

## Graves Hastalığı ile Tnf- $\alpha$ , Galektin-3 ve Fibronektin Düzeylerinin İlişkisi

### The Relationship of Graves Disease with Tnf- $\alpha$ , Galectin-3 and Fibronectin Levels

Özgün Araştırma  
Research Article

Ayşe İrem Yasin<sup>®</sup>, Mahmut Muzaffer İlhan<sup>®</sup>, Saime Turan<sup>®</sup>, İlhan Yaylım<sup>®</sup>,  
Özcan Karaman<sup>®</sup>, Ertuğrul Tasan<sup>®</sup>

#### Öz

**Amaç:** Hipertiroidizmin en sık nedeni olan Graves Hastalığı'nın (GH) patogeneğinde hücre ve humoral immün sistemin birlikte rol aldığı düşünülmektedir. TNF-alfa, fibronektin ve galektin-3 inflammatuar süreçlerde etkin rol aldığı bilinen markerlerdir. Çalışmamızda galektin-3, fibronektin ve TNF-alfa moleküllerinin hipertiroidi ve GH ile olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışma 50 Graves, 19 Graves dışı hipertiroidik hasta ve 39 sağlıklı kontrol olmak üzere 108 gönüllü katılımlıyla gerçekleştirildi. Galektin-3, fibronektin ve TNF-alfa düzeyleri enzim bağı immunosorbant assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Graves grubunda (Grup 1) 32 kadın, 18 erkek; Graves dışı hipertiroidi grubunda (Grup 2) 13 kadın, 6 erkek; yaş ve cinsiyet olarak eşleşmiş kontrol grubunda (Grup 3) ise 26 kadın, 13 erkek yer almaktaydı.

**Bulgular:** TNF-alfa düzeyleri Grup 1'de 22,7 $\pm$ 1,97 pg/ml, Grup 2'de 19,8 $\pm$ 2,56 pg/ml, Grup 3'te ise 16,6 $\pm$ 2,29 pg/ml saptandı. GH grubunda TNF-alfa düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,009). Her üç grup arasında galektin-3 ve fibronektin düzeyleri açısından anlamlı farklılık görülmedi.

**Sonuç:** Bu çalışmayla literatürde ilk defa GH ve galektin-3 ilişkisi incelenmiş ve GH'da bilinen inflammatuar markerlerin dışında TNF-alfa yüksekliği gösterilmiştir. Bu bulgu daha önce konuyla ilgili yapılan çalışmalarını destekleyen ve GH'daki inflammatuar sürecin varlığını gösteren bir bulgu olmuştur. Diğer hipertiroidi nedenlerinden farklı olarak oftalmopati, orbitopati, dermopati gibi inflammatuar komorbiditelerle seyreden GH'daki bu inflammatuar sürecin aydınlatılması, hem hastalığın kendisine hem de bu komorbiditelere yönelik yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Fibronektin, galektin-3, graves, hipertiroidizm, TNF-alfa

#### ABSTRACT

**Objective:** In the pathogenesis of Graves' disease (GD), which is the most common cause of hyperthyroidism, cellular and humoral immune systems are thought to play a role together. TNF-alpha, fibronectin and galectin-3 known to play an active role in inflammatory processes. The aim of this study was to investigate the relationship between galectin-3, fibronectin and TNF-alpha molecules with hyperthyroidism and GD.

**Method:** The study included 108 volunteers, 50 Graves, 19 non-Graves hyperthyroid patients and 39 healthy controls. Galectin-3, fibronectin and TNF-alpha levels measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). In the Graves group (Group 1) 32 women, 18 men; in the non-Graves hyperthyroidism group (Group 2) 13 women, 6 men; and there were age- and sex-matched 26 females and 13 males in the control group (Group 3).

**Results:** TNF-alpha levels were 22.7 $\pm$ 1.97 pg/ml in Group 1, 19.8 $\pm$ 2.56 pg/ml in Group 2, and 16.6 $\pm$ 2.29 pg/ml in the control group. TNF-alpha levels were significantly higher in GD group compared to healthy controls (p=0.009). There was no significant difference between the three groups in terms of galectin-3 and fibronectin levels.

