

T.C. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI



KRONİK OTOİMMÜN TİROİDİTTE LÖKOSİT SAYISININ ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİNE ORANI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge KURTEL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Erkan Melih ŞAHİN

Çanakkale/2019

T.C. ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

KRONİK OTOİMMÜN TİROİDİTTE LÖKOSİT SAYISININ ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİNE ORANI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge KURTEL

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Erkan Melih ŞAHİN

Çanakkale/2019

FAKÜLTE YÖNETİM KURULU KARARI

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı uzmanlık çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Araş. Gör. Dr Özge KURTEL'in Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24/05/2019...

TEZ KONU BAŞLIĞI
Kronik Otoimmün Tiroiditte Lökosit Sayısının Ortalama Trombosit Hacmine Oranı

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Erkan Melih ŞAHİN

Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

Prof.Dr.Erkan Melih ŞAHİN

Prof.Dr.Dilek Toprak

Dr.Öğr.Üy. Yusuf Haydar ERTEKİN

İmzası

.....

.....

.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 30.10.2019 tarih ve 1.19.10.1. sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer DEMİR
Dekan
Dekan

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca katkılarını esirgemeyen tüm saygıdeğer hocalarıma,

Destekleriyle her zaman yanımda olmayı başaran dostlarıma,

Asistanlığım boyunca bilgi, birikim ve deneyimlerini paylaşan, mesleğimin inceliklerini öğreten, bu zorlu süreçte sabırla yol gösteren, ufkumu genişleten tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Erkan Melih ŞAHİN'e

Her an yanımda olduklarını bildiğim Paşa ÖZKESKİN, Dudu ÖZKESKİN, Mustafa ÖZKESKİN'e

Her zorluğa katlanmamı sağlayan, yaşam kaynağım, en büyük dayanağım, ailem; Hatice KURTEL, Kazım KURTEL ve Gözde KURTEL KOÇHAN'a

Varlığıyla ve tatlılığıyla hayatıma renk katan Işıl Ece KOÇHAN'a

Teőekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

AMAÇ:

Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) primer hipotiroidizmin en sık görülen nedeni olup, aile hekimlerinin birinci basamakta sık karşılaşıp tedavi ettiği bir endokrin hastalıktır. Çalışmamızın amacı inflamasyon sürecinin etkin olduğu bu hastalık kümesinde inflamasyon belirteci olarak WMR'nin tanısal değerini incelemektir.

METOT:

Çalışmamız olgu-kontrol deseninde metodolojik bir çalışmadır. Çalışma hastanemize başvurmuş primer hipotiroidi tanısı almış 313 kişi ve sağlıklı 201 kişiden oluşan kontrol grubu olarak toplam 514 katılımcıdan oluşmaktadır. Katılımcılar telefonla aranarak kayıtlı tetkiklerinin kullanımı için onamları alınmış ve sosyodemografik veri formu doldurulmuştur.

BULGULAR:

Çalışma grupları yapılandırıldığında aşikar hipotiroidi grubunda 261, subklinik hipotiroidi grubunda 52, kontrol grubunda 201 katılımcı mevcuttu. Aşikar hipotiroidi grubunda 183, subklinik hipotiroidi grubunda 25 katılımcı antikor pozitifti.

Katılımcıların 426'sı (%82,9) kadınlardan, 88'i (%17,1) erkeklerden oluşmaktaydı. Yaş ortalamaları $37,1 \pm 12,0$ yıldır. Yaş ortalamaları çalışma grubunda ($38,5 \pm 12,4$) kontrol grubundan ($35,0 \pm 11,2$) anlamlı yüksekti. Yaş grupları arasında lökosit ve WMR ortalamaları 18-44 yaş grubunda 45-65 yaş grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

Çalışma gruplarında MPV ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı. Literatürle uyumlu şekilde aşikar hipotiroidi grubunun ortalaması subklinik hipotiroidi grubunun ortalamasından ve kontrol grubu ortalamasından anlamlı olarak daha yüksektir. Subklinik hipotiroidi ile kontrol

grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında WMR ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı.

Antikor varlığına göre pozitif ve negatif gruplar arasında lökosit, MPV ve WMR ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı. Antikor pozitif hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında lökosit, MPV ve WMR ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı.

SONUÇ:

Hashimoto tiroiditinde değerlendirdiğimiz WMR'nin tanısal değerinin olmadığını belirledik ve bu alanda spesifikite göstermediği sonucuna vardık. Hashimoto tiroiditinde anlamlı olabilecek inflamasyon belirteçlerini bulmak için daha fazla çalışma gereklidir.

Anahtar kelimeler: İnflamasyon belirteçleri, Hashimoto tiroiditi, WMR, MPV

ABSTRACT

OBJECTIVE:

Chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto thyroiditis) is the most common cause of primary hypothyroidism and it is an endocrine disease that family physicians frequently encounter and treat in primary care. The aim of our study is to examine the diagnostic value of WMR as a marker of inflammation in this cluster of diseases where the inflammation process is effective.

METHODS:

Our study is a methodological study in case-control design. The study consisted of 514 participants who were admitted to our hospital with a total of 313 people with primary hypothyroidism and a healthy control group of 201. The participants were contacted by telephone and their consent was obtained for the use of the registered examinations and the sociodemographic data form was filled out.

RESULTS:

When the study groups were structured, there were 261 participants in the overt hypothyroidism group, 52 patients in the subclinical hypothyroidism group, and 201 participants in the control group. There were 183 antibody positive in the overt hypothyroidism group and 25 participants in the subclinical hypothyroidism group.

Of the participants, 426 (82.9%) were females and 88 (17.1%) were males. The mean age was 37.1 ± 12.0 years. The mean age was significantly higher in the study group (38.5 ± 12.4) than the control group (35.0 ± 11.2). The mean leukocyte and WMR levels were significantly higher in the age group 18-44 than in the 45-65 age group.

There was a significant difference between the groups in terms of MPV averages in the study groups. Consistent with the literature, the mean of the overt hypothyroidism group was significantly higher than the mean of subclinical

hypothyroidism group and the mean of the control group. There was no significant difference between subclinical hypothyroidism and control group. There was no significant difference between the groups in terms of WMR averages.

According to the presence of antibodies, no significant difference was found between positive and negative groups in terms of leukocyte, MPV and WMR. There was no significant difference between leukocyte, MPV and WMR mean in antibody positive patients and control group.

CONCLUSION:

We found that the WMR that is evaluated in Hashimoto's thyroiditis was not diagnostic value and did not show any specificity in this area. Further study is necessary to find markers of inflammation that may be significant in Hashimoto's thyroiditis.

Key Words: Inflammation markers, Hashimoto thyroiditis, WMR, MPV

İÇİNDEKİLER

DİZİN	SAYFA NUMARASI
İç Kapak	
Kabul – Onay Sayfası	
Teşekkür	iii
Özet ve Anahtar Sözcükler	iv
İngilizce Özet (Abstract and Key Words)	vi
İçindekiler	viii
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	x
Tablolar Dizini	xii
Şekiller Dizini	xiii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Tiroid Bezi Anatomi ve Fizyolojisi	3
2.2. Tiroid Hormonlarının Etkileri	4
2.2.1. Metabolizmanın düzenlenmesi	4
2.2.2. Sempatik Aktivasyon	4
2.2.3. Hematopoetik Sistem Üzerine Etkiler	5
2.2.4. Nöromusküler Etkiler ve Kemik Metabolizmasının Düzenlenmesi	5
2.2.5. Solunum Sistemi Üzerine Etkiler	5
2.2.6. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkiler	5
2.2.7. Kardiyovasküler Sistem ve Lipit Metabolizması üzerine etkiler	5
2.3. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları	6

2.3.1. Guatr	6
2.3.2. Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm	6
2.3.3.Hipotiroidizm	7
2.4. Hashimoto Tiroiditi	7
2.5. Tiroid Fonksiyon Testleri	9
2.6. Tiroid Otoantikorları	10
2.7. İnflamasyon Belirteçleri	10
3. Gereç ve Yöntem	12
3.1. Evren ve Örneklem	12
3.2. Veri Toplama Araçları	12
3.3. Uygulama	14
3.4. İzin ve Onamlar	15
3.5. İstatistiksel Analiz	15
4. Bulgular	16
5. Tartışma	23
6. Sonuç	34
7. Kaynaklar	35
8. Ekler	45
Ek 1 Sosyodemografik Veri Formu ve Onam Formu	45
Ek 2 Etik Kurul Onayı	49

KISALTMALAR VE SİMGELER

Anti-TPO	Anti-tiroidperoksidaz
Anti-TG	Anti-tiroglobulin
Ark.	Arkadaşları
ATP	Adenozin Trifosfat
BK	Beyaz küre- lökosit sayısı
CRP	C-Reaktif Protein
CTLA-4	Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen-4
ÇOMÜ	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
DIT	Diiyodotirozin
DM	Diyabetes Mellitus
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ICMA	İmmünokemiluminisans yöntem
IgG4	İmmünglobulin G4
IL-6	İnterlökin-6
IRMA	İmmünoradyometrik yöntem
KAH	Koroner Arter Hastalığı
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MHC-II	Major Doku Uygunluk Kompleksi
MIT	Monoiyodotirozin
MPV	Ortalama Trombosit Hacmi
NLR	Nötrofil Lenfosit Oranı
PDW	Trombosit Dağılım Genişliği
PLR	Trombosit Lenfosit Oranı
SAA	Serum Amiloid A

sT3	Serbest T3
sT4	Serbest T4
T3	Triiodotironin
T4	Tiroksin
TBG	Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TG	Tiroglobulin
TKS	Tam Kan Sayımı
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TPO	Tiroidperoksidaz
TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
WBC	Lökosit Sayısı- Beyaz Küre
WMR	Lökosit Sayısının Ortalama Trombosit Hacmine Oranı

TABLolar DİZİNİ

<u>DİZİN</u>	<u>SAYFA NUMARASI</u>
Tablo 3.1 Çalışmaya alınma ve hariç bırakma kriterleri	13
Tablo 4.1 Katılımcıların sosyodemografik özellikleri	16
Tablo 4.2 Katılımcıların sigara kullanım durumları	17
Tablo 4.3 Çalışma grup ve alt grup katılımcı özellikleri	18
Tablo 4.4 Yaş gruplarında hematolojik parametrelerin dağılımı	19
Tablo 4.5 Çalışma gruplarında hematolojik parametrelerin dağılımı	20

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>DİZİN</u>	<u>SAYFA NUMARASI</u>
Şekil 1 Çalışma grubu ve kontrol grubu MPV karşılaştırması	21
Şekil 2 Otoimmüniteye göre MPV karşılaştırması	22



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hipotiroidizm toplumda sık rastlanan bir endokrin bozukluktur. Kadınlarda erkeklere oranla 4-7 kat daha sık görülmektedir, özellikle orta yaşta insidansı artmaktadır. ABD’de yapılan NHANES III çalışmasına göre %4,6 sıklıkla görülmekte olup %4,3’ü subklinik %0,3’ü ise klinik hipotiroidizmden oluşmaktadır. 65 yaş üstü bireylerde ise bu oranlar subklinik hipotiroidi için %13,7 klinik hipotiroidi için %1,7’ye çıkmaktadır (1).

Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) primer hipotiroidizmin en sık görülen nedenidir. Otoimmünite ve inflamasyonla seyreden kronik otoimmün tiroidit, primer hipotiroidinin en sık nedeni olup aile hekimlerinin birinci basamakta sık karşılaştığı ve tedavi ettiği bir endokrin hastalıktır. Patogenezinde otoimmünite ve inflamasyon yer almaktadır. Hastaların büyük bir kısmı ilk değerlendirmede aşikar veya subklinik hipotiroidilidir. Klinik hipotiroidide serum T3 ve T4 düzeyi, T3 dönüşümü azalmış, serum TSH düzeyi artmıştır [2]. Subklinik hipotiroidide ise serum TSH düzeyinin artışına rağmen serum T3 ve T4 düzeyi artışı görülmez. Tiroid peroksidaz, tiroid hormonu sentezinde anahtar enzimdir (2,3). Tiroid peroksidaza karşı gelişen otoantikörler (Anti-TPO ve Anti-TG) Hashimoto tiroiditinde %90 oranında pozitif görülmektedir. Anti-TPO Hashimoto tiroiditi tanısında en yardımcı laboratuvar testidir (3,4). Subklinik hipotiroidizmde antikörlerin varlığı tablonun aşikar hipotiroidiye ilerleme oranını arttırmaktadır. Klinik ve subklinik hipotiroidizm çok çeşitli kalp hastalıkları ve aterosklerozla ilişkilendirilmiştir (5,6)

İnflamasyon belirteçleri akut veya kronik inflamasyonun varlığında artan veya azalan göstergelerdir. Kardiyovasküler hastalıklarda CRP’nin prediktif değeri ve kardiyovasküler risk taramasında CRP ölçümünün muhtemel rolü üzerine sürekli genişleyen bir literatür vardır. 30’dan fazla epidemiyolojik çalışma, özgül olmamakla birlikte CRP yüksekliği ile kardiyovasküler olay ve ateroskleroz prevalansı arasında belirgin ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur.

