

ÖTİROİD HASHİMOTO TİROİDİTLİ ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA BİR İNFLAMASYON BELİRTECİ OLARAK NÖTROFİL/LENFOSİT VE PLATELET/LENFOSİT ORANLARI

Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios as an Inflammation Marker in Children and Adolescents with Euthyroid Hashimoto Thyroiditis

Selin ELMAOĞULLARI¹ , Ashlhan ARASLI YILMAZ¹ , Şenay SAVAŞ ERDEVE¹ ,

Semra ÇETİNKAYA¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH,
Çocuk Endokrinoloji Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

ABSTRACT

Amaç: Hashimoto tiroiditi, tiroit bezine karşı oluşmuş antikorlar aracılığıyla gelişen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı inflamasyonu göstermede kullanılan parametrelerdir. Bu çalışmada ötiroid Hashimoto tiroiditli çocuk ve adölesanlarda nötrofil/lenfosit oranı ve platelet/lenfosit oranı kullanılarak sistemik inflamasyonun değerlendirilmesi planlandı.

Gereç ve Yöntemler: Yaşları 8-18 arasında olan, 6 aydır ötiroid durumda olduğu bilinen 72 Hashimoto tiroiditli olgunun nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranları bilinen ek hastalığı olmayan 50 kontrol ile karşılaştırıldı. Hashimoto tiroiditli olgular, kendi arasında levotiroksin tedavisiyle ötiroid olanlar ve tanıdan itibaren ilaçsız ötiroid olanlar ve tiroit stimulan hormon düzeyi $<2.5 \mu\text{U/mL}$ ve $2.5-5.0 \mu\text{U/mL}$ olanlar şeklinde ayrıca gruplandırıldı.

Bulgular: Hashimoto tiroiditi tanımlı olgularda (yaş ortalaması 13.87 ± 2.88 yıl, %90.2'si kız) kontrol grubuna göre nötrofil/lenfosit oranında farklılık olmadığı ancak platelet/lenfosit oranının arttığı saptandı (138.61 ± 44.28 'e karşı 116.63 ± 31.48 , $p=0.003$). Olguların %61.2'si ($n=44$) levotiroksin tedavisiyle ötiroid iken geri kalanlar tanıdan itibaren ilaçsız ötiroiddi. Hashimoto tiroiditli olgular arasında levotiroksin tedavisi alma durumuna göre nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranlarında farklılık gözlenmezken, tiroit stimulan hormon düzeyi $2.5-5.0 \mu\text{U/mL}$ olan Hashimoto tiroiditli olgularda nötrofil/lenfosit oranı daha düşük bulundu.

Sonuç: Ötiroid Hashimoto tiroiditli çocuk ve adölesanlarda kontrol grubuna göre platelet/lenfosit oranının artması inflamasyonun tiroit bezine lokalize kalmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto tiroiditi, ötiroid, çocuk, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı

Objective: Hashimoto thyroiditis is a chronic inflammatory disease caused by antibodies against the thyroid gland. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio are parameters used to show inflammation. In this study, it was planned to evaluate systemic inflammation using neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in children and adolescents with euthyroid Hashimoto thyroiditis.

Material and Methods: The neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios of 72 patients with Hashimoto thyroiditis between the ages of 8-18 years, known to be in the euthyroid state for 6 months, were compared with 50 controls without known additional disease. Patients with Hashimoto thyroiditis were also grouped among themselves as those who received and who did not receive levothyroxine treatment and those with a thyroid stimulating hormone level of $<2.5 \mu\text{U/mL}$ or $2.5-5.0 \mu\text{U/mL}$.

Results: Neutrophil/lymphocyte ratio was not different, but platelet/lymphocyte ratio was increased (138.61 ± 44.28 vs 116.63 ± 31.48 , $p = 0.003$) in the Hashimoto thyroiditis group (mean age 13.87 ± 2.88 years, 90.2% female). 61.2% ($n = 44$) of the cases were euthyroid with levothyroxine treatment and the rest were euthyroid without treatment since diagnosis. While there was no difference in neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio according to the status of receiving levothyroxine treatment, neutrophil/lymphocyte ratio was found to be lower in patients with Hashimoto thyroiditis with a thyroid stimulating hormone level of $2.5-5.0 \mu\text{U/mL}$.

Conclusion: The increase in the platelet/lymphocyte ratio in children and adolescents with euthyroid Hashimoto thyroiditis, compared to the control group, suggests that the inflammation is not localized to the thyroid gland.