**Conclusion:** In this study, the relationship between GD and galectin-3 investigated for the first time in the literature and TNF-alpha levels shown in addition to the inflammatory markers known in GD. This finding supports the previous studies and shows the presence of the inflammatory process in GD. Unlike the other causes of hyperthyroidism, the lightening of this inflammatory process in GD, with inflammatory comorbidities such as ophthalmopathy, orbitopathy and dermatopathy, will contribute to the development of new treatment options both for the disease itself and for these comorbidities.

**Keywords:** Fibronectin, galectin-3, graves, hyperthyroidism, TNF-alpha

Received/Geliş: 24.06.2019  
Accepted/Kabul: 16.10.2019  
Published Online: 05.01.2021

Ayşe İrem Yasin  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
İstanbul - Türkiye  
ayseiremyasin@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-1528-8065

M.M. İlhan 0000-0002-8549-2643  
Ö. Karaman 0000-0003-1050-3501  
E. Tasan 0000-0003-2944-0272  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma  
Hastalıkları Bilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

S. Turan 0000-0001-8307-1688  
İ. Yaylım 0000-0003-2615-0202  
İstanbul Üniversitesi,  
Moleküler Tıp Anabilim Dalı,  
Aziz Sançar Deneysel Tıp  
Araştırma Enstitüsü,  
İstanbul, Türkiye

Bu çalışma 4-7 Nisan 2019 Kıbrıs 3. İç Hastalıkları Akademisi Kongresi'nde SS-067 no'lu sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Cite as: Yasin AI, İlhan MM, Turan S, Yaylım İ, Karaman Ö, Tasan E. Graves hastalığı ile Tnf- $\alpha$ , galektin-3 ve fibronektin düzeylerinin ilişkisi. Tepecik Eğitim. ve Araştır. Hast. Dergisi. 2020;30(3):246-51.



© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim. ve Araştır. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY)

## GİRİŞ

Hipertiroidizmin en sık nedeni olan Graves Hastalığı (GH) guatr, göz hastalığı (oftalmopati veya orbitopati), pretibial veya lokalize miksödem ile karakterize olan dermopatiye yol açabilen otoimmün bir hastalıktır. GH'da serumda izlenen TRAb ve fizik muayenede saptanabilen orbitopati ve dermopati varlığı, hastalığı diğer hipertiroidizm nedenlerinden ayırmaktadır <sup>(1,2)</sup>.

GH patogenezinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörler bulunmaktadır <sup>(3)</sup>. GH'nin en önemli özelliği olan tirotropin [Tiroid Stimulan Hormon (TSH)] reseptörüne karşı gelişmiş stimulan otoantikolar, TSH reseptörünü aktive ederek hipertiroidi bulgularının gelişimine tiroid bezinde T ve B lenfosit birikimi ile diffüz büyümeye neden olmaktadır. İmmün cevap, T hücrelerinin major histokompatibilite kompleksi (MHC) genleri tarafından kodlanan insan lökosit antijen (HLA) sınıf II moleküllerine bağlı yabancı peptidleri veya kendi peptid fragmanlarını algılaması ile başlar. GH, Th2 ağırlıklı bir otoimmün hastalık olmakla birlikte patogenezinde hem hücre (Th1) ,hem de humoral immün (Th2) sistem hücreleri birlikte rol oynamaktadır <sup>(4)</sup>. Yapılan çalışmalar T hücre aktivasyonu sonucu oluşan anormal sitokin salınımının GH klinik bulgularını ortaya çıkardığını düşündürmektedir.

Bu süreçte rol oynadığı düşünülen tümör nekrozu faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), otoimmün monositler, T hücreleri, doğal öldürücü hücreler ve mast hücreleri gibi intratiroidal inflamatuvar hücreler ve tiroid foliküler hücreleri tarafından üretilen ve immünolojik reaksiyonların ve otoimmün hastalıkların gelişiminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan inflamatuvar bir sitokindir <sup>(5)</sup>. Özellikle aktif oftalmopatisi olan Graves hastalarında serum TNF-alfa seviyelerinin arttığı bildirilmiştir <sup>(6)</sup>.