Son dönemlerde kardiyovasküler olaylar ve aterosklerozda çeşitli inflamasyon belirteçlerinin rolünün araştırıldığı çalışmalar mevcuttur (7).

Trombositler aterosklerotik komplikasyonların patogeneğinde, plak rüptürü sonrası tromboz oluşumuna katkıda bulunur. Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit fonksiyonlarının bir göstergesidir. Büyük trombositler daha yoğun granüller içerir. Yüksek MPV seviyesi koroner kalp hastalığı olanlarda myokard infarktüsü ve myokard infarktüsü sonrası vasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Diyabetes mellitus, metabolik sendrom, hiperkolesterolemi, sigara kullanımı gibi vasküler risk faktörü olan hastalarda ve renal arter stenozunda trombosit boyutunun arttığı bildirilmiştir. Ayrıca subklinik hipotiroidide MPV'nin anlamlı olabileceği ve anti-TPO ile korele olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (8).

Lökosit sayısının ortalama trombosit hacmine oranı (WMR, white blood cell count to mean platelet volume ratio) akut koroner sendromlar ve metabolik sendromda prognostik belirteç olabileceği belirtilmiştir (9).

Çalışmamızda inflamasyon süreçlerinin etkin olduğu Hashimoto tiroiditi hastalık kümesinde bir inflamasyon belirteci olarak WMR'nin tanısal değeri incelenecektir. Doğrudan bu ilişkiyi araştıran başka bir çalışmaya literatür taraması sırasında rastlanmamıştır. Bu çalışmanın amacı, lökosit sayısının ortalama trombosit hacmine oranının (WMR) kronik otoimmün tiroiditte değişimini göstermek ve tanı gücünü hesaplamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Tiroid hormonları, insanlarda beyin ve somatik gelişimin, metabolik aktivitenin kritik belirleyicileridir. Hemen hemen her organ ve sistemin işlevini etkiler. Bu işlevleri yerine getirmek için tiroid hormonları sürekli mevcut olmalıdır, bu nedenle tiroid bezinde büyük miktarda tiroid hormonu deposu vardır. Hormon düzenleme mekanizması küçük konsantrasyonlara karşı hassas olacak şekilde özelleşmiştir (11,12).

Tiroid bezi sağlıklı bir erişkinde 15-30 gr ağırlığındadır. Varyasyonlar olmakla beraber krikoid kıkırdağın altında iki adet lob, bunları birleştiren istmus ve üstte piramidal lobtan oluşur. Bağ dokudan oluşan gerçek bir kapsülü vardır (13,14).

Tiroidin foliküler hücreleri iki önemli hormon üretiminden sorumludur: Triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4). Bu iki hormon bazal metabolizmayı düzenler. Hücre içinde çekirdekte bulunan reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Ayrıca mitokondriyi etkileyerek oksidasyon sürecini hızlandırır, membrandaki enzimlerin aktivitesini kontrol ederler (15).

Tiroid hormon sentezi için gerekli tüm biyokimyasal yollar hipotalamus-hipofiz-tiroid bezleri arasında işler. T3 ve T4, hipofizden salgılanan tiroid stimüle edici hormon (TSH) uyarısıyla salınırlar. TSH salınımı ise iki mekanizmayla kontrol edilir. Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) hipotalamusun paraventiküler çekirdeğinde sentezlenip venöz pleksus aracılığıyla hipofize geçerek TSH sentez ve salınımını uyarır. T3 ve T4 hormonları hipofizer TSH salınımını direkt baskılar. T4'ün baskılayıcı etkisi T3'ten fazla olup, etkisini hücre içinde T3'e dönüşümüyle gösterir. Tiroid hormonları hipotalamus üzerine de geri besleme etkisine sahip olup TSH'ı baskılamaktadır (15,16).

Tiroid hormonları dolaşımında serbest ve bağlı olmak üzere iki formda bulunurlar. Metabolik olarak aktif komponentleri olan serbest hormonlar

dolaşımda çok küçük miktarlarda bulunur. Dolaşımdaki total T4'ün %0,03, total T3'ün %0,3'ü serbest hormondur. Hormonların büyük bölümü tiroid hormonları bağlayan proteinlere bağlıdır. Bunların en önemlisi tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) olup, tiroid hormonlarının yaklaşık %75'ini bağlar. Diğer bağlayıcılardan transtrein ve albumin T4'ün %10-15'ini bağlarken T3 TBG dışındakilere bağlanmamaktadır (16,17).

Tiroglobulin (TG) foliküler hücreler tarafından sentezlenen ve folikül lümeninde kolloid içinde depolanan kompleks bir glikoproteindir. Lümene salındıktan sonra tüm basamaklar TG üzerinden gerçekleşir. Hormon sentezindeki ilk basamak iyotun aktif taşınımıyla (soydum bağımlı) plazmadan hücre içine alınmasıdır. Sentezdeki ikinci basamak iyotun oksitlenmesidir. İyot tiroglobulin üzerindeki tirozin amino asidine bağlanır, buna organifikasyon denir. Bir iyot bağlanırsa monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanırsa oluşan molekül diiyodotirozindir (DIT), hormonal olarak inaktiftirler. Üçüncü basamakta ise MIT ve DIT birleşiminden T3, iki DIT birleşiminden T4 oluşur. Tüm bu basamakları TG üzerinden katalizleyen enzim tiroid peroksidaz (TPO) enzimidir (15,16,17).

2.2. TIROİD HORMONLARININ ETKİLERİ

2.2.1. Metabolizmanın Düzenlenmesi

Tiroid hormonları temel olarak metabolizmanın devamlılığında sorumludur. Enerji üretimi için T3 doğrudan mitokondiyal solunumu uyararak ATP üretimini artırır. Buna bağlı olarak termoregülasyonu sağlar (18).

2.2.2. Sempatik Aktivasyon

Tiroid hormonları beta adrenerjik reseptör sayısının artışı sağlayarak katekolamin duyarlılığını artırır (18,19).

2.2.3. Hematopoetik Sistem Üzerine Etkiler

Tiroid hormonları kemik iliğini doğrudan etkileyerek ve ayrıca serum eritropoetin seviyesini arttırarak hematopoezi uyarır. Ayrıca 2,3 difosfogliserat düzeyini arttırarak doku oksijenasyonunu hızlandırır (19).

2.2.4. Nöromusküler Etkiler ve Kemik Metabolizmasının Düzenlenmesi

Fetal dönemden itibaren kas-iskelet sistemi ve sinir sisteminin normal gelişimi için tiroid hormonları gereklidir. Protein sentezi, kemik yapımı ve epifiz gelişimi için modülatör rol oynamaktadır (19).

2.2.5. Solunum Sistemi Üzerine Etkiler

Solunumun merkezi kontrolünü sağlamak için solunum sayısını azaltıp arttırarak hipoksi ve hiperkapniye cevapta rol oynar (19,20).

2.2.6. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkiler

Tiroid hormonları gastrointestinal motiliteyi doğrudan ve dolaylı olarak düzenlemektedir. Ayrıca iştah kontrolü de sağlamaktadır. Eksikliğinde iştah azalması ve konstipasyon sık görülmektedir (19,21).

2.2.7. Kardiyovasküler Sistem ve Lipit Metabolizması Üzerine Etkiler

Kalp tiroid hormonları için ana hedefidir. Tiroid hormonlarının hücre içi nükleer reseptörler aracılığıyla gen ekspresyonunu sağlarlar. Hücre içi elektrolit dengesini (özellikle sodyum-kalsiyum, sodyum-potasyum) ve stabilizasyonunu sağlarlar. Sarkoplamik retikulumun kasılması için gerekli kalsiyumun hücre içine alınmasını uyarırlar. Beta adrenerjik reseptör sayısını artış sağlayarak sempatomimetik duyarlılığını arttırırlar. İnotropi ve kalp atım hızına etki ederler. Böylece kalbin sistolde kasılması ve diyastolde gevşemesinde rol oynarlar. Kan hacmini ve kalp ritmini kontrol altında tutarlar (16,19,22).

Tiroid hormonları, lipitlerin sentezi, metabolizması ve mobilizasyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Tiroid fonksiyonundaki değişikliklerin,

lipoproteinlerin yapısında değişikliklere neden olduğu ve taşınmasını etkilediği iyi bilinmektedir. Dislipidemiler ve aterosklerotik kalp hastalıkları tiroid fonksiyon bozukluklarında sık görölmektedir (19,22,23).

2.3. TİROİD FONKSİYON BOZUKLUKLARI

2.3.1. Guatr

Tiroid bezinin büyümesi anlamına gelmektedir. Tiroid hastalıklarının seyrinde görülebilmektedir. Nodül oluşumu yoksa diffüz guatr olarak adlandırılır. Diffüz büyüme çoğu asemptomatik olmakla beraber tiroid fonksiyonlarına göre hipotiroidi, ötiroidi ve hipertroidi durumlarında görülebilir (16,17).

Tiroid nodülleri farklı büyüklüklerde, normal dokudan farklı yoğunlukta yuvarlak veya oval kitlelerdir. Bir tiroid nodülü tespit edildiğinde benign-malign ayrımı yapılmalı, tiroid fonksiyonlarında bozulmaya neden olup olmadığı ve bazı semptomları araştırılmalıdır (17,19,24).

2.3.2. Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm

Tiroid hormonlarının çeşitli nedenlerle kanda yükselmesi ile dokuların yüksek düzey tiroid hormonuna maruz kalması tirotoksikoz olarak tanımlanmaktadır.

Tiroid bezinin normalden çok çalışarak yüksek düzeyde tiroid hormonu üretmesi ise hipertiroidizm olarak tanımlanmaktadır. En sık görülen tirotoksikoz ve hipertiroidizm nedenleri primer hipertroidi kaynaklı olup bunlar görölme sıklığına göre Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr, toksik adenom, fonksiyonel tiroid malignite ve metastazlarıdır. Sekonder hipertiroidizm daha nadir görölmekle beraber önde gelen nedenler TSH salgılayan hipofiz

adenomu, tiroid hormonlarına direnç sendromu, gestasyonel tirotoksikozdur (15,16,19).

Tiroid hormon sentezinin artmadığı ancak hücre harabiyeti nedeniyle kanda tiroid hormon düzeylerinin arttığı başlıca durumlar ise tiroiditler (subakut, sessiz vs) ve ilaç kullanımına bağlı gelişen tirotoksikozlar olarak sıralanabilir (15,19).

2.3.3. Hipotiroidizm

Tiroid hormonlarının yetersizliği durumunda gelişen tablo hipotiroidizm olarak tanımlanır. Primer hipotiroidizm tiroid bezi kaynaklı yetersizlik olması durumudur. İyot eksikliği, otoimmün tiroid hastalığı, atrofik tiroidit, tiroidektomi, ilaçlar, boyun bölgesine radyoterapi uygulanması, radyoaktif iyot tedavisi, tiroid bezi gelişiminde veya tiroid hormon sentezinde konjenital bozukluklar başta gelen nedenlerdir. TSH yetersizliği sonucu gelişmesi durumu ise sekonder hipotiroidizm olarak adlandırılır. Hipofiz tümörleri, hipofiz cerrahisi, radyoterapi, infiltratif hastalıklar başlıca nedenlerdir. TRH yetersizliği sonucu gelişen hipotiroidizm çok nadir olmakla beraber tersiyer olarak adlandırılır. Tiroid hormon düzeyleri normal iken TSH yüksek izlenebilir. Bu duruma subklinik hipotiroidizm denir (16,21,25).

En sık görülen primer hipotiroidizm nedeni Hashimoto tiroiditi olmakla beraber özellikle endemik bölgelerde iyot eksikliği dikkat çekmektedir (16,25,26).

2.4. HASHİMOTO TİROİDİTİ

Hashimoto tiroiditi primer hipotiroidizmin en sık görülen nedeni olmakla beraber etyopatogenezi halen tam olarak aydınlatılamamış, tiroid bezinin kronik inflamasyondur. Etiyolojide muhtemelen genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi söz konusudur (26). Primer Hashimoto tiroiditinin klinik-patolojik geniş

bir spektrumu mevcuttur. Bunlar izole grup olan klasik form, fibröz varyant, IgG4 ile ilişkili varyant, juvenil form, haşitoksikoz varyant, sporadik veya postpartum görülen ağrısız (sessiz) formdan oluşur. İlişkili grupta ise papiller tiroid karsinomu ilişkili ve diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili (tip 1 diyabetes mellitus, Sjögren sendromu gibi) varyantlar mevcuttur. Sekonder Hashimoto tiroiditi hepatit C enfeksiyonu için interferon-alfa kullanımı, solid tümör tedavilerinde CTLA-4 bloke edici antikor kullanımı ve kanser aşılı kullanımı durumunda görülebilir. Tüm varyantların ortak paydası tiroid bezinde lenfosit infiltrasyonu ve inflamasyonun varlığıdır (26,27).

Hashimoto tiroiditi klinik olarak lokal ve sistemik bulgular içerir. Lokal bulgular anatomik olarak komşu yapılara bası semptomları olarak ortaya çıkar. Trakea basısında dispne, laringeal sinir basısında disfoni ve özefagus basısında disfaji olarak görülür. Sistemik bulgular ise tiroid bezi fonksiyon kaybına bağlı olarak ortaya çıkar (17,26).