Keywords: Hashimoto thyroiditis, euthyroid, children, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio



Yazışma Adresi / Correspondence:
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Altındağ, ANKARA, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 532 5808862
Geliş Tarihi / Received: 13.04.2021

Dr. Selin ELMAOĞULLARI
E-posta / E-mail: selmaogullari@hotmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 22.05.2021

GİRİŞ

Hashimoto tiroiditi (HT) iyot alımının yeterli olduğu bölgelerde edinsel hipotiroidinin en sık nedenidir (1). Aynı zamanda tüm yaş gruplarındaki en yaygın otoimmün hastalıktır. Çocuk ve adolesanlarda HT sıklığı %1-2 olarak bildirilmektedir (2). Anti tiroit peroksidaz (anti TPO), anti tiroglobulin (anti TG) ve/veya tiroit stimulan hormon (TSH) reseptör antikoları gibi tiroit bezine spesifik antijenlere karşı oluşmuş antikolar aracılığıyla gelişen intratiroidal lenfosit infiltrasyonu ve tiroit hasarı olguların büyük kısmında hipotiroidiye daha az oranda da subklinik hipotiroidi ve Hashitoksikoza neden olmaktadır. Olguların yaklaşık %10'u ise tanıda ötiroiddir (3).

Tam kan sayımından basitçe hesaplanabilen nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) inflamasyonu göstermede kullanılan parametrelerdir. Pek çok metabolik ve endokrinolojik hastalıkta NLO ve PLO'nun arttığı bildirilmiştir (4-6). Hipotiroidi ve hipertiroidinin sistemik etkileri kapsamlıca tanımlanmıştır ancak ötiroid HT'li olgularda tiroit bezindeki inflamatuvar süreç devam etmektedir. Ötiroid HT'li olgularda kardiyovasküler etkilenim ve lipid profiline yönelik çalışmalar ötiroid HT'inde inflamasyonun tiroit beziyle sınırlı kalmadığını düşündürmektedir (7-9). Bu çalışmada tedavisiz veya levotiroksin tedavisiyle ötiroid durumda olan HT'li olguların NLO ve PLO oranları kontrol grubuyla karşılaştırılarak ötiroid HT'li çocuk ve adolesanlardaki sistemik inflamasyonun değerlendirilmesi planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2019-Ocak 2021 tarihleri arasında çocuk endokrinoloji polikliniğinde otoimmün tiroidit tanısıyla takibi yapılmış 8-18 yaş arasındaki olguların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik

Kurulu'ndan onam alındı (Tarih: 18.02.2021, sayı no: 2020-KAEK-141/109). Anti TPO pozitifliği (>60 IU/mL) ve/veya anti TG pozitifliğine (>60 IU/ml) ek olarak otoimmün tiroiditle uyumlu sonografik bulgulardan (parankimal ekojenitede azalma, parankimde düzensizlik, heterojenite veya noduler görünüm) birinin olması HT olarak tanımlandı (10). Yaş ve cinsiyete göre vücut kitle indeksi (VKİ) 85 persantilin altında olup, tetkik edildiği sırada enfeksiyon bulgusu olmayan, bilinen diğer otoimmün ya da kronik hastalığı olmayan ve levotiroksin dışında tedavi kullanmayan HT'li olgulardan son 6 aydaki TSH değerleri 5 µU/mL'nin altında olanlar çalışmaya dahil edildi. Hashimoto tiroiditli olgular, kendi arasında levotiroksin tedavisiyle ötiroid olanlar ve tanıdan itibaren ilaçsız ötiroid olanlar ve tiroit stimulan hormon düzeyi <2.5 µU/mL ve 2.5-5.0 µU/mL olanlar şeklinde ayrıca gruplandırıldı. Tam kan sayımı ölçümlerinden lökosit, nötrofil, lenfosit ve platelet sayısına ek olarak ortalama platelet hacmi (OPH) ve platelet dağılım genişliği (PDG) not edilerek nötrofil sayısının lenfosit bölünmesi ile NLO, platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle PLO elde edildi. Kontrol grubu olarak 8-18 yaş arasında, VKİ 85 persantilin altında, tetkik edildiği sırada enfeksiyon bulgusu olmayan, hipotiroidisi, tiroit antikor pozitifliği veya bilinen diğer kronik bir hastalığı olmayan ve herhangi bir tedavi kullanmayan 50 olgunun tam kan sayımı parametreleri değerlendirildi. Hasta grubu ile kontrol grubunun lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet, OPH, PDG, NLO ve PLO değerleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 24.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler, ortalama±standard deviasyon (SD), kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. İki grubu karşılaştırmak için Student' t ve Mann-Whitney U testleri sırasıyla normal ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-

