında pozitif ilişki saptadık. Diğer parametreler ile ilişki yoktu.

Çalışmamız, Erden ve ark.¹⁵ HT hastalarında akut faz yanıtlarını inceledikleri çalışmanın sonuçlarıyla CRP açısından benzerlik göstermekte idi. Erden ve ark. çalışmalarında HT hastaları ile kontrol grubu arasında fibrinojen, serum amiloid A (SAA), CRP ve ESH gibi akut faz yanıtlarını karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak tüm parametrelerde, her iki grup arasında farklılık saptamışlardır. Bu sonuçları destekleyen çalışmalar¹⁶ literatürde olmakla beraber, HT hastalarında, CRP ve ESH gibi belirteçlerde anlamlı bir artış olmadığını vurgulayan farklı çalışmalar da mevcuttur¹⁷⁻¹⁸. NLO son yıllarda subklinik inflamasyonu göstermede önem kazanmış ucuz ve elde edilebilirliği kolay bir testtir. Özellikle subklinik inflamasyonun bulunduğu ailevi Akdeniz ateşi (AAA) hastalığı, ankilozan spondilit, romatizmal kapak hastalığı gibi hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir¹⁹⁻²¹. Ayrıca koroner arter hastalığında ve bazı malignitelerde de prognostik faktör olarak gösterilmiştir^{22,23}. Bilgilerimize göre literatürde daha önce HT hastalarında NLO düzeylerini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda farklı olarak NLO düzeylerini ve NLO ile diğer inflamasyon belirteçlerinin korelasyonunu değerlendir-

Tablo 3: Grupların sonografik özelliklerinin karşılaştırılması

		HT s=45	Kontrol s=25	P
Parankim Heterojenitesi, s	Normal	-	19	<0.001
	Hafif	13	5	
	Orta	9	1	
	İleri	23	-	
Kenar düzensizliği olanlar, s, (%)		16 (%36)	1 (%4)	0.003
Psödonodülvarlığı, s, (%)		12 (%27)	2 (%8)	0.01
Septasyonvarlığı, s, (%)		20 (%44)	-	<0.001

Mann Whitney U testi ve student T test kullanıldı. HT: Hashimoto tiroiditi, S: Sayı.

Tablo 4: HT hastalarında, NLO'nun diğer inflamatuvar belirteçler ve tiroidotoantikörleri ile sperman korelasyon analizi

		ESR	CRP	Anti TPO	Anti Tg
NLO	rs	0.01	0.31	-0.03	0.01
	P	0.9	0.04	0.82	0.91

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı **CRP:** C-reaktif protein, **NLO:** Nötrofil lenfosit oranı, **Anti TPO:** Anti tiroidperoksidaz, **Anti Tg:** Anti tiroglobulin

dik. Sonuç olarak NLO, HT hastalarında anlamlı olarak yüksek saptanmasa da CRP ile düşük ancak anlamlı pozitif bir korelasyon göstermiştir.

HT germinal merkez formasyonu, fibrozis, oksofil-metaplazinin eşlik ettiği, tiroid folikül atrofisi ve lenfosit infiltrasyonunun bulunduğu tiroid bezi inflamasyonunun en yaygın tipidir. Tiroid bezi, CD4+ ve CD8+ hücreler ile infiltre olup dolaşan kanda artmış aktive T hücreleri bulunmaktadır²⁴. Tg ve TPO'ya karşı oluşmuş antikörler, tiroidotoimmunitésinin varlığını gösteren önemli belirteçler olsa da, bunların tiroid inflamasyonundaki rolü, sadece devam eden otoimmün yanıtı artırma gibi kısıtlıdır²⁵. Aktive olmuş yardımcı T lenfositleri B lenfositleri ile ilişkiye girer ve interferon-gama (INF- γ)'yı da içeren birçok sitokin salgırlar. Bu hastalarda T hücre aktivasyonu ile birlikte sitokin yanıtı ve buna bağlı proinflamatuvar moleküllerin (IL-1, 6, TNF-alfa gibi) artışı söz konusu olabilir. Proinflamatuvar sitokinlerin karaciğerden CRP üretimini artırdığı iyi bilinmektedir²⁶. Çalışmamızda HT'li hastalarda CRP düzeyinin yüksek çıkması bu yolağın aktive olmasına bağlı olabilir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, kontrol grubuna kıyasla HT hastalarının kilosu anlamlı derecede yüksek saptandı. Bilindiği gibi HT'de tiroid glandında yıkıma bağlı tiroid fonksiyonlarında azalma olmaktadır. Bu süreçte azalan tiroid fonksiyonuna bağlı kilo alımı olmaktadır. Özellikle azalan iştaha rağmen kilo alımı, azalmış bazal metabolizma hızına ve mikşödematöz dokulardaki sıvı artışına bağlanmaktadır²⁷. Çalışmamızda tespit ettiğimiz bir başka sonuca göre, ailede HT varlığı, kontrol grubuna kıyasla HT'li hastalarda anlamlı derecede yüksek saptandı. HT'nin etiyopatogenezi üzerine yapılan çalışmaların verilerine göre, genetik yatkınlık çevresel etkenlerle beraber HT için önemli risk faktörleridir. Özellikle HLA-DR polimorfizmi (özellikle DR3, DR4 ve DR5) HT'de en iyi gösterilen genetik risk faktörleridir²⁸.

