



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN SERUM DÜZEYLERİ VE
TİROİD FONKSİYONLARIYLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ahmet Ziya ŞAHİN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. Esen SAVAŞ
MART -2013**

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN
HASTALARDA İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN
SERUM DÜZEYLERİ VE TİROİD FONKSİYONLARIYLA
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ahmet Ziya ŞAHİN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr.Esen Savaş
MART -2013**

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN
HASTALARDA İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN
SERUM DÜZEYLERİ VE TİROİD
FONKSİYONLARIYLA İLİŞKİSİ**

**Dr. Ahmet Ziya ŞAHİN
28.2.2012**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....
Prof.Dr.Abdurrahman
KADAYIFÇI
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık ” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum

.....
Prof. Dr. M. Cemil SAVAŞ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönüyle “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

.....
Yrd. Doç. Dr. Esen SAVAŞ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ

1. Prof. Dr. M. Cemil SAVAŞ
2. Yrd. Doç. Dr. Esen SAVAŞ
3. Prof. Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI
4. Prof. Dr. Ersin AKARSU
5. Prof. Dr. Celaletdin CAMCI

I. ÖNSÖZ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Cemil SAVAŞ başta olmak üzere asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimim ve yetişmemde büyük katkıları olan bütün bilim dallarındaki değerli öğretim üyelerine ve yan dal uzmanlarına; tez çalışmamı yöneten, her aşamasında güvenini hiç yitirmeden yol gösteren, tanıdığım günden itibaren güler yüzünü, ilgisini hiç esirgemeyen, eğitimim süresince tüm sıkıntılarımı paylaştığım değerli hocam Sayın Yrd.Doç. Dr. Esen SAVAŞ'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca güzel bir uyum içinde birlikte yoğun bir tempoda çalıştığım başta Dr.Abdi İbrahim SÖNMEZ olmak üzere tüm hekim arkadaşlarıma, İç Hastalıkları Anabilim Dalı bünyesinde büyük özveriyle çalışan hemşire ve personellere teşekkür ederim.

Bütün hayatım boyunca her şartta yanımda olan, beni yetiştiren ve sonsuz sabır gösteren günlere gelmemde büyük emeği olan annem Aycan ŞAHİN, babam Fevzi ŞAHİN'e; iyi ve kötü günümde hep yanımda olan, pozitif enerjisiyle yüzümü güldürüp içimi rahatlatan, hiçbir zaman sevgisini, desteğini ve anlayışını esirgemeyen birlikte yaşama lütfuna eriştiğim eşim Dr. Şengül ŞAHİN'e ve varlığıyla hayatımızı yeniden anlamlandıran biricik kızım Ayça ŞAHİN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Ahmet Ziya ŞAHİN

GAZİANTEP-2013

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

I.ÖNSÖZ.....	I
II.İÇİNDEKİLER	II
III.ÖZET	IV
IV.ABSTRACT	V
V.KISALTMALAR.....	VI
VI.TABLO LİSTESİ	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Embriyoloji	3
2.2. Anatomi	4
2.3. Histoloji	6
2.4. Fizyoloji.....	6
2.5. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları.....	9
2.5.1. Hipotiroidi.....	9
2.5.1.1. Etyoloji.....	10
2.5.1.2. Klinik	11
2.5.1.3. Tanı	12
2.5.1.4. Tedavi	13
2.5.2. Hipertiroidi.....	13
2.5.2.1. Etyoloji.....	14
2.5.2.2. Klinik	15
2.5.2.3. Tanı	20
2.5.2.4. Tedavi	20
2.6. İnflamasyon ve İnflamatuvar Belirteçler.....	23
2.6.1. İmmün Sistem ve İnflamasyon	23
2.6.2. İmmün Sistemin Hücreleri.....	23
2.6.3. Akut İnflamasyon	24

2.6.4. Kronik İnflamasyon	25
2.6.5. Akut Faz Proteinleri	26
2.6.5.1. C-Reaktif Protein	26
2.6.5.2. Ferritin	27
2.6.5.3. Prokalsitonin	27
2.6.5.4 Eritrosit Sedimentasyon Hızı	28
2.6.5.5. Ortalama Platelet Volümü	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Hastalar	30
3.2. Ölçümler ve Yöntem	31
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	49
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER	61
8.1. Bilgi Formu	61
8.2. Etik Kurul Belgesi	62

III. ÖZET

TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN SERUM DÜZEYLERİ VE TİROİD FONKSİYONLARIYLA İLİŞKİSİ

Dr. Ahmet Ziya ŞAHİN
Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Esen SAVAŞ
Mart 2013, 49 Sayfa

Tiroid fonksiyon bozuklukları olan Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığının etyopatogenezinde otoimmünitenin tetiklemiş olduğu inflamasyonun varlığı yapılan birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Bu çalışmada hem otoimmün tiroid fonksiyon bozukluğu olan hem de otoimmün olmayan tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum inflamatuvar belirteç düzeyleri ve bunların tiroid fonksiyon bozukluklarıyla olan ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen olgulardan (86 hipotiroidi, 67 hipertiroidi) ve sağlıklı kontrollerden (59 kişi) usulüne uygun olarak alınan serum örneklerinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin (PCT), ferritin ve ortalama platelet volümü (MPV) düzeyi Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Ana Bilim Dalı ve Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarlarında çalışıldı.