kare ve Fisher' exact testleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson testi kullanılarak korelasyon analizi yapıldı. $p < 0.05$ olasılık değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yetmiş iki HT'li hasta ve 50 kontrolün verileri değerlendirildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 13.87 ± 2.88 yıldır ve %90.2'si kızdı. Olguların %72.3'ü ($n=52$) anti TPO ve anti TG pozitifliği, %18.0'i ($n=13$) izole anti TPO pozitifliği, %9.7'si ($n=7$) izole anti TG pozitifliğine eşlik eden sonografik bulgular ile HT tanısı almışlardı. Tiroit ultrasonunda olguların %34.7'sinde ($n=25$) heterojen parankim ve heterojen parankime ek olarak %54.2'sinde ($n=39$) psödonoduler görünüm, %9.7'sinde ($n=7$) multipl milimetrik kistik görünüm ve

%0.14'ünde ($n=1$) solid nodül görünümü mevcuttu. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında HT grubunun lenfosit sayısının daha düşük, PLO ve PDG'nin ise daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo 1). HT'li olguların %61.2'si ($n=44$) ortalama 0.77 ± 0.74 mcg/kg/gün dozunda levotiroksin dozu kullanmaktayken, %38.8'i ($n=28$) tanıdan itibaren tedavisiz ötiroiddi. Tedavi ile ötiroid ve tanıdan itibaren tedavisiz ötiroid HT'li olguların tam kan sayımı inflamatuvar belirteçleri arasında fark saptanmadı. HT grubu TSH değeri < 2.5 $\mu\text{U/mL}$ olanlar ve $2.5-5.0$ $\mu\text{U/mL}$ olanlar olarak gruplandırıldığında düşük TSH grubunda NLO'nun arttığı gözlemlendi (Tablo 2). Tiroit fonksiyon testleri ile NLO ve PLO artışının korelasyonu değerlendirildiğinde, TSH ile NLO arasında zayıf negatif korelasyon olduğu gözlemlendi ($r = -0.267$, $p = 0.024$).

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun demografik verilerinin ve tam kan sayımı inflamatuvar belirteçlerinin karşılaştırılması

	Hashimoto tiroiditi (n= 72)	Kontrol grubu (n=50)	p
Yaş (yıl)	13.87±2.88	13.51±2.97	0.130
Cinsiyet (Kız/Erkek)	65/7	36/14	0.009
VKİ±SD	0.97±0.11	0.91±0.16	0.952
TSH ($\mu\text{U/mL}$)	2.67±1.22	2.91±1.29	0.365
sT4 (ng/dl)	1.22±0.16	1.29±0.17	0.093
sT3 (ng/dl)	3.45±1.13	3.87±0.37	0.116
BK ($10^3/\text{mm}^3$)	6.77±1.63	7.03±1.46	0.303
Nötrofil ($10^3/\text{mm}^3$)	3.76±1.43	3.71±1.13	0.839
Lenfosit ($10^3/\text{mm}^3$)	2.22±0.48	2.58±0.70	0.002
Platelet ($10^3/\text{mm}^3$)	295.87±63.71	286.52±57.10	0.398
OPH (fL)	9.36±1.62	9.37±1.15	0.480
PDG (%)	29.03±16.54	23.0±11.14	0.023
NLO	1.79±0.91	1.55±0.68	0.146
PLO	138.61±44.28	116.63±31.48	0.003

VKİ±SD: vücut kitle indeksi standart deviasyon, TSH: tiroit stimule edici hormon, sT4: serbest tiroksin, serbest T3: serbest triiyodotironin, BK: beyaz küre, OPH: ortalama platelet hacmi, PDG: platelet dağılım genişliği, NLO: nötrofil lenfosit oranı, PLO: platelet lenfosit oranı

Tablo 2: Levotiroksin tedavisiyle ötiroid olan ve tanıdan itibaren tedavisiz ötiroid olarak izlenen olguların ve TSH <2.5 ve TSH 2.5-5 µU/mL olan HT'li olguların tam kan sayımı inflamatuvar belirteçlerinin karşılaştırılması