Çalışmamızdaki sonografik bulguları incelediğimizde ise, beklenildiği üzere HT hastalarında kontrol grubuna kıyaslandığında, parankim heterojenitesi,

kenar düzensizliği ve septasyon varlığı saptandı. Ayrıca hastaları parankim heterojenitesi olan ve olmayanlar şeklinde iki grup oluşturulduğunda ise CRP, ESH ve NLO düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuç bize HT hastalarındaki yüksek CRP değerlerinin parankim heterojenitesinden bağımsız olarak ortaya çıktığını göstermektedir.

Çalışmanın sınırlamaları:

Çalışmamızda hasta sayısının nispeten az olması ve CRP düzeyleri ile ilişkili diğer sitokinlere bakılmamış olması kısıtlayıcı yönlerini oluşturmaktadır.

Sonuç

HT'li hastalarda sistemik inflamasyonu belirlemede NLO'nun önemini araştırdığımız bu çalışmamızda, HT ile CRP arasında ilişki saptanırken, NLO ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak CRP ile NLO arasındaki anlamlı pozitif korelasyon olması bize bu konuda daha fazla hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

1. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:189-218.
2. Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29: 239- 253.
3. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis* 2005;2:1.
4. Devendra D, Eisenbarth GS. Immunological endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:624-36.
5. Li D, Cai W, Gu R, et al. Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients. *Clin Immunol* 2013;149(3):411-420.
6. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: Useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006;55:426-431.
7. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary inter-

- vention. *Am J Cardiol* 2006;97:993-996.
8. 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;24:451-454.
 9. 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;102:653-657.
 10. Nunez J, Nunez E, Bodi V, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:747-752.
 11. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005;91:181-184.
 12. 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;19:889-893.
 13. 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.
 14. 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;6:jc20134108.
 15. Erden S, Buyukozturk S, Vural P, Değirmencioğlu S. Acute phase reactants in Hashimoto thyroiditis. *Int Immuno pharmacol.* 2008;8(13-14):1863-1865.
 16. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J* 2005;52(1):89-94.
 17. Pearce EN, Bogazzi F, Martino E, et al. The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels inflammatory and non-inflammatory thyroid disease. *Thyroid* 2003;13(7):643-648.
 18. Kon YC, De Groot LJ. Painful Hashimoto's thyroiditis as an indication for thyroidectomy: clinical characteristics and outcome in seven patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2667-2672.
 19. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M, Acarturk G. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation* 2013;36(6):1357-1362.
 20. Gökmen F, Akbal A, Reşorlu H, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Connected to Treatment Options and Inflammation Markers of Ankylosing Spondylitis. *J ClinLab Anal* 2014 May 21. doi: 10.1002/jcla.21768. [Epub ahead of print]
 21. Öztürk D, Erturk M, Celik O, et al. The role of the neutrophil/lymphocyte ratio in patients with rheumatic mitral stenosis as an indicator of spontaneous echocardiographic contrast. *Kardiol Pol* 2014 May 20. doi: 10.5603/KP.a2014.0093.
 22. Acar G, Fidan S, Uslu ZA, et al. Relationship of neutrophil lymphocyte ratio with the presence, severity, and extent of coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography. *Angiology* 2014 Feb 19. [Epub ahead of print]
 23. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014 May 29;106(6):dju124.
 24. Stamatelopoulos KS, Kyrkou K, Chrysochoou E, et al. Arterial stiffness but not intima-media thickness is increased in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis: the effect of menopausal status. *Thyroid* 2009;19(8):857-62.
 25. Ciccone MM, De Pergola G, Porcelli MT, et al. Increased carotid IMT in overweight and obese women affected by Hashimoto's thyroiditis: an adiposity and autoimmune linkage? *BMC Cardio vasc Disord* 2010 May 28;10:22. doi: 10.1186/1471-2261-10-22
 26. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterio scler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-978.
 27. Marković S, Kostić G, Igrutinović Z, Vuletić B. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Srp Arh Celok Lek.* 2008;136(5-6):262-266.
 28. Jacobson EM, Huber A, Tomer Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. *J Autoimmun* 2008;30(1-2):58-62.