Galektinler adaptif ve immün yanıtta önemli rolleri olan glikan bağlayıcı proteinlerdir <sup>(7)</sup>. İntegrin, laminin

ve fibronektin gibi hücre adezyonunda görevli bazı molekülleri bağlama özellikleri olan hem hücre dışı da hem hücre içinde bulunan multifonksiyonel moleküllerdir <sup>(8,9)</sup>. Üzerinde en sık durulan galektin çeşidi Gal-3 olup neoplastik transformasyon, immün yanıt, adeziv iletilişimler ve büyüme regülasyonu gibi alanlarla olan ilişkisi incelenmiştir <sup>(7,10-13)</sup>. Galektinler ile GH arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma şu ana kadar bulunmamaktadır ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada Gal-1 ve Gal-3'ün inflamasyonun önemli mediatörleri arasında yer aldığı bildirilmiş olup Gal-3 serum düzeyinin IL-6 ve C reaktif protein ile korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir <sup>(14,15)</sup>. Patogenezinde inflamasyonun önemli bir yer tuttuğu GH'da galektinlerin de rol oynadığı düşünülebilir.

Fibronektin ekstraselüler matrikste yaygınca bulunan, doku organizasyonunu ve ekstraselüler matriks bileşimini düzenleyen bir proteindir. Yara iyileşmesi, embriyogenesis, pıhtılaşma (fibrojenik etki) ve hücre migrasyonu/adezyonunda görevli moleküllerdendir <sup>(16)</sup>. GH'da görülen Graves oftalmopatisi (GO) patogenezinde fibrozisin de rol aldığı düşünülerek yapılan çalışmalarda orbital fibroblastların içerisinde fibronektinin de olduğu bazı fibrojenik etkili molekül ekspresyon seviyesinin arttığı bildirilmiştir <sup>(17)</sup>. Fibronektinin yalnızca fibrozisle değil, inflamatuvar süreçlerle de ilişkili olduğu düşünüldüğünde oftalmopatinin eşlik etmediği durumlarda yükselmesi beklenebilir.

Önemli düzeyde komorbiditeye neden olan GH tedavisinde karşılaşılan sınırlılıklar bu alanda birçok bilinmeyen etmenin olduğuna işaret etmektedir. Çalışmamızda galektin-3, fibronektin ve TNF-alfa moleküllerinin hipertiroidi ve GH ile olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu şekilde diğer hipertiroidi nedenlerinden farklı olarak otoimmün bir süreçle ilişkili olan GH etiyolojisinin daha iyi anlaşılması, yeni terapotik ajanların geliştirilmesine dolaylı olarak katkı sağlanması hedeflenmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmamız GH veya GH dışı etiyojolojiye bağıli hipertiroidi hastalarında galektin-3, fibronektin ve TNF-alfa düzeylerinin ölçülmesini ve bu seviyelerin kontrol grubuyla karşılaştırılmasını hedefleyen prospektif bir vaka-kontrol çalışmasıdır.

### Çalışma grubu

Araştırma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran hastalardan, Mart 2014 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında hipertiroidi tanısı alan 69 hasta (50 GH, 19 GH dışı hipertiroidi) ve yaş ve cinsiyet olarak eşleşmiş 39 sağlıklı kontrol grubunun katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Gönüllüler; GH (Grup 1), GH dışı etiyojolojiye bağıli hipertiroidi (Grup 2) ve sağlıklı kontroller (Grup 3) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Hastaların serum örnekleri alınıp çalışılmıştır. Araştırma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak yapıldı (Onay Tarihi: 08.01.2014, Numarası: 71306642/050-01-04/02). Çalışmamız bütün hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden bilgilendirilmiş onam formu alınarak 2009 Helsinki Bildirgesi'ne göre gerçekleştirilmiştir. Araştırma kayıt formunda; hastaların demografik bilgileri ve galektin-3, fibronektin, TNF-alfa, TSH, fT3, fT4, Anti-tiroglobulin (Anti-TG), Anti-tiroidperoksidaz (Anti-TPO), TSH reseptör antikoruna (TRAb) gibi laboratuvar sonuçları yer almaktaydı.

### Fibronektin

Fibronektin düzeylerinin ölçümü için "Human Fibronectin Elisa Kit" yöntemi kullanılmıştır. Antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini kantitatif olarak ölçmek için kullanılan bir yöntemdir. İlk olarak standard solüsyonlar hazırlandı; standard solüsyonlar beş ayrı Ependorf tüpü hazırlanarak dilüsyon yöntemiyle oluşturuldu. Alınan örnekler üretici firma protokolüne uygun olarak işleminden geçirildi. Son aşamada, Elisa cihazı kullanılarak hastaların OD (absorbance) değerlerine göre fibronektin konsantrasyonları 1,52 ng/mL sensitivitede ölçüldü.