	Tedavi (+) n=44	Tedavi (-) n=28	p	TSH <2.5 µU/mL n=34	TSH ≥2.5 µU/mL n=38	p
Yaş (yıl)	13.87±2.77	13.86±3.10	0.968	14.39 ±2.56	13.40±3.10	0.204
Cinsiyet (K/E)	39/5	26/2	0.067	30/4	34/3	0.570
VKİ±SD	-0.31±0.90	-0.65±1.06	0.158	-0.49±0.96	-0.39±1.00	0.667
TSH (µU/mL)	2.88±1.24	2.34±1.13	0.058	1.59±0.45	3.63±0.82	<0.001
sT4 (ng/dl)	1.24±0.18	1.20±0.12	0.227	1.24±0.16	1.21±0.16	0.496
sT3 (ng/dl)	3.17±1.60	3.68±0.36	0.753	3.34±1.19	3.59±1.05	0.309
BK (10 ³ /mm ³)	6.77±1.63	6.98±1.79	0.436	7.14±1.83	6.44±1.36	0.131
N (10 ³ /mm ³)	3.76±1.43	4.03±1.52	0.175	4.15±1.50	3.41±1.30	0.013
L (10 ³ /mm ³)	2.22±0.48	2.21±0.50	0.939	2.20±0.54	2.23±0.43	0.802
Plt (10 ³ /mm ³)	295.87±63.71	285.85±57.54	0.274	294.64±63.37	296.97±64.84	0.878
OPH (fL)	9.36±1.62	9.37±1.80	0.711	9.56±1.88	9.18±1.34	0.565
PDG (%)	29.03±16.54	29.07±16.52	0.690	29.23±16.14	28.85±17.10	0.813
NLO	1.79±0.91	1.88±0.82	0.198	1.96±0.81	1.64±0.98	0.016
PLO	138.61±44.28	6.98±1.79	0.436	138.03±34.89	139.13±51.73	0.477

TSH: tiroit stimule edici hormon, HT: Hashimoto tiroiditi, K/E: kız/erkek, VKİ SD: vücut kitle indeksi standart deviasyon, sT4: serbest tiroksin, serbest T3: serbest triiyodotironin, BK: beyaz küre, N: nötrofil, L: lenfosit, Plt: platelet, OPH: ortalama platelet hacmi, PDG: platelet dağılım genişliği, NLO: nötrofil lenfosit oranı, PLO: platelet lenfosit oranı

TARTIŞMA

Hashimoto tiroiditinin 1912 yılında histolojik olarak tanımlanmasından itibaren fizyopatolojisini açıklamaya yönelik çalışmalar sürmektedir. Hastalıkla ilişkilendirilen genetik ve çevresel faktör sayısı gün geçtikçe artmaktadır (11). Primer başlatıcı ve işleyen immün kaskad farklı olabirse de tiroit bezinin lenfositik infiltrasyonu guatr ya da atrofiyle sonuçlanacak sitokin aracılı tiroit epitel hasarına neden olur (12). Ancak HT'de inflamasyonun etkileri, bozulan tiroit fonksiyonlarından bağımsız olarak, tiroit bezine lokalize kalmamaktadır. Ötiroid HT'li olgularda oksidatif stres belirteçlerinin artması ve artmış tiroit ilişkili yaşam kalitesi skorları (ThyPRO) ölçümleri tiroit antikor

ilişkili sistemik inflamasyon varlığını desteklemektedir (13,14).

Çalışmamızda ötiroid HT'li olgularda sistemik etkilenimin göstergesi olarak PLO'da artış saptanırken NLO'da anlamlı farklılık gözlenmedi. NLO ve PLO sistemik inflamasyon yükünü göstermede güvenilir bir belirteç olarak kabul edilir (15). Subakut tiroiditi de içeren pek çok inflamatuvar hastalıkta NLO ve PLO'nun C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızıyla korele şekilde arttığı hatta diferansiye tiroit tümörlerinde prognozu öngörmede CRP'den üstün olduğu gösterilmiştir (16-20). HT'li erişkinlerde yapılmış çalışmalarda hem ötiroid hem de hipotiroidik HT'nde NLO'nun arttığı gösterilmiştir (21-23). Ötiroid HT'li 145 erişkin olgunun değerlendirildiği bir çalışmada NLO artışına ek olarak PLO'da da artış