Hipotiroidi ve hipertiroidi grubunda olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla serum ESH, CRP ve PCT düzeyi anlamlı düzeyde yüksek saptanırken MPV düzeyi anlamlı düzeyde düşük saptandı.

Otoimmün tiroid hastalığı olan grupta kontrol grubuna kıyasla serum ESH ve PCT düzeyi anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Otoimmün olmayan tiroid hastalığı olan grupta ise kontrol grubuna kıyasla serum ESH ve PCT düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanırken, serum MPV düzeyi anlamlı olarak düşük saptandı.

Tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda inflamatuvar belirteçlerin anlamlı düzeyde değişiklik gösteriyor olması bizde tiroid fonksiyon bozukluklarının etyopatogenezinde inflamasyon üzerinde durulması gerektiği düşüncesini uyandırmıştır. Hem otoimmün olan hemde otoimmün olmayan tiroid fonksiyon bozukluklarında inflamatur belirteç düzeylerinin anlamlı düzeyde değişiklik göstermesi, düşük düzeydeki sistemik inflamasyonun tiroidin tüm hastalıklarının zemininde var olduğunun güçlü bir göstergesidir.

Anahtar sözcükler: Tiroid fonksiyon bozukluğu, İnflamatuvar belirteç, Eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, Prokalsitonin, Ortalama platelet hacmi

IV. ABSTRACT
SERUM LEVELS OF INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH
THYROID FUNCTION DISORDERS AND THEIR ASSOCIATION WITH
THYROID FUNCTIONS

Dr. Ahmet Ziya ŞAHİN

Specialty Thesis
Department of Internal Medicine

Supervisor: Ass. Prof. Dr. Esen Savaş

March 2013, 49 Pages

In many studies the presence of inflammation triggered by autoimmunity has been proven in the pathogenesis of thyroid dysfunctions as Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. In this study, serum inflammatory marker levels and their association with thyroid function disorders were investigated in patients with autoimmune thyroid dysfunction as well as non-autoimmune thyroid dysfunction.

Blood samples were taken from enrolled patients (86 hypothyroid, 67 hyperthyroid) and healthy controls in appropriate way and erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), procalsitonin (PCT), ferritin, mean platelet volume (MPV) were studied in Gaziantep University Medical Faculty Biochemistry and Microbiology Labs.

While serum levels of ESH, CRP, PCT were significantly elevated in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism, MPV was significantly depressed.

Serum levels of ESH, PCT were significantly elevated in patients with autoimmune thyroid disease. While serum levels of ESH, PCT were significantly elevated in patients with non-autoimmune thyroid disease, MPV was significantly depressed.

In patients with thyroid dysfunction, inflammatory markers vary significantly were led us to focus on the idea of inflammation in pathogenesis of thyroid dysfunctions. Significantly varying levels of inflammatory markers in both autoimmune and non-autoimmune thyroid disorders, is a strong indicator of low levels of systemic inflammation based in all diseases of thyroid.

Key words: Thyroid function disorder, inflammatory markers, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, procalcitonin, mean platelet volume

V. KISALTMALAR

ALT	: Alanin Transferaz
AST	: Aspartat Transferaz
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CBZ	: Karbimazol
CRP	: C-Reaktif Protein
DİT	: Diiyodotirozin
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
IFN-γ	: İnterferon-gama
İL	: İnterlökin
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MİT	: Monoiyodotirozin
MMI	: Metimazol
MPV	: Ortalama Platelet Volümü
PTU	: Propiltiourasil
RAI	: Radyoaktif İyot
RT3	: Reverse T3
SAA	: Serum Amiloid A
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
TRH	: Tirotropin Salıverici Hormon
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hipotiroidizm nedenleri	10
Tablo 2. Tirotoksikoz nedenleri	17
Tablo 3. Gruplara göre yaş ortalamalarının ve dağılım aralığının karşılaştırılması.	34
Tablo 4. Olguların VKI, inflamatuvar belirteç düzeyleri ve tiroid fonksiyon testlerinin ortalamaları	36
Tablo 5. Gruplara göre serum inflamatuvar belirteç düzeylerinin ortalamalarının karşılaştırılması	37
Tablo 6. Gruplara göre serum inflamatuvar belirteç düzeylerinin istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesi	38
Tablo 7. Serum inflamatuvar belirteç düzeylerinin cinsiyete göre ortalamalarının karşılaştırılması ve istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesi	39
Tablo 8. : İlaç kullanımına göre serum inflamatuvar belirteç düzeylerinin ortalamalarının kıyaslanması ve istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesi.....	40
Tablo 9. Olguların aldıkları tanılara göre serum inflamatuvar belirteç düzeylerinin ortalamalarının kıyaslanması ve istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesi	41
Tablo 10. Gruplara göre serum inflamatuvar belirteç düzeylerinin ortalamalarının karşılaştırılması	42
Tablo 11. Gruplara göre serum inflamatuvar belirteç düzeylerinin istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesi	43