Tiroid hormonları tüm doku ve organları etkilediği göz önüne alınırsa hipotiroidizm bulguları çok çeşitli ve değişkendir. Deri kuru, kabalaşmış, terleme ter bezi atrofisine bağlı azalmıştır. Kıllar kabalaşır ve dökülür, tırnaklar ince ve kırılıgandır. Gastrointestinal sistemde peristaltizm azalır, kabızlık, safra kesesi hipotonisi sık görülür. Kas iskelet sisteminde bağ dokusunun miksödemöz infiltrasyonuna bağlı olarak kaslarda sahte hipertrofik görünüm, kasılma ve gevşeme sürelerini etkilemesi nedeniyle ağrı ve kramplara neden olur. Pulmoner sistemde hipoksi ve büyüyen yumuşak dokulara bağlı solunum kas zayıflığı, akciğer uyumunun azalması, kapiller permeabilite artışı ve plevral efüzyon görülmektedir. Gelişme geriliği, gecikmiş puberte, mensturasyon bozuklukları, infertilite, metabolizmanın yavaşlamasıyla mental gerilik, letarji, soğuk intoleransı, kilo alımı görülür (17,25,26).

Kardiyovasküler sistemde ise bradikardi ve elektrokardiyogramdaki kardiyak dalgaların amplitüdünde azalma hipotiroidizmin klasik belirtileridir. Bradikardi, azalmış ventriküler kontraksiyon ve artan periferik direnç, genel olarak azalmış kardiyak debiye katkıda bulunur bu da kardiyomegali gelişmesine neden olur, perikardiyal efüzyon bulunabilir ve eşlik edebilir (28).

Koroner arter hastalığı, muhtemelen tiroid hormonlarının lipit metabolizması üzerindeki etkisinden dolayı hipotiroidizmi hastalarda sık görülür. Tiroid disfonksiyonunun, lipitler üzerinde ve ayrıca diğer birçok kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde büyük etkisi vardır. Replasman tedavisi, aşikar hipotiroidizmi olan hastalar için lipit profilini iyileştirir (25,28). Bununla birlikte, subklinik hipotiroidizm tedavi edilip edilmemesi gerektiği tartışma konusudur ancak tedavisinin ateroskleroza engellediğine yönelik çalışmalar mevcuttur (29). Genel olarak, dislipidemik hastaları değerlendirirken ve tedavi ederken tiroid disfonksiyonu dikkate alınmalıdır (28,29).

2.5. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede TSH ölçümü en hassas ve uygun maliyetli birinci basamak yaklaşımdır. Sistemik bir hastalık bulunmadıkça normal bir TSH konsantrasyonu, primer hipotroidi ve hipertroidiyi dışlamada %99 negatif prediktif değere sahiptir. Serum tiroid hormonları ile TSH arasında, ters log-lineer ilişki vardır; yani serum tiroid hormonlarındaki çok küçük değişiklikler bile TSH'de büyük oynamalara yol açar. Bu sebeple, hassas immünometrik yöntem ile yapılan TSH ölçümleri tiroid fonksiyonunu değerlendirmede tarama testi olarak kullanılabilir. Günümüzde TSH ölçümleri 3. jenerasyon immünoradyometrik (IRMA) yöntem veya immünokemiluminisans (ICMA) yöntemleri ile yapılmaktadır. Bu yöntemlerin analitik ve fonksiyonel hassasiyetleri 0,01 mU/mL'den daha azdır. TSH sekresyonu sirkadyen bir ritm izlemektedir. Sabahın erken saatlerinde TSH değeri en yüksek bulunurken, gece TSH konsantrasyonu düşme eğilimi gösterir. TSH'nin gün içindeki değişkenliği 2 ila 0,95 mU/mL arasında olabilir. Bu durum tedavi kararlarını etkileyebilecek kadar önemlidir. TSH'nin normal değerlerinin ne olması gerektiği konusundaki tartışmalar halen sürmektedir. Genel olarak laboratuvarlar TSH için normal değerlerin sınırlarını 0,35-4,5 mU/mL arasında vermektedir. Fakat genç yetişkin, orta yaş birey için normal TSH sınırları 0,5-2,5 mU/mL arasındadır. Yaşla TSH fizyolojik olarak yükselir (17,30).

2.6. TİROİD OTOANTİKORLARI

Tiroglobulin foliküler hücreler tarafından sentezlenen ve depolanan tiroid bezinin en büyük kompleks glikoproteinidir (31,32). Tiroid hormonlarının sentezi tiroglobulin üzerinden tiroid peroksidaz enziminin katalizlediği bir dizi reaksiyonla meydana gelir. Tiroid peroksidaza karşı dolaşımdaki antikolar (anti-TPO) Hashimoto tiroiditi tanısı için en iyi serolojik belirteç kabul edilir (25,31,32). Hashimoto tiroiditinde %95 oranında pozitif olmakla beraber sağlıklı insanlarda pozitifliği çok nadirdir. Tiroglobuline karşı antikolar (anti-TG) Hashimoto tiroiditinde anti-TPO'ya göre daha az hassas ve daha az spesifiktir, pozitiflik oranı %60-80 arasında değişmektedir (26,31,32).

Hashimoto tiroiditi gelişiminde T lenfositlerin 3 önemli yeri vardır. Supresor T lenfositlerinde defekt olup hücrel immünite bozuktur. Bu nedenle T helper lenfositleri yeterli düzeyde baskılayamaz. Aktive olan T helper lenfositler tiroid hücrelerinde MHC-II yüzey antijenlerinin artışına neden olan sitokinler salarak antijenik özellik kazanmalarını sağlarlar. B lenfositleri interferon- γ ile uyararak MHC-II antijenleri ile etkileşen otoantikoların (anti-TPO ve anti-TG) ve sitokinlerin salınımını uyarırlar. Sitotoksik T lenfositlerin otoaktivasyonu ile tiroid hücrelerinde apoptoz indüksiyonuna neden olurlar (26,31,32).

2.7. İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ

Akut faz reaktanları olarak da adlandırılabilen inflamasyon belirteçleri ismine rağmen akut veya kronik inflamasyon durumları, enfeksiyon, travma, infarktüs, sistemik otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar, neoplazmlar gibi çok çeşitli bozukluklarla ilişkilidirler (33). İnflamasyon belirteçleri inflamasyon sırasında serum konsantrasyonu en az %25 oranında artıp ya da azalabilen göstergeler olarak tanımlanır. Değişiklikleri inflamasyonun varlığını ve yoğunluğunu yansıttığı için, bazı hastalıkların tanı ve tedavisinde klinik

belirteçler olarak kullanılmıştır (33,34). Bununla birlikte çeşitli çalışmalar bazılarının proinflamatuvar özelliklere sahip olabileceğini göstermiştir (35).

En çok çalışılan akut faz reaktanlarından biri olan C-reaktif proteinin (CRP), monositlerde inflamatuvar sitokin salınımını uyardığı gösterilmiştir. Diğer bir büyük akut faz reaktanı olan serum amiloid A'nın (SAA), aterosklerotik plaklarda fagositik hücrelerin ve lenfositlerin yapışmasına ve kemotaksisine neden olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık dahil pek çok hastalığın patogenezinde IL-6, fibrinojen, CRP, SAA, beyaz küre (BK) gibi akut faz reaktanları ile çeşitli sitokinlerin rolleri üzerinde durulmaktadır. Benzer şekilde Hashimoto tiroiditinde yapılan çalışmalarda Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), fibrinojen ve SAA düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır. CRP ise bazı çalışmalarda yüksek olmasına rağmen bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (35).

Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit boyutunun ölçüsüdür. MPV trombosit aktivitesini tahmin etmenin basit bir yoludur. Aktive trombositler özellikle de aterosklerotik kalp hastalıklarının patogenezinde önemli bir rol oynar. Sigara içme, DM, obezite ve hipertansiyon gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olarak artmış trombosit boyutu gözlenmiştir (36,37).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma olgu-kontrol deseninde, metodolojik bir çalışmadır.

3.1 Evren ve örneklem

Çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Uygulama ve Araştırma Hastanesine başvuruda bulunmuş kişilerde yürütülmüştür. Vaka grubu hastane kayıtlarında 18-65 yaş aralığında primer hipotiroidi tanısı almış bireylerden oluşmaktadır. Kontrol grubu hastane Aile Hekimliği polikliniklerine başvuran aynı yaş aralığında tiroid bozuklukları açısından sağlıklı kişilerden oluşturulmuştur. Çalışmaya alınma kriterlerini (Tablo 3.1) karşılayan kişiler telefonla aranarak onamları istenmiş ve kabul edenler çalışmaya alınmıştır.

Örneklem büyüklüğünün saptanması amacıyla iki ortalama arasındaki farkın testi için örneklem formülü kullanıldı. Formülde α yanılma düzeyi 0,05 (T tablo değeri 1,96), çalışmanın gücü %90 (1,282) alındı. Yılmaz ve ark. yaptığı 60 subklinik hipotiroidi hastası ve 78 ötiroid sağlıklı bireyin dahil edildiği çalışmada subklinik hipotiroidi hastalarının MPV ortalaması $9,22 \pm 3,22$, kontrol grubunun ortalaması $6,92 \pm 2,09$ olarak saptanmıştır. Bu ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak yapılan örneklem hesabında her bir grup için en düşük sayı 216 kişi olarak belirlendi (9,10). Sonuçta çalışma grubu 313, kontrol grubu 201 kişiden oluştu.

3.2 Veri toplama araçları

Araştırmada veriler bir anket uygulaması ve hastane kayıtlarındaki veriler kullanılarak toplanmıştır.

Araştırma için araştırmacılar tarafından hazırlanan anket, katılımcıların demografik bilgileri, alışkanlıkları, tıbbi öykü ayrıntıları, ilaç kullanımlarını sorgulamaktadır (**Ek 1**).

Tablo 3.1. Çalışmaya alınma ve hariç bırakma kriterleri:	
Çalışmaya alınma kriterleri	<ul style="list-style-type: none"> • 18-65 yaş aralığında olmak • Primer hipotiroidi tanısı almış olmak • Sistemde ölçülmüş tiroid otoantikör (Anti-TPO, Anti-TG) ve Tam kan sayımı (TKS) kaydı bulunmak <p>Kontrol grubu için tiroid bozuklukları açısından sağlıklı olmak</p>
Çalışma dışı bırakma kriterleri	<ul style="list-style-type: none"> • Tiroid malignitesi öyküsü bulunması • Tiroid dışı malignite öyküsü • Hipotalamik ve hipofizer hastalıklar • Konjenital tiroid hastalıkları (agenezi, kretenizm) • Gebelik • Nefrotik Sendrom • Renal Yetmezlik • Siroz • Akut psikiyatrik bozukluklar (şizofreni, psikoz, madde kullanım bozukluğu, bipolar bozukluk) • Enteropatiler (çölyak, protein kaybettiren enteropati...) • Kronik enfeksiyonlar (hepatit, HIV...) • İlaç kullanım öyküsü bulunması (antitiroid ilaçlar, dopamin, amiodaron, lityum, iyot, heparin, furosemid, interferon, IL-2, androjenler, östrojen, fenitoin, L-asparaginaz, nikotinik asit, tamoksifen, raloksifen, 5-FU, fenotiazin...)

Anket sorularının ve yönlendirmelerin okunabilirlik ve anlaşılabilirlik özelliklerini belirlemek üzere, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniklerine çeşitli sebeplerle başvurmuş, çalışma evreni dışında kalan farklı sosyoekonomik düzeylerden 10 hasta ile deneme uygulaması yapılmış ve gerekli düzeltmelerden sonra ankete son hali verilmiştir.

Katılımcılar ÇOMÜ Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi kayıtlarında bulunan tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT3, sT4), tiroid otoantikörleri (anti-TPO ve anti-TG) ve tam kan sayımı (TKS) değerlendirilerek gruplara ayrılmıştır. Hastanemizde TSH, sT3, sT4, anti-TPO ve anti-TG ölçümü için elektrokemilüminesans metoduyla Roche Cobas 6000 cihazının 601 ünitesinde çalışılmaktadır, TKS Beckman Coulter 780 cihazıyla çalışılmaktadır.

3.3 Uygulama

Çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi kayıtlarından uygun bireyler belirlenerek yaş ve cinsiyete göre sıralanmıştır. Hastane kayıtlarından yukarıdaki şartlara göre belirlenen katılımcılar telefonla aranarak çalışmaya davet edilmiştir. Daveti kabul eden katılımcılara çalışma için hazırlanan sosyodemografik veri anketi ve onam formu doldurulmuştur **(Ek-1)**. Anket soruları hastalara telefonda araştırmacı tarafından okunup cevapları yine araştırmacı tarafından kaydedilmiştir. Anketin tamamlanmasını takiben elde edilen veriler isimsiz olarak kaydedilmiştir.