saptanmıştır (22). Subklinik hipotiroidik veya hipotiroidik HT'li 121 olgunun değerlendirildiği bir başka çalışmada ise HT'li olgularda PLO oranı kontrol grubuna göre düşük saptanmış ve literatürle ters düşen bu bulgu çalışmanın retrospektif yapısı ve hasta sayısının azlığına bağlanmıştır (23). Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla HT'li çocuk ve adölesanlarda NLO ve PLO'nun değerlendirildiği ilk çalışma olup NLO'da artış olmaması HT'li erişkin hastaların verileriyle çelişmektedir. HT kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve uzamış inflamasyonun NLO üzerindeki kümülatif etkisi tam bilinmemektedir. Romatoid artritli hastalarda, hastalığın süresi NLO ile korele bulunmuştur (24). Çalışmamızda ve erişkin HT çalışmalarında hastalık süresi belirtilmemiş olmakla beraber çocuk ve adölesanlarda NLO'da değişiklik olmaması inflamasyonun erişkinlere göre daha yakın geçmişte başlamış olmasıyla ilişkili olabilir.

Hipotiroidik hastalarda levotiroksin replasman tedavisinin oksidatif stresi ve sistemik inflamasyonu azalttığı bilinmektedir (25). Ancak hipotiroidi dışında levotiroksinin inflamasyon ve HT seyri üzerine etkileri net değildir (26,27). Bilge M. ve arkadaşları ötiroid HT'li erişkin hastalarda levotiroksin tedavisi alanlarda NLO ve PLO'nun daha düşük bulmuş ve bunu levotiroksinin inflamasyon üzerinde muhtemel düzenleyici etkisi olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (22). Çalışmamızda HT'li olgular arasında levotiroksin kullanımı ile ilişkili NLO ve PLO'da anlamlı farklılık saptanmadı. Bazı yazarlar TSH referans aralığının üst sınırını 2.5 µUI/ml kabul etmektedir (28). Çalışmamızda TSH değeri 2.5- 5.0 µUI/ml olan olgularda beklenen aksine NLO daha düşük bulundu ve TSH ile NLO arasında zayıf negatif korelasyon olduğu gözlemlendi. Ancak, çalışmamızın retrospektif yapısı, hasta örneklemimizin yeterince büyük olmaması ve olgularda HT'nin tam başlangıç süresinin bilinmemesi nedeniyle levotiroksin ve TSH düzeyinin inflamasyon üzerine etkilerini yorumlamak için ileri araştırmalar gereklidir.

Çalışmanın geriye dönük yapısı ve HT'li hasta takibimizde tanı sonrası rutin tiroit antikor titre takibi yapılmaması nedeniyle olguların antikor titreleri diğer verilerle karşılaştırılmadı. Tiroit antikor pozitif ötiroid HT'li olguların patolojiyle tanı almış tiroit antikor negatif HT'li olgularla karşılaştırıldığı bir çalışmada artmış ThyPRO skoru yüksek antikor titreleri ile ilişkili bulunmuştur (29). HT'inde NLO ve PLO'nun değerlendirildiği bir başka çalışmada ise sistemik inflamasyonun derecesi ile tiroit antikor titreleri arasında korelasyon saptanmamıştır (22).

Sonuç olarak, bildiğimiz kadarıyla HT'li çocuk ve adölesanlarda NLO ve PLO değerleriyle ilgili daha önce yayınlanmış veri bulunmamaktadır. Ötiroid HT'li çocuk ve adölesanlarda kontrol grubuna göre PLO değerinin artması inflamasyonun tiroit bezine lokalize kalmadığını düşündürmektedir. Ötiroid vakalarda levotiroksin kullanımı ve TSH'yi 2.5 µUI/ml altında tutmanın sistemik inflamasyonu azaltmada yararı görünmemekle birlikte bu konuda daha fazla hastanın incelendiği ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çatışma Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: SE, AAY, ŞSE ve SÇ çalışmayı tasarlamış, bulguları yorumlamış; SE ve AAY verileri toplayıp makaleyi yazmış; SE ve SÇ gözden geçirme ve düzeltmeleri yapmıştır. Tüm yazarlar makaleyi okumuş ve mevcut haliyle onaylamıştır.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onam: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; tarih: 18.02.2021, sayı no: 2020-KAEK-141/109.