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tiroid bezi anatomisi.....	5
Şekil 2: Olguların cinsiyetlerine göre dağılımları	33
Şekil 3: Cinsiyetlerin gruplara göre dağılımları	34
Şekil 4: Olguların tanılarına göre dağılımları	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormonları vücut hemodinamisi, termoregülasyonu ve metabolizmasının santral regülatörleridirler (1). Erişkinlerde tiroid disfonksiyonuna sıklıkla rastlanılmaktadır (2) ve labaratuvar testleriyle kesin olarak tanı koyulabilmektedir (3).

Hipotiroidi tiroid bezi fonksiyonlarının ve tiroid hormon üretiminin azalması olarak tanımlanmaktadır (4). Genellikle otoimmün zeminde oluşmakta olup, iyatrojenik, konjenital ve kullanılan ilaçlara bağlı olarakta gelişebilir (5). Aşık hipotiroidinin tüm formlarında tiroid hormon replasman tedavisi endikasyonu vardır. Tedavide uzun ömürlü olması ve periferel dokularda triiyodotironine (T3) dönüşebilmesi nedeniyle tiroksin kullanılır (6).

Tiroid bezinde normalden fazla sentezlenen tiroid hormonlarının yarattığı klinik tabloya hipertiroidi adı verilmektedir (7). Graves hastalığı, toksik soliter guatr, toksik multinodüler guatr ve iyatrojenik nedenler hipertiroidinin en sık görülen sebepleridir (8). Tedavide antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot (RAI) ve cerrahi seçenekleri bulunmaktadır (9).

İnflamasyon, enfeksiyon ya da fizik bütünlüğünün bozulması gibi doku hasarına konağın verdiği kompleks yanıtıdır, immün yanıtta oluşan ilk reaksiyondur (10). İnflamasyonun esas fonksiyonu hasarın kurtarılıp konağın homeostasisini tekrar eski haline getirmektir. İnflamatuvar süreçteki diğer etkiler konağa zararlı olabileceğinden, hızlı, özgül, ve kendini sınırlayıcı olmalıdır (10, 11).

Akut faz proteinleri inflamasyona yanıt olarak plazma konsantrasyonları düşen ya da yükselen protein sınıfıdır. C-reaktif protein (CRP), karaciğerde sentez edilen lobulin yapısındaki akut faz reaktanıdır inflamasyon ve doku yıkımı halinde kısa sürede artıp, durum düzelince hızla azalır (12).

Bir akut faz reaktanı olarak ferritin düzeylerindeki artış, inflamasyon göstergesi olarak değerlidir. İnflamatuvar uyarıya yanıt olarak serum düzeylerinde 10 ile 100 kat artış olur. Hastalık aktivitesinin azalmasına paralel olarak ferritin düzeyleri de düşer (13, 14).

Kalsitoninin ön maddesi olan prokalsitonin (PCT) sistemik bakteri enfeksiyonlarında anlamlı miktarda artmaktadır. Normalde 0.01 ng/ml düzeyinde olan

prokalsitonin viral infeksiyonlarda veya inflamatuvar hastalıklarda 0.5-1 ng/ml, sistemik bakteri infeksiyonlarında 20-200 ng/ml değerlerine ulaşmaktadır (12).

Fibrinojen yüksekliği, eritrositlerin yığın (rulo) halinde olmasına böylece birim gravitede sedimentik tek bir eritrositten daha hızlı çökmesine neden olur. Lipopolisakkarit gibi herhangi bir uyarana karşı oluşan sistematik inflamatuvar yanıt için basit bir test olan eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) temel mekanizması buna bağlıdır (12).

Ortalama platelet hacmi (MPV) gibi çeşitli trombosit belirteçlerinin inflamasyon ve trombozla ilişkisi araştırılmıştır. Tromboz ve inflamasyonla seyreden birçok hastalık ile trombosit aktivasyonu arasında ilişki bulunmuştur (15). İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivasyonu ile ilişkili olarak MPV değerlerinde düşme bildirilmiştir (16-18).