523 kişi çeşitli ilaç kullanımı, 303 kişi DM, 176 kişi hipertansiyon, 181 kişi gebelik, 166 kişi KAH, 81 KAH dışı kalp hastalıkları, 72 kişi vitiligo, 185 kişi diğer otoimmün hastalıklar (lupus, romatoid artrit, ailevi akdeniz ateşi, çölyak vs.), 78 kişi tiroid kanserleri, 73 kişi lenfoma, 107 kişi diğer malignansiler (meme, over, akciğer, lösemiler vs.), 83 kişi hipofiz ve diğer tiroid hastalıkları (graves, prolaktinoma vs.), 67 kişi nörolojik hastalıklar (epilepsi, multiple skleroz, demans, serebrovasküler hastalıklar), 48 kişi çeşitli psikiyatrik bozukluklar, 33 kişi kronik böbrek hastalıkları, 24 kişi kronik karaciğer

hastalıkları, 721 kişi çalışmaya katılımı reddetmesi üzerine çalışma dışı bırakıldı.

3.4 İzin ve onamlar

Çalışmaya başlamadan önce Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır (**Ek 2**). Çalışmaya katılım için davet edilen hastalara çalışma hakkında sözel bilgi verilip, sözel onamları alınmıştır. Onam vermeyen hastalar çalışma dışı bırakılıp yerlerine uygun koşulları taşıyan yeni hastalar davet edilmiştir. Kabul edilme oranının belirlenebilmesi için reddedenlerin sayısı kaydedilmiştir.

3.5 İstatistiksel analiz

Veriler dijital ortama aktarıldıktan ve değişken düzeltme ve düzenlemeleri yapıldıktan sonra tanımlayıcı veriler sunulmuş, bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiler değişken özelliklerine uygun olarak seçilen ki-kare, ortalamaların farkı testleri ve korelasyon testleri ile analiz edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil olan toplam 514 katılımcının verileri analiz edildi. Çalışmada. kontrol grubunda 201, çalışma grubunda 313 katılımcı yer aldı. Çalışma grubu 261 aşikar hipotiroidi ve 52 subklinik hipotiroidi hastasından oluşuyordu.

Araştırmaya dahil edilen katılımcıların sosyodemografik özellikleri incelendi (Tablo 4.1).

Cinsiyetler açısından değerlendirildiğinde 514 katılımcıdan 426'sı (%82,9) kadınlardan, 88'i (%17,1) erkeklerden oluşmaktaydı. Yaş ortalaması $37,1 \pm 12,0$ yıl (en az:18, en fazla:65) idi. Medeni durum 263 (%51,2) evli, 216 (%42,0) bekar, 35 (%6,8) dul-boşanmış idi.

Katılımcılardan 37'si ilkokul (%7,2), 30'u ortaokul (%5,8), 203'ü lise (%39,5), 244 (%47,5) kişi üniversite ve üstü düzeylerde eğitim almışlardı.

Katılımcıların meslekleri incelendiğinde 214 kişi (%41,6) "işsiz-ev hanımı-emekli- öğrenci" kategorisinde yer aldığı, 149 kişi (%29,0) "memur", 49 kişi (%9,2) "sağlık çalışanı", 102 kişi (%20,2) "işçi-serbest meslek-özel sektör çalışanı" olduğu görüldü.

Sosyodemografik özellikler		Kişi sayısı
Cinsiyet	Kadın	426 (%82,9)
	Erkek	88 (%17,1)
Medeni durum	Evli	263 (%51,2)
	Bekar	216 (%42,0)
	Dul-Boşanmış	35 (%6,8)
Meslek	İşsiz, ev hanımı, emekli, öğrenci	214 (%41,6)
	Memur	149 (%29,0)
	Sağlık çalışanı	49 (%9,2)
	İşçi-serbest meslek-özel sektör çalışanı	102 (%20,2)

Sigara kullanım durumları değerlendirildiğinde 292 kişi (%56,8) hiç içmemiş, 39 kişi (%7,6) bırakmış, 183 kişi (%35,6) halen içmekteydi. Sigara kullanan katılımcıların ortalama 5,6±4,0 paket-yıl (en az:1, en fazla:21) kullanımı mevcutken, sigarayı bırakanların maruz kalma süreleri ortalama 5,2±3,3 paket-yıl (en az:1, en fazla:16) idi (Tablo 4.2).

		Kişi sayısı	Maruziyet süresi
Sigara kullanımı	Hiç içmemiş	292 (%56,8)	0
	Bırakmış	39 (%7,6)	5,2±3,3 paket-yıl
	Halen içiyor	183 (%35,6)	5,6±4,0 paket-yıl

Cinsiyet açısından incelendiğinde her üç grupta da kadın katılımcı sayısı fazlaydı. Hipotiroidi grubunda 227 (%87,0), subklinik hipotiroidi grubunda 39 (%75,0), kontrol grubunda 160 (%79,6) kadın katılımcı mevcuttu ($X^2=6,879$; $p=0,032$).

Yaş ortalamaları çalışma grubunda (38,5±12,4) kontrol grubundan (35,0±11,2) anlamlı yüksekti ($U=26550,5$; $p=0,003$). Aşık hipotiroidi grubu yaş ortalaması (39,3±12,4) subklinik hipotiroidi grubu yaş ortalamasından (34,7±11,1) anlamlı yüksekti ($U=5353,5$; $p=0,016$). Yaş ortalamaları 3 grup olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu ($X^2=14,727$; $p=0,001$). Post-hoc analizlere göre aşık hipotiroidi hastalarının yaş ortalaması subklinik hipotiroidi hastalarından ($p=0,048$), ve kontrol grubundan yüksekti ($p=0,001$). Subklinik hipotiroidi hastaları ile kontrol grubu yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu ($p=1,0$).

Çalışma grubu Hashimoto tiroiditi tanı kriterlerine uygun şekilde gruplandırıldı. Antikor pozitif Hashimoto tiroiditi 183 (%70,1), antikor negatif hipotiroidi 78 (%29,9) kişiden oluşurken, antikor pozitif subklinik hashimoto grubu 25 (%48,1), antikor negatif subklinik hipotiroidi grubu 27 (%51,9) kişiden oluştu. Tiroid bozuklukları dışlanmış, ayrıca ek hastalığı olmayan sağlıklı

kişilerden oluşturulan kontrol grubunun tamamı, 201 kişi, antikor negatiftir (Tablo 4.3).

		Aşıkır Hipotiroidi hastaları	Subklinik hipotiroidi hastaları	Kontrol grubu	Toplam
Antikor (kişi sayısı)	Pozitif	183	25	0	
	Negatif	78	27	201	
Cinsiyet (kişi sayısı)	Kadın	227	39	160	426
	Erkek	34	13	41	88
Yaş ortalaması		39,3±12,4	34,6±11,1	35,0±11,2	37,1±12,0

Tüm gruplar için incelendiğinde lökosit sayısı ortalaması 7,2±1,5 (en az:3,5 en çok:11,5), MPV ortalaması 8,7±1,0 (en az:6,3 en çok:12,4), WMR değerleri ortalaması 0,84±0,21 (en az:0,40-en çok:1,67) olarak saptanmıştır.

Yaşa göre yapılandığımızda 18-44 (n=377) yaş aralığı için lökosit ortalamaları 7,38±1,5 (en az:4,1 en çok:11,5), MPV ortalamaları 8,7±1,0 (en az:6,4 en çok:12,4), WMR ortalamaları 0,86±0,20 (en az:0,40 en çok:1,67) idi. 45-65 (n=177) yaş aralığında lökosit ortalamaları 7,0±1,5 (en az:3,5 en çok:10,5), MPV ortalamaları 8,7±0,9 (en az:6,3 en çok:10,9), WMR ortalamaları 0,81±0,19 (en az:0,43 en çok:1,29) idi. Lökosit ortalamaları 18-44 yaş grubunda 45-65 yaş grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (U=22447,5; p=0,023). Yaş grupları arasında MPV ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı (U=25172,0; p=0,661). Yaş grupları arasında WMR ortalamaları 18-44 yaş grubunda 45-65 yaş grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (U=22901,0; p=0,0496) (Tablo4.4).

Çalışma grupları ve alt grupları için bakıldığında lökosit ortalamaları aşikar hipotiroidi grubunda $7,2\pm 1,6$ (en az:3,5 en çok:11,5), subklinik hipotiroidi grubunda $7,3\pm 1,7$ (en az:4,4 en çok:11,0), kontrol grubunda $7,3\pm 1,5$ (en az:4,5 en çok:11,5) idi. Gruplar arasında lökosit ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı ($X^2=0,209$; $p=0,901$). MPV ortalamaları aşikar hipotiroidi grubunda $8,8\pm 1,0$ (en az:6,9 en çok:12,4), subklinik hipotiroidi grubunda $8,5\pm 1,2$ (en az:6,3 en çok:11,9), kontrol grubunda $8,6\pm 1,0$ (en az:6,4 en çok:11,9) idi. MPV ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($X^2=9,652$; $p=0,008$). Post-hoc analize göre aşikar hipotiroidi grubunun ortalaması subklinik hipotiroidi grubunun ortalamasından anlamlı daha yüksektir ve Dunn-Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmada bu fark anlamlıdır ($p=0,031$)(Şekil-1). Kontrol grubu ortalaması aşikar hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi grup ortalamalarından anlamlı farklı değildir ($p=0,051$ ve $p=0,866$). WMR değerleri aşikar hipotiroidi grubunda $0,83\pm 0,21$ (en az:0,40 en çok:1,42), subklinik hipotiroidi grubunda $0,87\pm 0,24$ (en az:0,43 en çok:1,67), kontrol grubunda ise $0,85\pm 0,20$ (en az:0,49 en çok:1,65) idi. Gruplar arasında WMR ortalamaları açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($X^2=2,602$; $p=0,272$) (Tablo 4.5).

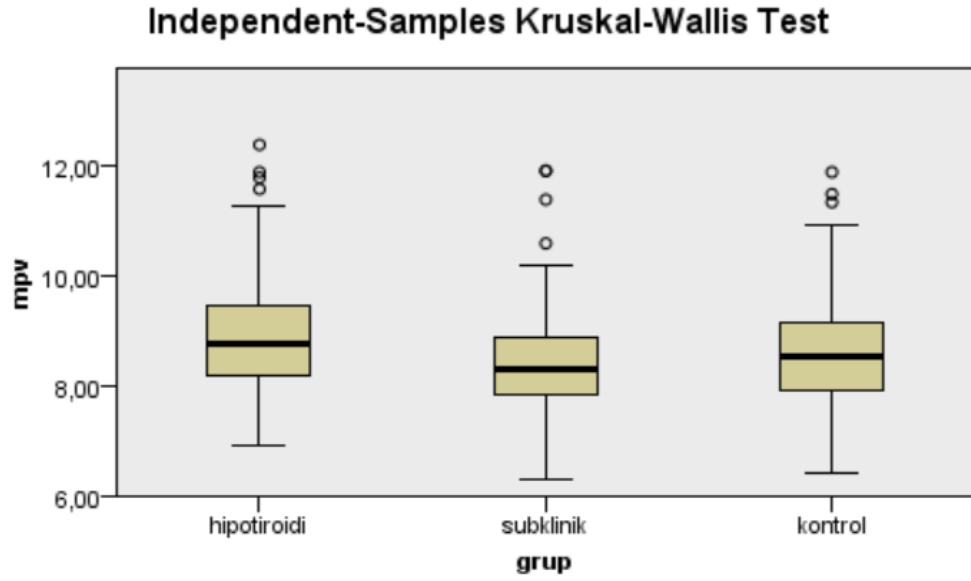
	Lökosit	MPV	WMR
18-44 yaş (n:377)	$7,4\pm 1,5$	$8,7\pm 1,0$	$0,86\pm 0,2$
45-65 yaş (n:177)	$7,0\pm 1,5$	$8,7\pm 0,9$	$0,81\pm 0,2$
istatistiksel analiz	U=22447,5 $p=0,023$	U=25172,0 $p=0,661$	U=22901,0 $p=0,0496$

Tablo 4.5 Çalışma gruplarında hematolojik parametrelerin dağılımı				
	Kontrol (n:201)	Aşıkır Hipotiroidi (n:261)	Subklinik Hipotiroidi (n:52)	Total (n:514)
Lökosit	7,3±1,5	7,2±1,6	7,3±1,7	7,2±1,5
MPV	8,6±0,95	8,8±0,98	8,5±1,17	8,7±1,0
WMR	0,85±0,20	0,83±0,21	0,87±0,24	0,84±0,21

Çalışma grubu antikor varlığına göre gruplandırıldığında antikor pozitif olan 208 hastada lökosit sayısı ortalaması 7,3±1,6, MPV ortalaması 8,7±0,9, WMR ortalaması 0,85±0,22 idi. Antikor negatif olan 105 hastada lökosit ortalaması 7,1±1,5, MPV ortalaması 8,9±1,1, WMR ortalaması 0,81±0,21 idi. Antikor varlığına göre lökosit, MPV ve WMR ortalamaları açısından anlamlı farklı saptanmadı (sırasıyla U=9919,0; p=0,185, U=9705,0; p=0,108, U=9567,0; p=0,073).