KAYNAKLAR

1. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing, 2021.
2. Penta L, Cofini M, Lanciotti L, Leonardi A, Principi N, Esposito S. Hashimoto's disease and thyroid cancer in children: are they associated? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:565.
3. Rajamanickam R, Shanmugavelu L, Subramanian S, Prasad HK, Krishnamoorthy N. Hashimoto's thyroiditis in South Indian Centre. *Indian J Pediatr*. 2016;83(11):1227-31.
4. Yilmaz H, Ucan B, Sayki M, Unsal I, Sahin M, Ozbek M et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to prediction of type 2 diabetes mellitus in morbid obesity. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9(4):299-304.
5. Demirtas L, Degirmenci H, Akbas EM, Ozcicek A, Timuroglu A, Gurel A et al. Association of hematological indices with diabetes, impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):11420-7.
6. Aydin M, Yilmaz A, Donma MM, Tulubas F, Demirkol M, Erdogan M et al. Neutrophil/lymphocyte ratio in obese adolescents. *Northern Clinics of İstanbul*. 2015;2(2):87-91.
7. Azak E, Uçaktürk SA, Çetin İ, Gürsu HA, Mengen E, Pamuk U. Subclinical myocardial dysfunction demonstrated by speckle tracking echocardiography in children with euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11(4):410-8.
8. Yetkin DO, Dogantekin B. The lipid parameters and lipoprotein (A) excess in Hashimoto thyroiditis. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:952729.
9. Vatan MB, Varım C, Ağaç MT, Varım P, Çakar MA, Aksoy M et al. Echocardiographic evaluation of biventricular function in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Med Princ Pract*. 2016;25(2):143-9.
10. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):391-7.
11. Akamizu T, Amino N. Hashimoto's thyroiditis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth (MA). MDText.com, Inc, 2000.
12. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):883-90.
13. Elsherbiny TM. Thyroid autoimmunity is associated with hypothyroid-like symptoms compared with nonautoimmune benign thyroid diseases using a thyroid-specific questionnaire. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2019;31(4):683-8.
14. Baser H, Can U, Baser S, Yerlikaya FH, Aslan U, Hidayetoglu BT. Assessment of oxidative status and its association with thyroid autoantibodies in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis. *Endocrine*. 2015;48(3):916-23.
15. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Cho A et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2010;13(3):170-6.
16. Jung JY, Lee E, Suh CH, Kim HA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are associated with disease activity in polymyalgia rheumatica. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(9):e23000.
17. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):372-6.
18. Acarturk G, Acay A, Demir K, Ulu MS, Ahsen A, Yuksel S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease - as a new predictor of

- disease severity. Bratisl Lek Listy. 2015;116(4):213-7.
19. Ozmen S, Timur O, Calik I, Altinkaynak K, Simsek E, Gozcu H et al. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) may be superior to C-reactive protein (CRP) for predicting the occurrence of differentiated thyroid cancer. *Endocr Regul.* 2017;51(3):131-6.
20. Cengiz H, Varim C, Demirci T, Cetin S. Hemogram parameters in the patients with subacute thyroiditis. *Pak J Med Sci.* 2020;36(2):240-5.
21. Aktas G, Sit M, Dikbas O, Erkol H, Altinordu R, Erkus E et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2017;63(12):1065-8.
22. Bilge M, Yesilova A, Adas M, Helvaci A. Neutrophil- and platelet- to lymphocyte ratio in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(8):545-9.
23. Onalan E, Dönder E. Neutrophil and platelet to lymphocyte ratio in patients with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Acta Biomed.* 2020;91(2):310-4.
24. Fawzy RM, Said EA, Mansour AI. Association of neutrophil to lymphocyte ratio with disease activity indices and musculoskeletal ultrasound findings in recent onset rheumatoid arthritis patients. *The Egyptian Rheumatologist.* 2017;39(4):203-6.
25. Guclu F, Ozmen B, Kirmaz C, Kafesciler SO, Degirmenci PB, Taneli F et al. Down-regulation of the auto-aggressive processes in patients with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis following substitutive treatment with L-thyroxine. *Eur Cytokine Netw.* 2009;20(1):27-32.
26. Stuijver DJ, Elbers LP, van Zaane B, Dekkers OM, Spek CA, Gerdes VE, et al. The effect of levothyroxine on expression of inflammation-related genes in healthy subjects: a controlled randomized crossover study. *Horm Metab Res.* 2014;46(11):789-93.
27. Bavarsad K, Saadat S, Mohammadian Roshan N, Hadjzadeh MA, Boskabady MH. Effects of levothyroxine on lung inflammation, oxidative stress and pathology in a rat model of Alzheimer's disease. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020;277:103437.
28. Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brügel M, Buchbinder S, Otto L et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem.* 2005;51(8):1480-6.
29. Bektas Uysal H, Ayhan M. Autoimmunity affects health-related quality of life in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2016;32(8):427-33.