### Galektin-3

Galektin-3 düzeyleri "Human Galectin-3 Elisa Kit" yöntemiyle değerlendirildi. İlk olarak kitin içerisindeki antijen kaplı plate 400 ul yıkama tamponu ile 2 kere yıkandı. Standard solüsyonlar yedi ayrı Ependorf tüpü hazırlanarak dilüsyon yöntemiyle oluşturuldu. Alınan örnekler üretici firma protokolüne uygun olarak işleminden geçirildi. Son aşamada, Elisa cihazı kullanılarak hastaların OD (absorbance) değerlerine göre Galektin-3 konsantrasyonları 0,12 ng/mL sensitivitede ölçüldü.

### TNF-alfa

TNF-alfa düzeyleri "Human TNF-alfa ELISA KIT" yöntemiyle değerlendirildi. Standard solüsyonlar 6 ayrı Ependorf tüpü hazırlanarak dilüsyon yöntemiyle oluşturuldu. Alınan örnekler üretici firma protokolüne uygun olarak işleminden geçirildi. Son aşamada, Elisa cihazı kullanılarak hastaların OD (absorbance) değerlerine göre TNF-alfa konsantrasyonları 8 pg/mL sensitivitede ölçüldü.

### İstatistik

Araştırmada elde edilen tüm veriler SPSS (IBM Statistical Package for Social Sciences, IBM Corporation, NY, USA) 21.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak özetlenmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla grup Kruskal Wallis Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamıza 69 hasta ve 39 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 108 gönüllü alındı. Hasta grubu; GH (Grup 1) ve Graves dışı etiyojiye bağlı hipertiroidi (Grup 2) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Grup 1'de 50, Grup-2'de 19 hasta ve Grup 3 kontrol grubunda bulunan 39 sağlıklı gönüllü vardı. Grup 1'de 32 kadın, 18 erkek; Grup 2'de 13 kadın, 6 erkek; kontrol grubunda 26 kadın, 13 erkek yer almaktaydı. Grup 1'de ortalama yaş 41,9 $\pm$ 1,85, Grup 2'de 44,4 $\pm$ 3,37; kontrol grubunda ise 37,4 $\pm$ 1,46 idi. Hastaların demografik bilgileri ve ölçülen parametrelerin sonuçları tabloda sunulmuştur (Tablo 1).

TNF-alfa düzeyleri Grup-1'de 22,7 $\pm$ 1,97 pg/ml, Grup 2'de 19,8 $\pm$ 2,56 pg/ml, kontrol grubunda ise 16,6 $\pm$ 2,29 pg /ml saptandı. GH grubunda (Grup 1) TNF-alfa düzeyi sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,009) (Tablo 2).

**Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun özellikleri.**

	Grup-1 (n=50)	Grup-2 (n=19)	Grup-3 (n=39)
Yaş (yıl)	41,9 $\pm$ 1,85	44,4 $\pm$ 3,37	37,4 $\pm$ 1,46
Cinsiyet (kadın/erkek)	32/18	13/6	26/13
fT4 (pmol/L)	34,6 $\pm$ 2,30	26,9 $\pm$ 2,73	13,5 $\pm$ 0,23
fT3 (pmol/L)	14,9 $\pm$ 2,02	8,8 $\pm$ 1,28	4,6 $\pm$ 0,51
TSH (mIU/L)	0,01 $\pm$ 0,001	0,004	1,4 $\pm$ 0,11
TRAb (IU/L)	11,8 $\pm$ 1,7	0,04 $\pm$ 0,04	0,6 $\pm$ 0,04
Anti-TPO (IU/mL)	764,7 $\pm$ 102,73	279 $\pm$ 217,72	20,6 $\pm$ 5,93
Anti-TG (IU/mL)	136 $\pm$ 22,6	26,5 $\pm$ 20,35	8,33 $\pm$ 1,83

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma ile gösterilmiştir. Grup-1: GH Grup-2: GH dışı hipertiroidi Grup-3: Kontrol TSH: Tiroid stimulan hormon TRAb: TSH reseptör antikoru Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz Anti-TG: Anti-tiroglobulin fT3 (N=3,5-7,8 pmol/L) fT4 (N=9-19 pmol/L) TSH (N=0,35-4,94 uIU/mL) TRAb (N= <1.0 IU/L) Anti-TG (N=0-4,11 IU/mL) Anti-TPO (N=0-5,61 IU/mL).

**Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarında TNF $\alpha$ , Galektin-3 and fibronektin düzeylerinin karşılaştırılması.**

	Grup-1	Grup-2	Grup-3	p
TNF $\alpha$ (pg/ml)	22,7 $\pm$ 1,97*	19,8 $\pm$ 2,56	16,6 $\pm$ 2,29	0,031
Galektin-3 (ng/ml)	6,4 $\pm$ 1,45	4,5 $\pm$ 1,13	6,8 $\pm$ 1,65	NS
Fibronektin (ng/ml)	163,6 $\pm$ 21,41	205,6 $\pm$ 44,6	177,7 $\pm$ 18,62	NS

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma ile gösterilmiştir. TNF $\alpha$ : Tümör nekrozis faktör alfa TNF alfa (N=25-800 pg/ml), Galektin-3 (N=0,47-30 ng/ml), Fibronektin (N=2-600 ng/ml) Grup-1: GH Grup-2: GH dışı hipertiroidi Grup-3: Kontrol \*Group I vs. Group III p=0,009.

Galektin-3 düzeylerine bakıldığında ise grup-1'de 6,4 $\pm$ 1,45 ng/ml iken, Grup 2'de 4,5 $\pm$ 1,13 ng/ml, kontrol grubunda ise 6,8 $\pm$ 1,65 ng/ml saptandı. Her üç grup arasında anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 2).

Fibronektin düzeyleri Grup 1'de 163,6 $\pm$ 21,41 ng/ml saptanırken, Grup 2'de 205,6 $\pm$ 44,6 ng/ml, kontrol grubunda 177,7 $\pm$ 18,62 ng/ml olarak ölçüldü. Her üç grup arasında fibronektin düzeyleri açısından anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Hipertiroidin en sık görülen nedeni olan GH, toplumda insidans ve prevalansının yüksek olması ve eşlik eden problemler nedeniyle önemli bir sorun oluşturmaktadır. Antitiroid tedaviyle kontrol altında tutulmasına rağmen nökslerle de karşımıza çıkmakta ve radyoaktif iyot ve cerrahi seçeneklerine de gerek duyulabilmektedir. Hastalığın otoimmün süreçler sonucunda ortaya çıkması ve oftalmopati, orbitopati, dermopati gibi inflamatuvar süreçlerin eşlik etmesi, özellikle bu komorbid durumların takip ve tedavisinde inflamatuvar markerların kullanılabileceğini düşündürmektedir. GH patogenezinin daha iyi aydınlatılması hastalık hakkındaki bilgilere katkı sağlayarak yeni terapotik ajanların gelişimine de hız kazandıracaktır. GH patogenezinde sitokinlerin önemli rol oynaması göz önüne alınarak, çalışmamızda galektin-3, fibronektin ve TNF-alfa ile GH ilişkisi araştırılmıştır. Graves hastalarında TNF-alfa seviyeleri, yüksek bulunurken galektin-3 ve fibronektin düzeyinin farklı olmadığı görülmüştür.

TNF alfa ile GH ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Ancak bu araştırmaların çoğunda oftalmopati GH grupları ele alınmıştır. GH'da hastalığın kendisinin otoinflamatuvar bir süreçle seyrettiği düşünüldüğünde oftalmopati eşlik etmese dahi TNF alfa düzeyinin etkileneceği düşünülebilir. Pedro ve ark. (18) tarafından yapılan çalışmada 29 Graves hastasında anti-tiroid tedaviyle birlikte yüksek olan TNF-alfa değerlerinin azalarak kontrollerle aynı seviyeye geldi-