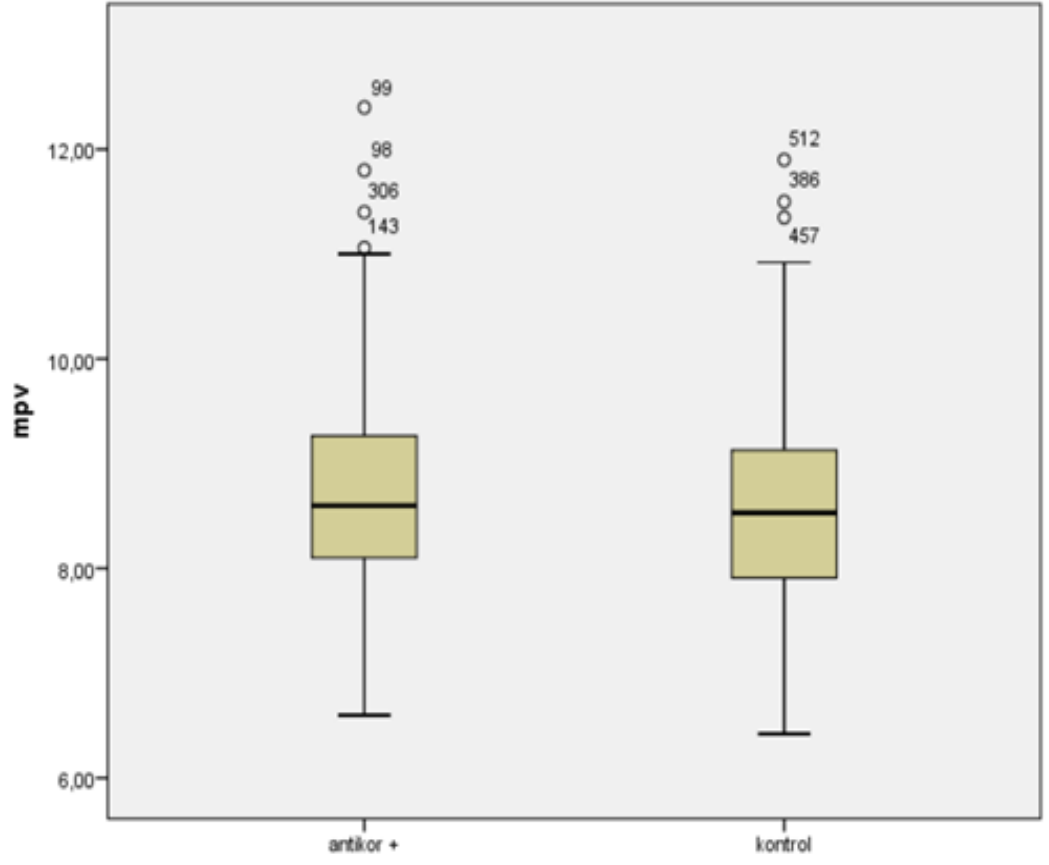
Antikor pozitif hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında lökosit, MPV ve WMR ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla U=20393,5; p=0,669, U=19735,0; p=0,328, U=20794,0; p=0,927) (Şekil-2).

Şekil-1 Çalışma grubu ve kontrol grubu MPV karşılaştırması



Total N	514
Test Statistic	9,652
Degrees of Freedom	2
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,008

Şekil-2 Otoimmüniteye göre MPV karşılaştırması



5.TARTIŞMA

Çalışmamızda 261 aşıkâr, 52 subklinik toplam 313 hipotiroidi tanılı hastanın hesaplanan WMR değerleri 201 sağlıklı katılımcıdan oluşan kontrol grubuyla ve alt gruplar ile karşılaştırılmıştır.

İnflamasyon markerları immün sistemin aydınlatılması açısından önem arz etmekte olup, pek çok hastalığın erken evrede tespit edilmesi ve yine pek çok hastalığın gidişatının takibine kolaylık sağlaması, komplikasyonların erken önlenmesi nedeniyle pek çok araştırmacının ilgisini çekmektedir.

Hashimoto tiroiditi hipotiroidinin en sık sebebi olup klinik pratikte sık karşılaştığımız bir sağlık sorunudur. Hashimoto tiroiditi insanlarda en sık ve en çok çalışılan organa spesifik inflamasyonla seyreden otoimmün hastalıktır. Anti-tiroid otoimmünitesi ile sistemik hastalıkların patogenezi arasındaki ilişkinin niteliği řu anda bilinmemektedir. Bazı yazarlar hipotiroidinin immün sistemin sistemik aktivasyonunu yansıtan periferik klinik özelliklerle ilişkili olabileceğini öne sürmektedirler(38,39).

Literatür taramamızda pek çok çalışma özellikle otoimmün hastalıkların patogenezinde rol aldığı kanıtlanmış inflamasyon markerları ve çeşitli sitokinlerin Hashimoto tiroiditindeki rolü araştırıldığı görölmüştür. Örneğin inflamasyon markerı olan prokalsitonin Hashimoto tiroidinde incelenmiş, Öncül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum prokalsitonin seviyesi Hashimoto tiroiditi olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş, ayrıca prokalsitonin seviyeleri vaka grubunda tiroid otoantikorları ile anlamlı pozitif korele saptanmıştır (40).

Tiroid hormonları, lipid sentezi, emilimi ve metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Hipotiroidi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa yol açabilecek dolaşımdaki LDL konsantrasyonlarında önemli bir artış ile ilişkilidir. Ayrıca hipotiroidinin endotel disfonksiyonuna neden olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Hipotiroidili olgularda LDL

kolesterol absorpsiyonun artması, endotel disfonksiyonu, hiperkoagulabilite, diastolik hipertansiyon gibi klasik risk faktörlerinin ateroskleroz riskini arttırabileceği üzerinde çokça durulmaktadır (41). Sonuç olarak hipotiroidi tanısı mevcut olan hastalarda ateroskleroz gelişmekte ancak bunun TSH'nin direkt etkisi sonucu mu olduğunu ya da otoimmüniteye sekonder de ateroskleroz gelişip gelişmediği henüz netlik kazanmamıştır (41,42). Subklinik hipotiroidizm, normal serum tiroid hormon seviyeleri ile artmış serum TSH seviyelerinin klinik durumudur ve klinik hipotiroidizme göre daha yaygın görülmektedir. Subklinik hipotiroidili hastaların neredeyse tamamı asemptomatiktir (43). Subklinik hipotiroidi ile aterosklerozun neden olduğu artmış kalp hastalığı riski arasındaki ilişki bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Lipid bozuklukları ile subklinik hipotiroidi ve tiroid hormon düzeyleri arasındaki ilişki de farklı çalışmalarda değerlendirilmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Subklinik hipotiroidi durumunda yapılan replasman tedavisinin aterosklerozu erken evrede engellediği yönünde artan kanıtlar mevcuttur (43,44).

Subklinik hipotiroidi prevalansı, çoğunlukla yetişkin olan nüfusun %4 ila %15 arasında değişen yaygın bir hastalıktır. Nüfusun yaş ortalaması artmaya devam ettikçe, subklinik hipotiroidinin genel prevalansının da artması beklenmektedir. Subklinik hipotiroidinin serum lipid düzeyleri ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık üzerindeki etkisi halen araştırılmaya devam etmekle beraber, aşikar hipotiroidizmde olduğu gibi, subklinik hipotiroidi hastalarının da ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık açısından yüksek risk altında olduğu gösterilebilir (44,45). Tiroid hormonlarının miyokard ve arterler, lipidler, homosistein seviyeleri ve dolaşımdaki pıhtılaşma proteinleri ve bozulmuş fibrinolitik sistemin modifikasyonu, hiperkoagülabilite, trombosit fonksiyonları üzerindeki doğrudan etkileri gibi kardiyovasküler bozukluğun gelişmesinde birçok faktörü etkilediği öne sürülmektedir (45,46). Çoğu durumda, subklinik hipotiroidi erken evre hipotiroidi durumuna eşdeğer kabul edilebilir. Çeşitli çalışmalarda subklinik hipotiroidi, kardiyovasküler risk ve kalp yetmezliği belirteçleri ile ilişkilendirildiği gibi hafif TSH artışlarının bile ateroskleroz oluşumu ve gelişiminin bir işareti olarak değerlendirilebilmektedir (6,45,46).

Framingham Kalp Çalışmasında hiperlipidemi kardiyovasküler hastalık gelişiminde, aterosklerozun patogenezi için kullanılabilecek temel bir biyolojik gösterge olarak tanımlanmıştır (47). Aterosklerotik plak oluşumunun altında yatan mekanizmaların araştırılması, hastalık oluşum sürecinin, kolesterol ve lipidlerin arter duvarında birikmesinden öte, belirgin bir inflamatuvar yanıtın yer aldığı kompleks mekanizmalar içerdiği ortaya çıkmıştır (48,49). Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6'nın çeşitli inflamatuvar süreçlerde modülatör olduğu bilinmektedir. IL-6, hem B hücresi immünoglobülin üretimini hem de T hücresi sitotoksik aktivitesini etkileyen, hem proinflamatuvar hem de anti-inflamatuvar etkileri olan bir sitokindir. IL-6 ayrıca endotel fonksiyonunun yanı sıra trombosit üretimini ve reaktivitesini de etkiler. Tüm akut faz proteinlerinin özellikle CRP ve fibrinojenin karaciğer tarafından sentezlenmesine neden olduğu bilinen tek maddedir. Ateroskleroz gelişimindeki inflamatuvar sürece bakıldığında ise IL-6'nın yüksek düzeyleri, aterosklerotik plak gelişimi ve rüptürü üzerine olan etkilerine ek olarak tromboza artmış yatkınlığa işaret etmektedir. IL-6 gelecekteki kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir belirteç olduğu kabul edilmektedir. IL-6 proinflamatuvar bir sitokin olarak aterosklerozda da düzenleyici rol oynar (50,51). Lindmark ve arkadaşlarının 3489 koroner arter hastası ile yaptıkları çalışmada IL-6 düzeyinin koroner arter hastalığının belirlenmesinde klasik risk faktörlerinden bağımsız bir belirteç olabileceğini ve yüksek IL-6 düzeyinin koroner arter hastalarında yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (52). Piconi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yüksek IL-6 seviyeleri koroner arter hastalıkları ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu ve IL-6'nın endotelial adhezyon moleküllerinin salınmasını artırdığı gibi karaciğerde akut faz reaktanı olan fibrinojen ve prokoagülan maddelerinin üretimini de artırdığı gösterilmiştir (53). Biasucci ve arkadaşları çalışmalarında koroner arter hastalarında IL-6 düzeyinin arttığını ve yakın dönem koroner olaylarda belirleyici bir faktör olduğunu ortaya koymuştur (54). Literatürde primer hipotiroidide IL-6 düzeylerini değerlendiren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Siemińska ve arkadaşlarının 203 postmenopozal kadın katılımcıyla yaptığı çalışmada Hashimoto tiroiditi olan hastalarda IL-6 düzeyini kontrol grubuna göre yüksek saptamıştır (55). Yine bu konuda yapılmış az sayıdaki çalışmaların biri olan

Türemen ve ark çalışmasında, subklinik hipotiroidisi olan vakalarda CRP ve IL-6 düzeylerinin kontrollere göre yüksek olduğu, bu durumun da Hashimoto hastalığının yarattığı kronik inflamasyonun ya da TSH uyarısıyla artan TNF- α düzeylerinin bir sonucu olduğu ve endotel disfonksiyonu ile yakın ilişkili olduğu öne sürülmüştür (41). Ayrıca Karanikas ve arkadaşlarının Hashimoto tiroiditi olan hastalarda yaptığı çalışmada TNF- α düzeylerinin tiroid otoantikolarıyla korele olduğunu göstermiştir (56). Taddei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yine subklinik hipotiroidi ve Hashimoto tiroiditi olan hastalarda CRP ve IL-6 düzeylerini yüksek saptamış bunu da endotel disfonksiyonu, düşük dereceli inflamasyon ve bunların neden olduğu ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler olay prevalansı ile ilişkilendirmişlerdir (57).