Tiroid fonksiyon bozuklukları olan Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığının etyopatogenezinde otoimmüitenin tetiklemiş olduğu inflamasyonun varlığı yapılan birçok çalışmada kanıtlanmıştır (19-22). Literatür taraması yaptığımızda tüm tiroidal hastalıkları içererek, serum inflamatuvar belirteç düzeylerini değerlendiren kapsamlı bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmada hem otoimmün tiroid fonksiyon bozukluğu olan hem de otoimmün olmayan tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum inflamatuvar belirteç düzeyleri ve bunların tiroid fonksiyon bozukluklarıyla olan ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Embriyoloji

İyodu metabolize ederek çeşitli organik bileşikler oluşturma yeteneği birçok hayvan ve bitki türünde vardır, filogenetik olarak daha aşağıdaki canlılarda özelleşmiş tiroid dokusu olmamasına karşın vertebralılarda tiroid dokusu bulunmaktadır. Tiroid bezi filogenetik ve embriyolojik açıdan gastrointestinal sistem ile yakın ilişkilidir. Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi birinci ayda başlar, bu sırada embriyonun uzunluğuyaklaşık olarak 3.5-4 milimetredir. İlk olarak farinks tabanındaki epitelde bir kalınlaşma ortaya çıkar, giderek bir divertikül oluşur. Bu divertikül aşağıya, trakeanın önüne doğru uzanır, bir süre sonra bifurkasyon yaparak hücre kümeleri oluşturur. Bu kümeler sonuçta birbirine ince bir istmusla bağlı olan iki tiroid lobuna dönüşürler. Aşağıya olan göç sırasında tiroid bezini farinks tabanına bağlayan dal uzayarak tiroglossal duktusu oluşturur. Normal gelişim sırasında, yaklaşık olarak ikinci ayda tiroglossal duktus kaybolmaya başlar, dil kökündeki kalıntısı foramen cecum'u oluşturur, alt parçası ise tiroid bezine katılır ve piramidal lob denilen, istmsla bağlantılı, ince bir uzantıyı oluşturur. Bazen tiroglossal duktus kalıntıları erişkin yaşamda da varlıklarını sürdürürler ve genellikle tiroid kıkırdağı ile dil kökü arasında kalan bölgede yer alan, yassı epitelle çevrili ve içinde mukus bulunan kistleri oluştururlar. Bir tiroglossal kanal kisti dilin ekstansiyonu ile yükselen, fluktuasyon gösteren, orta hatta, servikal bir kitle olarak prezente olabilir. Ektopik tiroid dokusu dilin tabanında kalarak lingual tiroidi oluşturabilir veya tiroglossal kanal boyunca saptanabilir. Bu doku diyaframa kadar göç edebilmektedir.

Fetusun tiroid bezi, yaklaşık olarak gebeliğin onunca haftasında iyodu konsantrasyonunu ve organifiye etme yeteneği kazanır ve tiroksin üretmeye başlar. Pitüiter tiroid aksının da bu sıralarda olgunlaşmaya başlayarak gebeliğin ikinci trimesterinde olgunlaşmasını sürdürdüğü kabul edilmektedir. Tiroksin (T4) ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) 10. haftadan itibaren kanda saptanabilir ve ikinci trimesterde artmaya devam eder. Serum T4 düzeyindeki artış, tiroid sekresyonundaki artışın yanısıra plazmada tiroksin bağlayıcı