ği gösterilmiş, oftalmopatisi olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Shen ve ark. (6) tarafından yapılan bir çalışmada içerisinde TNF-alfa'nın da olduğu Th1 ve Th2 kökenli sitokinlerin oftalmopati ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada aktif oftalmopatisi olan hastalarda TNF-alfa düzeyi, inaktif oftalmopati ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Wakelkamp ve ark.'nın (19) yaptığı 62 oftalmopatili Graves Hastası ve 62 sağlıklı kontrol grubunun yer aldığı başka bir çalışmada da GO ile TNF-alfa ilişkisi doğrulanmıştır. Bulunan bu ilişki Th1 sitokinlerin retroorbital fibroblastları stimüle ederek hyalüronik asit sentezini arttırmasına ve orbital otoantijen TSH reseptör ekresyonunu modüle edici etkisine dayandırılmıştır. Bununla birlikte orbital fibroblastlar tarafından TSH stimülasyonunun etkisiyle TNF-alfa sentezlendiği de öne sürülmüştür (20). Bu ilişki TNF-alfa sitokin ailesini etkileyen genetik bir polimorfizmin GO'ya yakınlık oluşturduğu gösterilerek desteklenmiştir (21). TNF-alfa seviyesinin yükselmesi göz önüne alınarak bir anti-TNF ajanı olan infliksimabın oftalmopatide kullanılabileceği düşünülmüş ve başarılı sonuçlar alınmıştır (22).

Bizim çalışma grubumuzda da benzer şekilde Graves hastalarının oftalmopatisi bulunmamasına karşın, inflamatuvar bir marker olan TNF-alfa seviyeleri GH grubunda GH dışı hipertiroidi grubu ve kontrol grubuna göre yüksek saptanması GH 'da komorbid durumlar eşlik etmese dahi otoinflamatuvar sürecin devam ettiğini göstermesi açısından anlamlı bir bulgu olmuştur.

Benzer şekilde inflamatuvar süreçlerde etkin rol aldığı bilinen fibronectin ve galektin-3 düzeylerinde ise anlamlı yükseklik görülmemiştir. Çalışmamızda fibronectin ve galektin-3 ile GH arasında ilişki gösterilememesinin nedeni, bu moleküllerin multifonksiyonel özelliklerinin bulunması ve birçok fizyolojik süreçte de etkin görev olması olarak düşünülebilir. Diğer taraftan bakıldığında GH ve GO patogenezinin multi-faktöryel ve kompleks bir süreç olduğu, sadece infla-

masyon ve oksidatif stresle açıklanamayacağı da düşünülebilir. Ayrıca sitokin profilini etkilediği gösterilen anti-tiroid ilaçlar, galektin-3 ve fibronectin seviyeleri üzerinde de etkili olabilir. Ayrıca çalışmamızda bakılan moleküller sistemik dolaşımdan alınan kan örneklerinden incelenmiştir. Her ne kadar sistemik dolaşımda bulunuyor olsalar da, oftalmopati ve dermopati süreçlerinde dokudaki fibroblastlar tarafından üretilen moleküllerin doku düzeyleri GH ile arasındaki ilişkiyi daha net gösterebilir.

Sonuç olarak bu çalışma ile literatürde ilk defa GH ve galektin-3 ilişkisi incelenmiştir. Ayrıca GH ile TNF alfa düzeyinin ilişkisi literatürdeki bilgileri destekler şekilde ortaya konmuştur. Bu veriler ilerleyen süreçlerde anti TNF tedavilerin GH'nın yol açtığı orbitopati, oftalmopati ve dermopati gibi komorbidetelerin tedavisinde daha etkin rol oynayabileceğini düşündürmekle birlikte TNF-alfa, fibronectin, galektin-3 ve GH arasındaki ilişki, anti-tiroid tedavi öncesi ve sonrası düzeyleri karşılaştıran, inflamasyon belirteçlerini hem sistemik dolaşımda hem de lokal olarak değerlendiren, daha büyük örneklemeler ile yapılacak çalışmalarla net bir şekilde ortaya konabilir. GH'daki inflamatuvar sürecin aydınlatılması, hem hastalığın kendisine hem de oluşturduğu komorbiditelere yönelik yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

**Etik Kurul Onayı:** Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (08.01.2014-1/2).

**Çıkar Çatışması:** Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Bezmialem Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Çalışmaya katılan tüm gönüllülerden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Ethics Committee Approval:** Bezmialem Vakıf University Clinical Research Ethics Committee approval was obtained (08.01.2014-1/2).