Pek çok prospektif kohort çalışmasında ateroskleroz gelişimi ile kardiyovasküler olay riski, yüksek CRP düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (58). Ridker ve arkadaşları CRP düzeyinin değerlendirilmesinin, ilk kardiyovasküler olay riskinin belirlenmesinde lipid parametrelerinin öngörücü değerine katkıda bulunacağını belirtmişlerdir (59). Kaptoge ve ark. 54 çalışmayı dahil ederek yaptığı meta-analizde sağlıklı kişilerde geleneksel aterosklerotik kardiyovasküler hastalık risk faktörü taramasına CRP taraması eklendiğinde risk tahminini iyileştirebildiğini ifade ederler (60). Danesh ve arkadaşlarının 3969 KAH hastasıyla yaptığı çalışmada CRP'nin, kardiyovasküler olayları tahmin etme konusunda ılımlı bir yeteneğe sahip olduğunu ve klasik risk faktörleriyle beraber bu öngörüü arttırdığını belirtmiştir (61). Hashimoto tiroiditi ve subklinik hipotiroidi ile CRP düzeylerini değerlendiren gelişmekte olan bir literatür mevcuttur. Erden ve arkadaşlarının Hashimoto hastalarında yaptığı çalışmada, Hashimoto tiroiditinde sistemik bir akut faz yanıtının olduğunu belirtmiş, CRP düzeylerini kontrol grubundan yüksek saptamış ancak bu yüksekliğin istatistiksel anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (35). Pearce ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da yine CRP düzeyleri Hashimoto tiroiditinde yüksek bulunmasına rağmen kontrollerden anlamlı yüksek bulunmamıştır. Ancak subklinik hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (62). Christ-Crain ve arkadaşlarının çalışmasında ise otoimmün tiroidit ve subklinik hipotiroidi de CRP düzeylerini kontrol grubundan anlamlı olarak

yüksek bulmuş, ancak bu yüksekliğin tiroid yetmezliğinin derinliğiyle ilişkili olmadığını belirtip yüksekliğin muhtemelen inflamasyonun derinliğinin göstergesi olabileceğini, bunun da kardiyovasküler hastalık riskini arttıran bir etken olabileceğini ifade etmişlerdir (63). Tuzcu ve arkadaşları ise subklinik hipotiroidi hastalarının serum CRP seviyelerinin sağlıklı bireylerden daha yüksek olduğunu göstermiştir (64). Kvetny ve arkadaşları subklinik hipotiroidi hastalarının ötiroid kişilerdeki seviyelere kıyasla daha yüksek CRP düzeylerine sahip olduklarını ve daha yüksek bir fibrinojen konsantrasyonuna doğru bir eğilimli olduğu göstermişlerdir (65). Neticede subklinik hipotiroidinin düşük dereceli bir inflamasyonla ilişkili olduğu, genç erkeklerde kardiyovasküler hastalık gelişimi için bir risk faktörü olabileceği sonucunu çıkardıklarını belirtmişlerdir.

Erden ve arkadaşlarının Hashimoto hastalarında akut faz reaktanlarını değerlendiren çalışmasında akut faz proteinlerinden Serum amiloid-A (SAA) ve fibrinojenin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bulgularla Hashimoto tiroiditi olan hastalarda bir dereceye kadar sistemik inflamasyonun hastalık evresinden ve tiroid fonksiyonunun durumundan bağımsız olarak sürdüğünü gösterdiğini belirtmişlerdir (35). Taddei ve arkadaşları subklinik hipotiroidi ve Hashimoto tiroiditi hastalarının kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek eritrosit sedimentasyon hızına sahip olduğunu, fibrinojenin her iki grupta da benzer olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar, hastaların inflamatuvar durumunun, 6 aylık ötiroidizmden sonra değişmediğini gözlemlemişlerdir. Son zamanlarda aynı yazarlar, düşük dereceli kronik inflamasyonun Hashimoti tiroiditi hastalarında endotel disfonksiyonuna ve bozulmuş nitrik oksit metabolizmasına neden olduğunu göstermiştir. Yazarlar bu inflamatuvar sürecin artmış TSH düzeyleriyle ilişkili olduğunu düşünseler de, Hashimoto tiroiditi nedeniyle bağışıklık sisteminin kronik aktivasyon olasılığını tartışmışlardır (57, 66).

Trombositler, koroner arter hastalığı patogenezi, morbidite ve mortalitesinde önemli bir rol oynar. Özellikle aterotrombozun patogenezinde, hemostazda yer alan koruyucu mekanizmaların patolojik olarak abartılı ve düzensiz olarak devreye girmesi ile trombositlerin vasküler yaralanma

bölgelerinde aktivasyonu bulunmaktadır (67). Bu bölgelerde trombositler, pıhtılaşma, inflamasyon, tromboz ve aterosklerozun önemli araçları olan çok sayıda maddeyi eksprese ederler (68). Prokoagülatör özelliklerine ek olarak, trombositler sayısız reseptör taşırlar ve çeşitli mediatörler içerirler. Trombositler, inflamasyon, tromboz ve aterogenez arasındaki önemli bir bağlantıyı temsil ederler; lökositleri ve progenitör hücreleri endotel hasarı olan inflamasyon bölgelerine toplayabilir ve proinflamatuvar, antiinflamatuvar, anjiyojenik faktörleri ve çeşitli sitokinleri dolaşıma bırakabilirler. Trombositler vasküler inflamasyona aracılık eden ve vasküler duvar hücrelerinden salınan maddeler tarafından aktive edilen kemokinler ve sitokinler salgırlar (67,68,70). Aktive trombositler aterosklerotik plak veya endotel hücre erozyonunun rüptürüne yanıt olarak trombüs oluşumunu uyarır, aterotrombotik hastalığı teşvik eder (69,70). Antiplatelet ilaçların kardiyovasküler olayları azaltma konusunda gösterdiği yetenek, trombositlerin aterotrombotik süreçteki ana rolünü güçlendirmiştir (70). Bazı araştırmacılar, trombosit aktivitesini, erken evrede trombositin rolünü ve ayrıca aterosklerozun ilerleyişini göstermek için bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan sağlıklı katılımcılarda inceledi. Kurrelmeyer ve arkadaşları, erken koroner arter hastalığı aile öyküsü olan asemptomatik bireylerde trombosit aktivitesinde artış olduğunu göstermiştir (71).

Her ne kadar trombosit aktivitesinin, kardiyovasküler olaylar için daha yüksek risk altında olan bireyleri tanımladığı bildirilmiş olmasına rağmen, henüz rutin klinik karar almaya dahil edilmemiş bir araştırma aracı olarak kalmıştır.

Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit fonksiyonlarını ve aktivasyonunu göstermede basit ve uygun bir parametredir. Klinik pratikte yaygın olarak bulunan MPV, kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda trombosit aktivitesinin potansiyel olarak yararlı bir biyobelirteçidir. Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın patofizyolojisindeki merkezi süreçlerdir (72). Şenaran ve arkadaşlarının çalışmasında büyük trombositlerin hemostatik olarak daha aktif olduğu belirterek koroner kalp hastalığında MPV düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir. Büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir ve daha büyük protrombotik potansiyele sahiptir (73). Artmış MPV, artmış

trombosit agregasyonu, artmış tromboksan sentezi ve artmış adezyon moleküllerinin ekspresyonu dahil olmak üzere diğer trombosit aktivitesi belirteçleriyle ilişkilidir. Diyabet, obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri bulunan hastalarda artmış MPV görülmüştür. Chu ve arkadaşlarının kardiyovasküler riski öngörmede bir belirteç olarak MPV'nin anlamlı olduğunu belirten bir meta-analizi literatürde mevcuttur (72). Yang ve arkadaşları da, koroner arter hastalığı bulunan hastalarda kontrollerden daha yüksek MPV değerlerini bildirmişlerdir (74). Vizioli ve arkadaşları çalışmalarında MPV'nin tam kan sayımında dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini, artışının kardiyovasküler hastalık ve stroke gelişimini öngördüğünün altını çizmişlerdir (75). Endler ve arkadaşlarının çalışmasında, ortalama trombosit hacminin miyokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olduğu, ancak koroner arter hastalığı için anlamlı olmadığı bildirilmektedir (76). Ayrıca Kılıçlıçamur ve arkadaşları yüksek MPV'nin koroner ateroskleroz gelişimi ve miyokard infarktüsü ve diğer akut koroner sendromlar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmektedirler (77).

Tiroid hormonları insan metabolizması, büyümesi ve normal gelişimi için gereklidir. Tüm hücreler tiroid hormonlarının hedefidir. Trombosit fonksiyonları üzerinde bildiğimiz kadarıyla çok sayıda etkiye sahiptir. Hem tiroid fonksiyon bozukluğu hem de otoimmünite, primer ve sekonder hemostazın fizyolojik süreçlerini değiştirebilir, kanamaya veya tromboza neden olabilir. Yılmaz ve arkadaşlarının subklinik hipotiroidi hastalarıyla yaptığı çalışmada MPV düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuş ve özellikle antikor pozitifliği ile MPV'nin korele olduğunu belirtmiştir. 12 haftalık levotiroksin tedavisi sonrası ötiroidik hale gelen hastalarda MPV düzeyinde düşme tespit etmekle beraber yeni ölçümde yine kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar subklinik hipotiroidili bireylerin artmış trombosit aktivasyonuna ve artmış kardiyovasküler komplikasyon riskine katkıda bulunan MPV değerlerine duyarlı olduğunu göstermektedir (8). Kim ve arkadaşlarının 2997 katılımcıyla yaptıkları çalışmasında ise MPV düzeyinde yükselme ile TSH düzeyinin anlamlı korele olduğunu göstermişlerdir (78). Alçelik ve arkadaşlarının tiroidektomi yapılan ötiroid hastalarda trombosit fonksiyonlarını

değerlendirdikleri çalışmalarında tiroidektominin ötiroid hastalarda trombosit aktivasyonunu etkilemediğini ve tiroid hastalıkları ile MPV düzeyleri arasındaki ilişkinin tiroid hormon durumuna bağlı olduğunu göstermiştir (79). Erikçi ve arkadaşları subklinik hipotiroidi hastalarında yaptığı çalışmada ise ötiroidik sağlıklı kontrol grubuna göre hem MPV hem de trombosit dağılım genişliği (PDW) değerlerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu bildirdi (80). Çoban ve arkadaşlarının subklinik Hashimoto hastalarında yaptığı çalışmada da yine MPV düzeyinin subklinik hipotiroidi grubundan yüksek olduğunu saptamış, MPV ile Anti-TPO düzeyinin pozitif ilişkili olduğunu göstermiş, subklinik hipotiroidizmi olan kişilerin trombosit aktivasyonunda artış eğiliminde olduğunu, artmış trombosit aktivitesi subklinik hipotiroidizmde aterotrombotik komplikasyon riskinin artmasına katkıda bulunabileceğini belirtmiştir (81). Lippi ve arkadaşlarının kohort çalışmalarını inceledikleri retrospektif gözlemsel çalışmalarında subklinik hipotiroidi hastalarının MPV düzeyinin sağlıklı kontrol grubundan yüksek olduğunu pek çok çalışmanın bunu desteklediğini belirtmişlerdir (82).

Biz de çalışmamızda literatürle benzer şekilde hipotiroidi grubunda MPV düzeyini subklinik hipotiroidi grubundan ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptadık. Ancak literatürden farklı olarak subklinik grupta MPV düzeyi kontrol grubundan yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Antikor pozitif grupla kontrol grubunu kıyasladığımızda ise yine literatürden farklı olarak MPV düzeylerinin antikor pozitifliği ile değişmediği saptadık.

Bu sonuçla hipotiroidi hastalarında artmış MPV düzeyinin trombosit aktivasyonuna işaret ettiğini ve bu hastaların ateroskleroza yatkın olduklarını söyleyebiliriz. Daha yüksek MPV seviyeleri kardiyovasküler hastalıklar ile yakından ilişkili olduğu için, hipotiroidi hastaları kontrollerden daha fazla aterotrombotik komplikasyon riski taşır. Otoimmünitenin ve subklinik hipotiroidinin MPV düzeyiyle ilişkisinden bahsedebilmek için daha çok sayıda vakanın dahil olduğu çok merkezli çalışmalara ve meta-analizlere ihtiyaç duymaktayız.

Arpacı ve arkadaşlarının Hashimoto hastalarında hematolojik parametreleri değerlendirdikleri çalışmalarında lökositlerin ve trombositlerin fonksiyonlarının Hashimoto tiroiditindeki rolünü ve inflamasyon markerlarından CRP'nin değişimini araştırmışlardır. MPV düzeylerinde kontrol grubuyla hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadığını, otoantikörlerle korelasyon saptamadıklarını belirtmişler. CRP düzeylerinin hasta grubunda daha yüksek olduğunu saptamışlar. Bunların dışında pek çok çalışmada inflamasyon belirteci olarak tanımlanan nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve trombosit lenfosit oranının (PLR) Hashimoto grubunda anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmelerine rağmen tek bir inflamasyon belirtecinin Hashimoto tiroiditi için tanısal değeri olmadığını düşündüklerini, kombine kullanıldığında anlamlı olabileceğini söylemişlerdir. Ayrıca NLR'nin anti-TPO ve anti-TG düzeyleriyle korele olduğunu da eklemiştir (83).