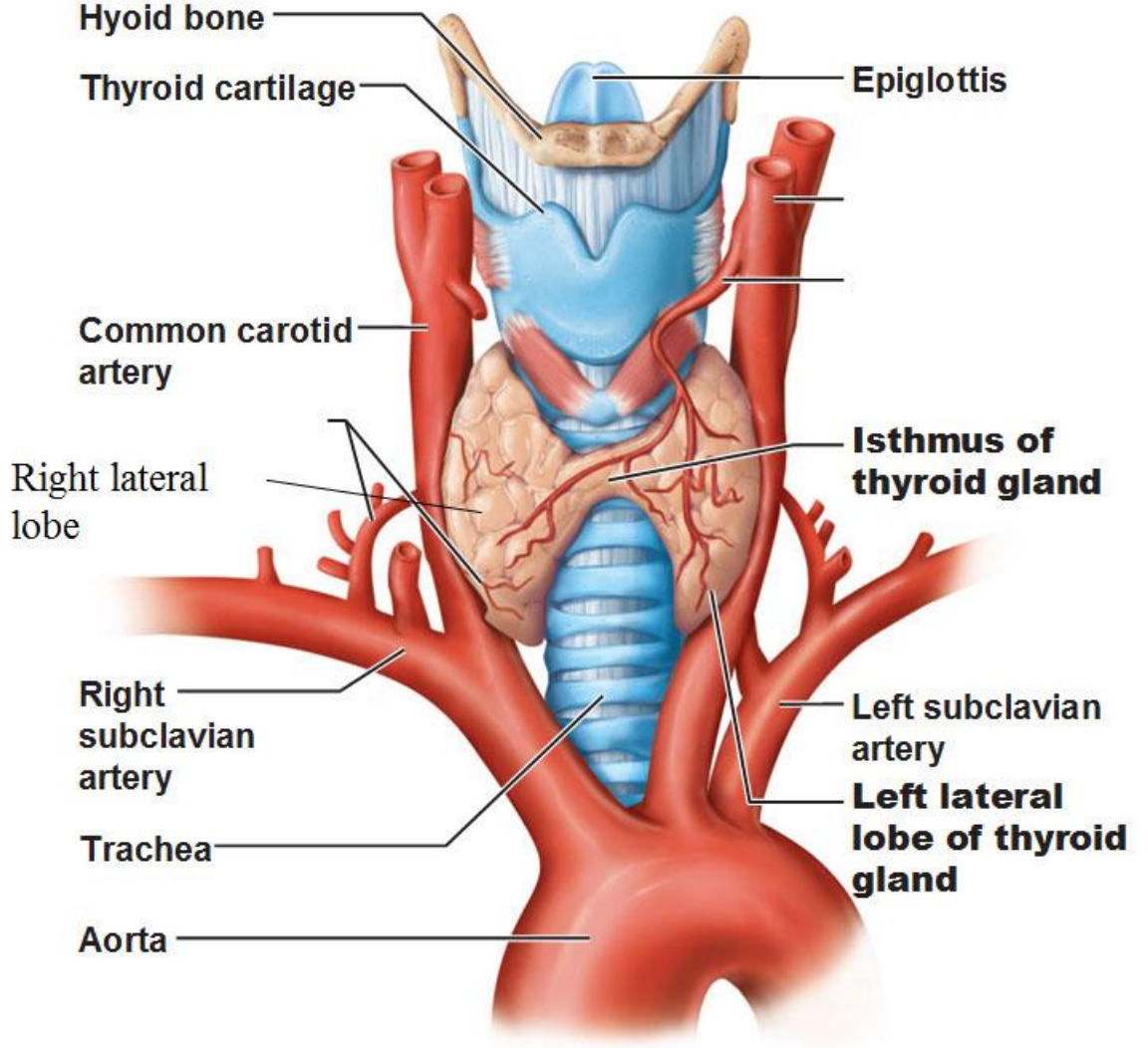
globülinin (TBG) ortaya çıkması sonucudur. Fetal hipotalamusun olgunlaşmasıyla tirotropin salıverici hormon (TRH) sekresyonu başlar ve TSH salgılanmasını uyarır. Fetusun pitüiter-tiroid aksı anneden bağımsız çalışan fonksiyonel bir ünite şeklindedir. Maternal TRH plasentayı geçebilirse de, maternal TSH'un plasentayı geçişi minimal düzeydedir. Buna karşılık T4 plasentayı bir ölçüde geçebilir. Atireozis sonucu konjenital hipotiroidi olan infantlarda kord kanındaki T4 konsantrasyonu normalin üçte biri kadardır, bu durum tiroksinin maternal/fetal gradient yüksek olduğu zaman plasentayı önemli oranda geçebildiğini göstermektedir. Ancak normal koşullarda T4'ün plasentayı geçişi ihmal edilebilir düzeydedir. T3 ikinci trimesterden itibaren fetal plazmada saptanabilir, ancak doğuma kadar düzeyi düşük kalır. Bu bilgiler bize fetusun kullandığı esas tiroid hormonunun fetal tiroidden salgılanan T4 olduğunu göstermektedir (23-24).

2.2. Anatomi

İstmus ile birleştirilen iki ayrı lob tiroid bezini oluşturur. Tiroid kartilaja yakın olup, trakeanın üst bitimine yerleşmiştir ve yutkunmakla hareketlidir. Larinks ve trakeanın kıkırdak dokularının ön ve yan kısımlarını örter, gevşek bir bağ dokusu ile bu yapılara bağlıdır. Konnektif doku, tiroidi tümüyle çevreleyen dış ve iç iki kapsül oluşturur ve bu iki kapsül arasındaki boşlukta damarlar, sinirler ve paratiroid glandlar yer alır. Tiroid istmusunun üst kenarı krikoid kıkırdağının hemen altında bulunur ve bu şekilde bezler rahatlıkla lokalize edilebilir. Normal bireylerde tiroidin ağırlığı yaş, vücut ağırlığı, diyetle alınan iyot miktarı gibi faktörlere bağlı olmakla birlikte, yaklaşık olarak 10-20 gramdır. Her bir lobun uzunluğu 2.5-4 cm, genişliği 1.5-2 cm, kalınlığı 1-1.5 cm'dir. Bazen, özellikle tiroid bezi guatröz şekilde büyüdüğünde piramidal lob istmustan yukarıya doğru uzanan bir çıkıntı şeklinde palpe edilebilir. Tiroidin sağ lobu sola göre daha vaskülerdir ve genellikle daha büyüktür. Tiroid ile subkutan doku arasında infrahyoid kaslar bulunur; bezin lateralinde karotid kılıf ve sternokleidomastoid kaslar yer alır, lateral loblar ve trakea arasında rekkürren laringeal sinir yerleşmiştir, paratiroid bezler ise genellikle tiroidin arka yüzündedir. Tiroidin yukarıya olan büyümesi sternokleidomastoid kasın tiroid kıkırdağa bitişik olması nedeniyle sınırlıdır, buna karşın arkaya ve aşağıya olan büyümelerin karşısında kesin bir engel yoktur, bu nedenle guatr genellikle arkaya ve aşağıya doğru büyür ve substernal bölgeye uzanabilir. Tiroid bezi kan damarlarından zengindir. Başlıca arterler eksternal

karotidden çıkan superior tiroid ve tiroservikal trunkustan çıkan ve daha büyük olan inferior tiroid arterlerdir. Venöz drenaj ise superior, lateral ve inferior tiroid venlerle olur. Tiroide olan kan akım hızı ortalama 5 ml/gr/dk'dır. Lenfatik drenaj da fazladır. Tiroidin inervasyonu ise servikal ganglionlardan çıkan sempatik ve vagustan çıkan parasempatik sinirlerle olur (23, 25). Tiroid bezi anatomisi şekil 1'de gösterilmektedir.