**Conflict of Interest:** No conflict of interest.

**Funding:** The study was supported by Bezmialem University Scientific Research Projects (BAP).

**Informed Consent:** Informed consent form was obtained from all volunteers.

## KAYNAKLAR

1. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2010;362:726-38. [\[CrossRef\]](#)
2. Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26:273-9. [\[CrossRef\]](#)
3. Prabhakar BS, Bahn RS and Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev.* 2003;24:802-35. [\[CrossRef\]](#)
4. Hekimsoy Z. Graves hastalığı'nda otoimmünite. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics.* 2010;3:24-33.
5. Coperchini F, Pignatti P, Leporati P, Carbone A, Croce L, Magri F, et al. Normal human thyroid cells, BCPAP, and TPC-1 thyroid tumor cell lines display different profile in both basal and TNF-alpha-induced CXCL8 secretion. *Endocrine.* 2016;54:123-8. [\[CrossRef\]](#)
6. Shen J, Li Z, Li W, Ge Y, Xie M, Lv M, et al. Th1, Th2, and Th17 Cytokine Involvement in Thyroid Associated Ophthalmopathy. *Dis Markers.* 2015;2015:609593. [\[CrossRef\]](#)
7. Rabinovich GA and Toscano MA. Turning 'sweet' on immunity: galectin-glycan interactions in immune tolerance and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:338-52. [\[CrossRef\]](#)
8. Liu FT, Patterson RJ and Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1572:263-73. [\[CrossRef\]](#)
9. Viguier M, Advedissian T, Delacour D, Poirier F and Deshayes F. Galectins in epithelial functions. *Tissue Barriers.* 2014;2:e29103. [\[CrossRef\]](#)
10. Thiemann S and Baum LG. Galectins and immune responses-just how do they do those things they do? *Annu Rev Immunol.* 2016;34:243-64. [\[CrossRef\]](#)
11. Henderson NC and Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunol Rev.* 2009;230:160-71. [\[CrossRef\]](#)
12. Chen HY, Liu FT and Yang RY. Roles of galectin-3 in immune responses. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2005;53:497-504.
13. Acosta-Rodriguez EV, Montes CL, Motran CC, Zuniga EI, Liu FT, Rabinovich GA, et al. Galectin-3 mediates IL-4-induced survival and differentiation of B cells: functional cross-talk and implications during *Trypanosoma cruzi* infection. *J Immunol.* 2004;172:493-502. [\[CrossRef\]](#)
14. Eliaz I. The Role of Galectin-3 as a Marker of Cancer and Inflammation in a Stage IV Ovarian Cancer Patient with Underlying Pro-Inflammatory Comorbidities. *Case Rep Oncol.* 2013;6:343-9. [\[CrossRef\]](#)
15. de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, Muller Kobold AC, van Gilst WH, Hillege HL, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med.* 2012;272:55-64. [\[CrossRef\]](#)
16. To WS and Midwood KS. Plasma and cellular fibronectin: distinct and independent functions during tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2011;4:21. [\[CrossRef\]](#)
17. Tsai CC, Wu SB, Chang PC and Wei YH. Alteration of Connective Tissue Growth Factor (CTGF) Expression in Orbital Fibroblasts from Patients with Graves' Ophthalmopathy. *PLoS One.* 2015;10:e0143514. [\[CrossRef\]](#)
18. Pedro AB, Romaldini JH and Takei K. Changes of serum cytokines in hyperthyroid Graves' disease patients at diagnosis and during methimazole treatment. *Neuroimmuno Modulation.* 2011;18:45-51. [\[CrossRef\]](#)
19. Wakelkamp IM, Gerding MN, Van Der Meer JW, Prummel MF and Wiersinga WM. Both Th1- and Th2-derived cytokines in serum are elevated in Graves' ophthalmopathy. *Clin Exp Immunol.* 2000;121:453-7. [\[CrossRef\]](#)
20. van Steensel L and Dik WA. The orbital fibroblast: a key player and target for therapy in graves' ophthalmopathy. *Orbit.* 2010;29:202-6. [\[CrossRef\]](#)
21. Khalilzadeh O, Noshad S, Rashidi A and Amirzargar A. Graves' ophthalmopathy: a review of immunogenetics. *Curr Genomics.* 2011;12:564-75. [\[CrossRef\]](#)
22. Durrani OM, Reuser TQ and Murray PI. Infliximab: a novel treatment for sight-threatening thyroid associated ophthalmopathy. *Orbit.* 2005;24:117-9. [\[CrossRef\]](#)