Kocer ve arkadaşlarının çalışmasında ise farklı tiroid patolojilerinde NLR'nin ve diğer hematolojik parametrelerin değişimini, öngörücü değerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarında, NLR'nin benign tiroid lezyonlarına göre malign durumlarda belirgin şekilde yükselmesi nedeniyle, benign tiroid lezyonları ile maligniteler arasında ayırım yapmak için kullanılabilmesi görülmekle beraber, NLR'nin özgül olmadığı, histopatolojik değerlendirmenin tiroidal bozuklukların değerlendirilmesinde altın standart olduğu, bu oranlamanın tek başına belirleyici bir faktör olarak değerlendirilmemesi gerektiği, bu değer sadece fikir verebileceği çıkarılabilir (84). Ari ve arkadaşlarının nötrofil-lenfosit oranı ve trombosit-lenfosit oranının, tiroiditler ve tiroid maligniteleriyle ilişkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada hem tiroiditlerde hem de tiroid malignitesinde bu belirteçler benzer sonuçlar göstermiştir. Bu belirteçleri kullanarak benign inflamatuvar olaylarla malignitelerden kaynaklanan inflamatuvar cevabı ayırmada net sonuçlar elde etmenin zor görüldüğünü, bunları inflamasyonun ve tiroid malignitelerinin destekleyici parametreleri olarak kullanmamızı önermişlerdir (85). Bilge ve arkadaşları ötiroid Hashimoto hastalarında yaptıkları çalışmalarında sistemik inflamasyon belirteçleri olarak tiroid otoimmünitesi ile NLR ve PLR arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. NLR ve PLR'nin ötiroid Hashimoto hastalarında sağlıklı

kontrol grubundan daha yüksek olduğunu bulmalarına rağmen NLR ve PLR muhtemelen immün bozukluğun spesifik olmayan göstergeleri olduğunu ve bunların Hashimoto tiroiditi ve diğer tiroid patolojileriyle ilişkisinin aydınlatılması için daha fazla çalışmayla desteklenmesi gerektiğini belirtmişlerdir (86).

Önceki pek çok çalışmada, MPV, NLR ve PLR gibi bazı temel hematolojik parametrelerin, ateroskleroz gelişiminde ve koroner arter hastalarında daha kötü sonuçları öngörmeye rol oynayabileceği gösterilmiştir. Çiçek ve arkadaşlarının çalışmasında koroner arter hastalığı, özellikle akut koroner sendromlarda hematolojik parametreler prognoz öngörücüsü olarak incelenmiştir ve birbirleriyle kıyaslanmıştır. Bu çalışmada ilk kez WMR'nin bağımsız mortalite belirleyicisi olduğu vurgulanmış ayrıca hastane içi ve uzun vadeli klinik sonuçların öngörülmesinde MPV, NLR, PLR, PLR-NLR ve WBC-MPV kombinasyonlarından daha güçlü bir belirteç olduğunun altı çizilmiştir. Bu şekilde klinisyenlerin daha yüksek risk altındaki hastaları belirlemelerine ve tedaviyi kişiselleştirmelerine, yüksek WMR'li hastalarda, daha yoğun medikal tedavi ve kardiyovasküler risk faktörlerinin daha agresif kontrolü düşünülebilmesine olanak sağlamaktadır. Bu yüksek riskli popülasyonda, daha yakın takip planı düzenlenebilir [9].

Biz de çalışmamızda bu bilgilerden yola çıkarak kardiyovasküler risk faktörü olarak hipotiroidi hastalarında WMR'nin biyobelirteç olarak kullanılmasını araştırdık. Sonuçta Hashimoto tiroiditinde WMR'yi bir biyobelirteç olarak kullanılmasını sağlayabilecek veriler elde etmediğimiz gibi otoimmünite ile korelasyonunu saptamadık. Önceki çalışmalarda belirtildiği gibi bu tarz hematolojik biyobelirteçlerin inflamasyonu göstermesi açısından anlamlı olduğunu düşünmekle beraber spesifikite göstermediği, tanısal özellik taşımamakla beraber inflamasyonla seyreden pek çok durumdan etkilenebileceği kanaatindeyiz. Pek çok hastalığı, sistemik olarak inflamasyonu ve birbirini tetiklemelerinden kaynaklı diğerlerinden izole etmek çoğu zaman mümkün olmadığı için inflamasyon belirteçlerini de hastalığa spesifik şekilde ayırt etmek zordur. Literatürdeki çalışmaların birbirinden farklı sonuçlar doğurması da bu görüşümüzü destekler niteliktedir.

Hematolojik parametreleri değerlendirmek için tam kan sayımının her durumda kolay elde edilebilmesi, maliyet etkin olması, klinisyenlere eŐsiz bilgiler sağlamaktadır. Ancak bu zorluk nedeniyle bu parametrelerin her gün daha da incelenmesi ve geliŐtirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamız bu alanda ilk tek merkezli klinik çalışma özelliği taŐımakla beraber, güçlü yönü inflamasyona neden olan diğer hastalıkların dıŐlanmasıdır. Gelecekte bu belirteçlerin geliŐtirilmesi ve muhtemel iliŐkilerin varlığının tespit edilmesi için daha fazla katılımcının dahil olduğu, çok merkezli çalışmalara yönelik ihtiyaç devam etmektedir.



6.SONUÇ

Hashimoto tiroiditi ve alt gruplarında WMR'yi incelediğimiz araştırmamıza çalışma grubunda 313, kontrol grubunda 201 katılımcı dahil ettik.

Yaşa göre yapılandırdığımızda 18-44 yaş grubunda 45-65 yaş grubuna göre lökosit ve WMR değerlerini yüksek saptadık, MPV düzeyinde anlamlı fark yoktu. Yaşla beraber immün sistemin zayıflaması bu durumda etkili olmuş olabilir.

Aşık hipotiroidi grubunda MPV düzeyini subklinik hipotiroidi grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptadık, ancak otoantikor varlığı ile MPV düzeyinde değişim yoktu. Bu durum literatürle uyumlu şekilde aşık hipotiroidizmde trombosit fonksiyonlarının etkilenmesini açıklayabilir.

Lökosit ve WMR değerlerinde çalışma gruplarıyla kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu, otoantikor varlığı ile korelasyonu yoktu.

Çalışmamızda WMR'yi Hashimoto tiroiditinde ve alt gruplarını ayırmada tanısal kullanımını destekleyecek bulgular olmadığından, inflamasyon belirteci olarak bu hastalık grubuna spesifik olmadığını düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Devdhar, M., Ousman Y.H., Burman, K.D., Hypothyroidism. *Endocrin. Metab. Clin.*, 2007; 36, 595-615.
2. Vanderpump, M.P., The epidemiology of thyroid diseases. In *The thyroid: A fundamental and clinical text*, 9th edition. L.E. Braverman and R.D. Utiger, eds. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2004; pp. 398-406.
3. Roberts CGP, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*, 2004; 363: 793e803.
4. Atmaca, H . Hipotiroidizm. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2013; 29: 301-308
5. Hak, A.E., Pols, H.A., Visser, T.J., Drexhage, H.A., Hofman, A., Witteman, J.C., Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam study. *Ann. Intern. Med.*, 2000; 132, 270-278.
6. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*, 2008; 148: 832e45.
7. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med*, 2008; 359:1897.
8. Yılmaz H, Ertuğrul Ö, Ertuğrul B, Ertuğrul D, Mean platelet volume in patients with subclinical hypothyroidism,, *Platelets*, 2011; 22(2): 143–147.
9. Çiçek G, Açıkgöz SK, Yayla Ç, Kundi H, İleri M, White blood cell count to mean platelet volume ratio: a novel and promising prognostic marker for ST-segment elevation myocardial infarction, *Cardiol J*. 2016 ; 23(3):225-35
10. Sümbüloğlu V, Sümbüloğlu K, *Klinik ve Saha Araştırmalarında Örneklem Yöntemleri ve Örneklem Büyüklüğü*, 2005; sf: 103.
11. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger M-J, Hay ID. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Kronenberg HM,

- Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders- Elseiver; 2008. Chapter 10, p. 299-332
12. Cooper SD, Greenspan FS, Ladenson PW. The thyroid gland. In: Gardner DG, Shoback D, editors. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. New York: Lange Mc Graw Hill.; 2007. Chapter 8, p. 209-80
13. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Ankara: Güven Kitabevi; 2001. p. 349-351.
14. Wennerberg J, Gertzen H. Surgery of te thyroid gland. In: Arnold W, Anniko M, Anniko M, Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, New York: Springer-Verlag; 2010. Chapter 8.8, p. 601-9.
15. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger M-J, Hay ID. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with tyhroid disorders. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders- Elseiver; 2008. Chapter 10, p. 299-332
16. Singer PA. Evaluation of thyroid function. In: Lavin N, editor. Manual of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. Chapter 6, p. 414-25
17. Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Vakfı. Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi T.K.B.B.V. Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi: 7, Deomed Yayıncılık, İstanbul 2011
18. Silva JE, Bianco SD. Thyroid-adrenergic interactions: physiological and clinical implications. Thyroid. 2008;18:157-165.
19. Ladenson P, Kim M. Tiroid. In: Goldman L, Ausiella D. Cecil Medicine. 23 th ed. Philadelphia: Saunders; 2011:1698-704.
20. Schlenker EH. Effects of hypothyroidism on the respiratory system and control of breathing: human studies and animal models. Respir Physiol Neurobiol. 2012;181:123-131
21. Gilbert, J. Hypothyroidism. Medicine, 2017; 45(8), 506-509.
22. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:2438-44

23. Duran Tak B., TOPRAK D., Birinci Basamakta Dislipidemilere Yaklaşım, Klinik Aktüel Tıp Kardiyoloji Forumu, 2017, cilt 8, ss. 1-10
24. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer; Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
25. Brent, G. A., Weetman, A. P. Hypothyroidism and thyroiditis. In *Williams textbook of endocrinology*, 2016; p. 416-448. Content Repository Only!.
26. Caturegli, P., De Remigis, A., Rose, N. R., Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews*, 2014;13(4-5), 391-397.
27. Nithiyananthan, R., Heward, J. M., Allahabadia, A., Franklyn, J. A., Gough, S. C., Polymorphism of the CTLA-4 gene is associated with autoimmune hypothyroidism in the United Kingdom. *Thyroid*, 2002, 12(1), 3-6.
28. Dörr M, Völzke H. Cardiovascular morbidity and mortality in thyroid dysfunction. *Minerva Endocrinol* 2005;30:199-216.
29. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *J Am Med Assoc* 2010; 22: 1365e74.
30. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid Hastalıları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2019
31. Pedersen, I. B., Laurberg, P., Antibodies to thyroid peroxidase and thyroglobulin in iodine deficiencies. In *Comprehensive Handbook of Iodine*. Academic Press 2009.
32. Czarnocka, B., Eschler, D. C., Godlewska, M., Tomer, Y. Thyroid autoantibodies: thyroid peroxidase and thyroglobulin antibodies. In *Autoantibodies* 2014(pp. 365-373). Elsevier.
33. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389:39.

34. Gabay C. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New Engl J Med* 1999;340:448–54.
35. Erden, S., Buyukozturk, S., Vural, P., Değirmencioğlu, S. Acute-phase reactants in Hashimoto thyroiditis. *International immunopharmacology*, 2008, 8(13-14), 1863-1865.
36. Yuri Gasparyan, A., Ayvazyan, L., P Mikhailidis, D., D Kitas, G. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation?. *Current pharmaceutical design*, 2011, 17(1), 47-58.
37. Kamath, S., Blann, A. D., Lip, G. Y. H. Platelet activation: assessment and quantification. *European heart journal*, 2001, 22(17), 1561-1571.
38. Weetman, A.P. Chronic autoimmune thyroiditis. in: L.E. Braverman, R.D. Utiger (Eds.) *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 7th ed. Lippincott-Raven, New York, New York; 1996: 738–748
39. Mazziotti, G., Amato, G., Carella, C., Is chronic autoimmune thyroiditis a systemic disease?. *The American journal of medicine*, 2003; 115(5), 412-413.
40. Oncul, A., Ates, I., Arikan, M. F., Yilmaz, N., Topcuoglu, C., Yilmaz, F. M., Altay, M. The relationship between procalcitonin and thyroid autoantibodies in patients with autoimmune thyroiditis. *Journal of clinical laboratory analysis*, 2017; 31(6), e22123.
41. Türemen, E. E., Çetinarslan, B., Sahin, T., Cantürk, Z., Tarkun, I., Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocrine journal*, 2011; 1103090544-1103090544.
42. Galkina, E., Ley, K., Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annual review of immunology*, 2009; 27.
43. Gencer, B., Collet, T. H., Virgini, V., Auer, R., Rodondi, N., Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular outcomes among prospective cohort studies. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 2013; 13(1), 4-12.

44. Delitala, A. P., Fanciulli, G., Maioli, M., Delitala, G., Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *European journal of internal medicine*, 2017; 38, 17-24.
45. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *Jama* 2004; 291(2):228–38.
46. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008;29(1):76–131.
47. Levy, D., Garrison, R. J., Savage, D. D., Kannel, W. B., Castelli, W. P., Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort: the Framingham Heart Study. *Annals of Internal Medicine*, 1989; 110(2), 101-107.
48. Hasson K., Immune and inflammatory mechanisms in the development of atherosclerosis. *Br Heart J*, 1993; 14:82-5.
49. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, J'Fallon WM, Maseri A, Guronzy JJ. Perturbation of the T-cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation* 1999; 100:2135-9
50. Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 97:2000-2.
51. Ağcal, C., Kaftan, H. A., Tanrıverdi, H., Küçükkaya, B., Yurtseven, Z., Polat, B., Kılıç, M., Koroner Arter Hastalığında Akut Faz Reaktanlarının ve Sitokinlerin Rolü. *Turkiye Klinikleri Journal of Cardiology*, 2001; 14(6), 352-358.
52. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A., Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA*, 2001; 286:2107-2013
53. Piconi L, Quagliari L, Da Ros R, Assaloni R, Giugliano D, Esposito K, Szabo C, Ceriello A., Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in

culture: the role of poly (ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost*, 2004; 2:1453-1459

54. Biasucci LM, Caligiuri G, Dinarello CA, Fantuzzi G, Ginnetti F, Liuzzo G, Maseri A, Rebuzzi AG., Increasing levels of IL-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation*, 1999; 99:2079-2084

55. Siemińska, L., Wojciechowska, C., Kos-Kudła, B., Marek, B., Kajdaniuk, D., Nowak, M., Strzelczyk, J., Serum concentrations of leptin, adiponectin, and interleukin-6 in postmenopausal women with Hashimoto's thyroiditis. *Endokrynologia Polska*, 2010; 61(1), 112-117.