The Thyroid Gland



Gross anatomy of the thyroid gland, anterior view

Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi

Kaynak: <http://antranik.org/the-endocrine-system/>

2.3. Histoloji

Işık mikroskopu ile bakıldığında, tiroid bezini değişik büyüklükteki foliküllerden oluştuğu görülür. Folliküllerin içinde hematoxilen-eozin ile boyamada pembe görünen ve kolloid adı verilen protein yapısında bir madde vardır. Folliküllerin çapı ortalama 200 mikrondur. Follikül duvarı tek sıra tiroid follikül eptel hücrelerinden oluşur. Epitelyum hücrelerini boyu tiroidin stimülasyonuna göre değişir; aktif iken kolumnar şekle girerler, inaktif iken düzdürler. Follikül hücreleri tiroglobülin sentezlerler. Tiroglobülin, follikül hücresi yüzeyindeki mikrovilluslar aracılığıyla follikül boşluğuna verilir. Tiroid bezinde follikül hücrelerinden başka bir hücre grubu daha vardır. Bunlara parafoliküler hücreler ya da C hücreleri denilir. Kalsitonin salgılayarak vücut kalsiyum dengesinin korunmasına yardımcı olurlar (23).

2.4. Fizyoloji

İnsan vücudunda iyot içeren ve fizyolojik önemi olan moleküller sadece tiroid hormonlarıdır. Tiroid hormonlarının sentezi, vücuda giren iyot miktarının yeterli olması, tiroid bezi içindeki iyot metabolizmasının normal olması, iyot için reseptör bir protein olan tiroglobülinin yeterli sentezi gibi faktörlere bağlıdır. Yeterli miktarda hormon sekresyonu için ise sentezin normal olması yanı sıra tiroglobülinin aktif hormon salınımını sağlamak üzere hidrolize uğraması gerekir. Normal koşullarda iyot vücuda yenilen yiyecekler ve içilen su ile girer. Ancak günümüzde çeşitli ilaçlar, vitaminler, antiseptik ajanlar, radyolojik tanı amacıyla kullanılan maddeler ve yiyeceklere konulan katkı maddeleriyle de önemli miktarda iyot alınabilmektedir (23).

İyot, gastrointestinal sistemden hızlı bir şekilde absorbe olur ve ekstrasellüler sıvıya geçer. Az miktarda iyot tükrük bezleri ve gastrointestinal bezler tarafından alınır, lümen salınır, geri emilir ve tekrar ekstrasellüler sıvıya dahil olur. İyodun ekstrasellüler sıvıdan uzaklaştırılması esas olarak tiroid bezi ve böbrekler aracılığıyla olur ve iki organ arasında plazmadaki iyot için kompetisyon vardır. Glomerülden süzülen iyodun önemli bir kısmı pasif olarak reabsorbe olur, glomerul filtrasyon hızı değişikliklerinde iyodun renal klirensinde değişir, bu olaylar plazmadaki humoral faktörlerden etkilenmez. Yani böbrek iyot metabolizmasına pasif bir şekilde katılır,

homeostazda aktif bir rol oynamaz. Vücuttaki iyot dengesini aktif şekilde düzenleyen tiroid bezidir (23).