56. Karanikas, G., Schuetz, M., Wahl, K., Paul, M., Kontur, S., Pietschmann, P., Willheim, M., Relation of anti-TPO autoantibody titre and T-lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto's thyroiditis. *Clinical endocrinology*, 2005, 63(2), 191-196.

57. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Lowgrade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 5076-82.

58. Greenland, P., LaBree, L., Azen, S. P., Doherty, T. M., Detrano, R. C., Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *Jama*, 2004; 291(2), 210-215.

59. Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: Rationale and design of the Jupiter trial. *Circulation* 2003; 108: 2292-97.

60. Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Lowe, G., Pepys, M. B., Thompson, S. G., Collins, R., Danesh, J., Emerging Risk Factors Collaboration C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*, 2010; 375(9709), 132-140.

61. Danesh, J., Wheeler, J. G., Hirschfield, G. M., Eda, S., Eiriksdottir, G., Rumley, A., Gudnason, V. C-reactive protein and other circulating markers of

inflammation in the prediction of coronary heart disease. *New England Journal of Medicine*, 350, 2004; (14), 1387-1397.

62. Pearce, E. N., Bogazzi, F., Martino, E., Brogioni, S., Pardini, E., Pellegrini, G., Braverman, L. E., The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. *Thyroid*, 2003; 13(7), 643-648.

63. Christ-Crain, M., Meier, C., Guglielmetti, M., Huber, P. R., Riesen, W., Staub, J. J., Müller, B., Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*, 2003; 166(2), 379-386.

64. 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., *Endocrine journal*, 2005; 52(1), 89-94.

65. Kvetny, J., Heldgaard, P. E., Bladbjerg, E. M., Gram, J., Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clinical endocrinology*, 2004; 61(2), 232-238.65

66. Taddei, S., Caraccio, N., Viridis, A., Dardano, A., Versari, D., Ghiadoni, L., Monzani, F., Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003; 88(8), 3731-3737.

67. Gawaz, M., Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium. *Cardiovascular research*, 2004; 61(3), 498-511.

68. Gawaz, M., Langer, H., May, A. E., Platelets in inflammation and atherogenesis. *The Journal of clinical investigation*, 2005; 115(12), 3378-3384.

69. Massberg, S., Brand, K., Grüner, S., Page, S., Müller, E., Müller, I., Nieswandt, B. A critical role of platelet adhesion in the initiation of

atherosclerotic lesion formation. *Journal of Experimental Medicine*, 2002; 196(7), 887-896.

70. Lindemann, S., Krämer, B., Seizer, P., Gawaz, M., Platelets, inflammation and atherosclerosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2007; 5, 203-211.

71. Kurrelmeyer, K., Becker, L., Becker, D., Yanek, L., Goldschmidt-Clermont, P., Bray, P. F., Platelet hyperreactivity in women from families with premature atherosclerosis. *Journal of the American Medical Women's Association* (1972), 2003; 58(4), 272-277.

72. Chu, S. G., Becker, R. C., Berger, P. B., Bhatt, D. L., Eikelboom, J. W., Konkle, B., Berger, J. S., Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010; 8(1), 148-156.

73. Şenaran, H., Ileri, M., Altınbaş, A., Koşar, A., Yetkin, E., Öztürk, M., Kirazlı, Ş., Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease, *Clinical cardiology*, 2001; 24(5), 405-408.

74. Yang, A, Pizzulli, L, Luderitz, B. Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris. *Thromb Res* 2006; 117: 371– 7.

75. Vizioli, L, Muscari, S, Muscari, A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract*. 2009; 63(10):1509–1515

76. Endler, G., Klimesch, A., Sunder-Plassmann, H., Schillinger, M., Exner, M., Mannhalter, C., Sunder-Plassmann, R., Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *British journal of haematology*, 2002; 117(2), 399-404.

77. Kilicli-Camur, N, Demirtunc, R, Konuralp, C, Eskiser, A, Basaran, Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction? *Med Sci Monit* 2005; 11: CR387– 92.
78. Kim, J. H., Park, J. H., Kim, S. Y., Bae, H. Y., The mean platelet volume is positively correlated with serum thyrotropin concentrations in a population of healthy subjects and subjects with unsuspected subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 2013; 23(1), 31-37.
79. Alcelik, A., Aktas, G., Eroglu, M., Tosun, M., Savli, H., Dikbas, O., Yalcin, A., Platelet function in euthyroid patients undergoing thyroidectomy in women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013; 17(17), 2350-2353.
80. Erikci, A. A., Karagoz, B., Ozturk, A., Caglayan, S., Ozisik, G., Kaygusuz, I., Ozata, M., The effect of subclinical hypothyroidism on platelet parameters. *Hematology*, 2009; 14(2), 115-117.
81. Coban, E., Yazicioglu, G., Ozdogan, M., Platelet activation in subjects with subclinical hypothyroidism. *Medical science monitor*, 2007; 13(4), CR211-CR214.
82. Lippi, G., Danese, E., Montagnana, M., Nouvenne, A., Meschi, T., Borghi, L., Mean platelet volume is significantly associated with serum levels of thyroid-stimulating hormone in a cohort of older euthyroid subjects. *Endocrine research*, 2015; 40(4), 227-230.
83. Arpaci, D., Gurol, G., Ergenc, H., Yazar, H., Tocoglu, A. G., Ciftci, I. H., Tamer, A., A Controversial New Approach to Address Hematological Parameters in Hashimoto's Thyroiditis. *Clinical laboratory*, 2016; 62(7), 1225-1231.
84. Kocer, D., Karakukcu, C., Karaman, H., Gokay, F., Bayram, F., May the neutrophil/lymphocyte ratio be a predictor in the differentiation of different thyroid disorders. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015; 16(9), 3875-3879.

85. Ari, A., Gunver, F., Comparison of neutrophil–lymphocyte ratio and platelet–lymphocyte ratio in patients with thyroiditis and papillary tumors. *Journal of International Medical Research*, 2019; 0300060519838392.

86. Bilge, M., Yesilova, A., Adas, M., Helvaci, A., Neutrophil-and Platelet-to Lymphocyte Ratio in Patients with Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2018.



EK-1 SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU VE ONAM FORMU



ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ					
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU					
GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU					
Doküman:	Form-11	Revizyon No:	02	Revizyon Tarihi:	23 / 01 / 2012

- 1. Çalışmanın adı:** Kronik Otoimmün Tiroiditte Lökosit Sayısının Ortalama Trombosit Hacmine Oranı
- 2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları:** Prof. Dr. Erkan Melih Şahin, Araş. Gör. Dr. Özge Kurtel, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Uygulama Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği AD, Dahili No:3311, 3157
- 3. Araştırmanın amacı ve kısa özeti:**
Hipotiroidi hastalığında yeni bir inflamasyon belirtecini analiz etmektir
- 4. Bu araştırma için neden siz seçildiniz?**
Hastanemize daha önce başvuruda bulunup sistemde kayıtlı uygun kan tetkiklerinizin bulunması, çalışmaya katılım kriterlerini sağladığınız için seçildiniz
- 5. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?**
Hayır, istediğiniz zaman katılımı sonlandırabilirsiniz
- 6. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?**
Sistemde kayıtlı olan kan değerleriniz hastalar ve sağlıklı insanlar ile karşılaştırılacak, istatistiksel olarak analiz edilecektir
- 7. Araştırmaya katılmak size bir zarar verecek mi? Sizin için olumsuz yönleri/riskleri olacak mı?**
Hayır
- 8. Araştırmaya katılmanın size olası yararları nelerdir? Araştırmaya katılmak size bir fayda/üstünlük sağlayacak mı?**
Literatüre sağlayacağı akademik katkısı olacaktır
- 9. Araştırma için masrafım olacak mı? Araştırmanın benim için maddi bedeli var mı?**
Hayır, araştırma ile ilgili tüm giderler tarafımızca karşılanacak olup, katılımcılardan maddi bedel talep edilmeyecektir
- 10. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?**
Tarafımızca muhafaza edilecek olup analiz sırasında veriler isimsiz olarak girilecektir
- 11. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?**
Dilerseniz evet
- 12. Araştırma sonuçlarına ne olacak?**
Akademik ortamda sunulacaktır
- 13. Teşekkür:**
Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz

BU BİLGİLENDİRME FORMUDUR. ARAŞTIRMAYA KATILMAK İSTERSENİZ AŞAĞIDA YER ALAN ONAM FORMUNU DOLDURMANIZ GEREKMEKTEDİR.

ONAM FORMU (D²)

Araştırmanın Adı: Kronik Otoimmün Tiroiditte Lökosit Sayısının Ortalama Trombosit Hacmine Oranı

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı?		

Adı / Soyadı:

Tarih:

KRONİK OTOİMMÜN TİROİDİTTE LÖKOSİT SAYISININ ORTALAMA TROMBOSİT HACMİNE ORANI

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Özge KURTEL

ÇOMÜ Tıp Fakültesi Aile Hekimliği ABD

Danışman: Prof. Dr. Erkan Melih ŞAHİN

Açıklama:

Sayın Katılımcı;

Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı olarak Çanakkale'de 18-65 yaş grubu tiroid hastalarında bazı özellikler hakkında bilimsel bir araştırma yürütüyoruz. Çalışma için Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulunun etik izinleri alınmıştır.

Ekteki anket bu araştırma için hazırlanmıştır. Sizden okuyacağım anketin doldurulması ve sistemde kayıtlı sonuçlarınızın karşılaştırılması yoluyla bu çalışmaya katılmanızı istiyoruz. Bu araştırma nedeniyle elde edilecek bilgiler sadece bilimsel amaçlarla kullanılacak olup hiçbir şekilde kimlik bilgilerinizle eşleştirilmeyecek ve tamamen gizli tutulacaktır. Çalışmaya katılmak zorunlu olmayıp katılıp katılmamaktan dolayı herhangi bir ödül ya da ceza ile karşılaşmayacaksınız.

Lütfen ilgili direktiflere uygun olarak ekteki anketimizi doldurarak çalışmamıza katılınız. Katılımınız için teşekkür ederiz.

Hasta adı:

Tarih:

SORU FORMU

Form

No:

A. Demografik veriler

Ad-soyad:

1. Kaç yaşındasınız?.....

2. Cinsiyetiniz: Bayan Erkek

3. Eğitim durumunuz: Okur Yazar değil Okur Yazar İlkokul Ortaokul
 Lise Yüksek okul Fakülte Yüksek lisans Doktora

(kaç sınıf okumuş).....

4. Medeni durumunuz: Evli Bekar Dul Ayrı yaşıyor

5. Mesleğiniz:

6. Çalışma durumunuz: Çalışıyor Çalışmıyor

B. Hastalık Verileri

7-Devamlı ilaç kullanmak zorunda olduğunuz hastalığınız var mı? Var Yok

Varsa hangi hastalıklar?

.....
.....

Kullandığınız ilaçlar nelerdir?

.....
.....

C. Yaşam tarzı

8. Sigara Kullanımı: Hiç içmemiş

Bırakmış.....yıldır içmiyor,

.....yıl.....paket/gün içmiş

İçiyor.....yıl.....paket/gün

EK-2 ETİK KURUL ONAYI



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı :18920478-050.01.04/E.146289
Konu :Başvuru İncelemesi

15.12.2017

Sayın Prof.Dr. Erkan Melih ŞAHİN

Yürütücülüğünü yapmış olduğunuz "Kronik Otoimmün Tiroiditte Lökosit Sayısının Ortalama Trombosit Hacmine Oranı" başlıklı 2011-KAEK-27/2017-E.134436 nolu projeniz ile ilgili olarak Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 13/12/2017 tarih ve 20-03 nolu kararı aşağıdadır.

Bilgilerinize rica ederim.

Karar Tarihi :13.12.2017 14:00

Karar No :2017-20

Karar-03)2011-KAEK-27/2017-E.134436 no'lu araştırma ile ilgili olarak, proje yürütücüsü Prof. Dr. Erkan Melih ŞAHİN'in çalışması Etik Kurul tarafından değerlendirilmiş olup; yapılan oylamada "ETİK KURUL ONAYINI ALIR" kararı verilmiştir.

 e-imzalıdır

Prof.Dr. Hakkı Engin AKSULU
Başkan

Not: 5070 sayılı elektronik imza kanunu gereği bu belge elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bilgi için:Faize OTURAN
Sekreter