Tiroidden T3 ve T4 sekresyonu anterior hipofizden salgılanan TSH'nin kontrolü altındadır. TSH uyarısı T3 ve T4 salınımını uyarırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınımını suprese eder (negatif feed-back) ve salınımı ise hipotalamustan salgılanan TRH'nin kontrolü altındadır. Tiroid hormonlarının sentezi ve sekresyonu çeşitli aşamalardan geçerek gerçekleşir. İlk aşamada tiroid hücreleri iyodu plazmadan aktif transport yoluyla alırlar. Bu olayda tiroid hücre membranında bulunan, Na/I symporter denilen bir protein görev yapar. Tiroid bezi içine giren iyot, oksidasyona uğrar ve folikül hücresince sentezlenen glikoprotein yapısında bir molekül olan tiroglobülinin tirozil rezidülerine bağlanır. İyodun oksidasyonunda tiroid peroksidaz enzimi görev yapar. Bu şekilde oluşan iyodotirozin molekülleri (monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) hormonal yönden aktif değildir. Daha sonraki aşamada iyodotirozin molekülleri, yine tiroid peroksidaz aracılığıyla oksidatif olarak couplinge uğrarlar ve hormonal yönden aktif olan iodotironinleri oluştururlar. Bunların başlıcaları T3 ve T4'tür. Bundan sonraki aşamalarda aktif hormonların kana salınımı gerçekleşir. Bunun için tiroglobülin proteazlar vasıtasıyla hidrolize uğrar ve açığa çıkan serbest T3 ve T4 kana verilir. Tiroid hormonlarının sentezi sırasında oluşan MIT ve DIT' deki iyot, intratiroidal deiodinazlar tarafından ayrılır ve daha sonra tekrar tiroid hormon sentezinde kullanılır. Dolaşımdaki T4'ün tamamı ve T3'ün % 20'si tiroid bezinde üretilir. T3'ün büyük kısmı ise karaciğer, böbrek gibi dokularda 5'-deiodinaz enzimi aracılığıyla T4'ün deiodinasyonu sonucu ortaya çıkar. T3'ün tiroid hormon reseptörlerine olan afinitesi T4'ten 4-10 kat daha fazladır ve tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesinin büyük kısmı T3'ün hücrel etkileri sonucu oluşur. Tiroid hormonlarının sentezi ve sekresyonu sırasındaki reaksiyonlar çeşitli ajanlarca inhibe edilir. Perklorat ve tiyosiyanat iyodun aktif transportunu inhibe ederler. Tioüre ve merkaptimidazol türevleri olan yaygın kullanılan antitiroid ajanlar iyodun organifikasyonunu ve iyodotirozinlerin aktif tiroid hormonlarını oluşturmak üzere birleşmesini inhibe ederler. İyot, yüksek dozlarda ve akut olarak verildiğinde, organik bağlanma ve coupling reaksiyonlarını geçici olarak bloke eder. Bu olaya wolff-chaikoff etkisi denilir. Yüksek dozda iyot tiroid hormon sekresyonunu da bloke edebilir. Lityum da sekresyonu inhibe edebilen bir maddedir. Tiroid bezinin günlük normal tiroid hormon sekresyon miktarı yaklaşık 100 nmol T4, 5nmol T3 ve 5nmol'den az miktarda

da metabolik olarak inaktif olan reverse T3 (rT3)' ten oluşur. Reverse T3 de, T3 gibi, T4' ün deiodinasyonu ile ortaya çıkar. Deiodinasyon reaksiyonlarında rol oynayan enzimler en az üç tanedir. Tip 1 5'-deiodinaz en yaygın olanıdır ve büyük ölçüde böbrek ve karaciğerde, daha az oranda da iskelet ve kalp kasları ve diğer dokularda bulunur. Plazmadaki T3' ün oluşumunu sağlar, propiltiourasil tarafından inhibe edilir, ancak metimazolden etkilenmez. İnhibisyonu sonucunda T4'ün T3'e dönüşümü azalır. Çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda ve bazı ilaçların kullanımında tip 1 5'-deiodinaz enzimi inhibe olabilir. İntrauterin dönem, gıda alımında yetersizlik, karaciğer hastalıkları, ağır sistemik hastalıklar, selenyum eksikliği, propiltiourasil, glukokortikoidler, propranolol, iyotlu kontrast ajanlar ve amiodaron kullanımında bu inhibisyon sonucu T4'ün T3'e dönüşümü azalabilir. Propiltiourasil, amiodaron ve ipodat intraselüler ortamdaki T4'ün T3'e dönüşümünü de bloke ederler, diğerleri ise sadece serum düzeylerini etkilerler. Tip 2 5'-deiodinaz büyük oranda beyin ve hipofizde bulunur. Propiltiourasil dirençli, fakat dolaşımdaki T4'e çok duyarlıdır. En önemli fonksiyonu santral sinir sisteminde intraselüler ortamdaki T3 düzeyini sabit tutmaktır. Serum T4 düzeyi yükselince tip 2 5'-deiodinaz düzeyi düşer ve bu şekilde beyin hücreleri fazla miktarda T3'e maruz kalmazlar. Tip 3 5'-deiodinaz plasentada ve santral sinir sistemindeki glial hücrelerde bulunur. T4'ü rT3, T3'ü de 3,3'-diiodotironin (3-3' T2)'e dönüştürerek inaktive eder. Fetusu ve beyin dokusunu tiroid hormon fazlalığından korur (23).

T4 ve T3 dolaşıma salındıktan sonra üç tane plazma proteinine bağlanarak taşınabilirler: TBG, transtiretin (tiroksin bağlayıcı prealbümin) ve albümin. Tiroid hormonlarını afinitesi en fazla olan taşıyıcı protein TBG' dir; ancak bağlama kapasitesi düşüktür. Albüminin ise tiroid hormonlarına afinitesi oldukça düşüktür, buna karşılık bağlama kapasitesi en fazla olanıdır. Proteine bağlı olan tiroid hormonlarının inaktif olduğu kabul edilmektedir. Tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak biyolojik aktivite oluşumunu sağlayan serbest hormon fraksiyonudur. Normal koşullarda T4'ün % 0.03'ü ve T3'ün % 0.5'i serbesttir. Tiroid hormon transport proteinlerinin yapı ve üretimindeki değişiklikler kalıtsal ya da sonradan edinilmiş nedenlere bağlı olarak oluşabilirler. Bunların sonucunda proteine bağlı olan T4 ve T3 miktarları değişirse de, genellikle serbest hormon düzeyleri değişmeden kalır ve hastanın metabolik durumu normaldir. Bununla birlikte, transport proteinlerindeki değişiklikler serum total tiroid hormon konsantrasyonlarını etkileyerek tanı güçlüğüne ve uygun olmayan tedavilerin verilmesine yol açabilir. Gebelik, östrojen kullanımı, infeksiyöz ya da kronik aktif

hepatitler TBG düzeyinde artışa yol açarlar, androjen ve yüksek dozda glukokortikoid kullanımı, nefrotik sendrom, kronik karaciğer hastalıkları ve ağır sistemik hastalıklarda TBG düzeyinde azalma olabilir. Ayrıca nadiren kalıtsal olarak da TBG düzeyi yüksek ya da düşük olabilir. Bunların sonucunda serum total hormon düzeylerinde artma ya da azalma görülebilir. Ancak serbest hormon düzeyleri genellikle normaldir (23, 26, 27).

Tiroid hormonları genel protein sentezini arttırmakta ve pozitif azot dengesine neden olmaktadır. Tiroid hormonları tıpkı steroidler gibi, gen transkripsiyonunu etkileyerek proteinleri uyarır veya baskılar (28). Hipertiroidide bazal metabolizma ve hepatik oksijen tüketimi artmıştır (29). Tiroid hormonu termogenezi artırır, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörünün ekspresyonunu artırarak LDL kolesterolün yıkımını hızlandırır (24). T3 miyokarda miyosit kontraktilesini artırır ve pozitif inotrop ve kronotrop etki gösterir. Tiroid hormonları solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlarlar. Gastrointestinal sistem motilesini artırır. Hipertiroidide ishal, hipotiroidide konstipasyon meydana gelir. Artmış oksijen ihtiyacını karşılamak üzere eritropoez hızlanır. Hipotiroidide ise genellikle normokrom normositik tipte anemi gözlenir. Kemik rezorpsiyonunu ve az miktarda da formasyonunu artırarak kemik turnoverını artırır. Hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimini artırır (23-25).

2.5. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları

Tiroid hastalıkları klinik pratikte sıkça karşılaşılan endokrin problemlerdir. Tüm endokrin hastalıklar gibi, tiroid hastalıkları esas olarak ya aşırı hormonal aktivite ya da hormon üretim azlığına bağlı semptomlarla seyreder (30). İlerleyen yaşla beraber tiroid hastalığı sıklığında artış meydana gelmektedir. Bunun yanında, tiroid bezinde ve işlevinde normal yaşlanma ile ilişkili değişiklikler oldukça sıktır ve diğer komorbid hastalıklardan ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir (31). Güney İtalyada 1411 vakayla iyot eksikliğinin olduğu bir bölgede yapılan bir çalışmada artan yaşla beraber otoimmün tiroidit, guatr ve tiroid nodülü prevalansının artmış olduğu gözlenmiştir (32).

2.5.1. Hipotiroidi

Hipotiroidi tiroid bez fonksiyonlarının ve tiroid hormon üretiminin azalması olarak tanımlanmaktadır (4). Kadınların % 5-20'si, erkeklerin % 3-8'i hipotiroididen

etkilenmektedir(33). Hipotiroidinin kadınlardaki prevalansı % 1.9 olup ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır (34). Erkeklerde de % 0.1-0.2 civarında bildirilmektedir. Primer ve guatröz hipotiroidizm tüm vakaların % 95 ini oluşturur (23).

2.5.1.1. Etyoloji

Hipotiroidinin en sık sebepleri tiroid bezinin otoimmün destrüksiyonu, geçirilmiş tiroid cerrahisi ve radyoaktif iyot tedavisidir. Yüksek doz iyot alımı, amiodaron, lityum, interferon, interlökinler ve granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör kullanımı da hipotiroidiye sebep olmaktadır(33). Tablo 1’de hipotiroidi nedenleri özetlenmiştir (23).

Tablo 1. Hipotiroidizm Nedenleri

SANTRAL (HİPOTALAMİK/HİPOFİZER) HİPOTİROİDİ	
Fonksiyonel doku kaybı	Tümörler (hipofiz adenoma, kraniofarenjiom, meningiom, disgerminom, gliom, metastazlar)
	Travma (cerrahi, radyoterapi, kafa travması)
	Vasküler (iskemik nekroz, hemoraji, hipofiz sapı etkilenmesi, internal carotid arter anevrizması)
	İnfeksiyonlar (abse, tüberküloz, sifiliz, toksoplazmoz)
	İnfiltratif (sarkoidoz, histiositozis, hemokromatozis)
	Lenfositik hipofizit
	Konjenital (hipofiz hipoplazisi, septooptik displazi, bazal ensefalosel)
TSH sentez ve salınımında fonksiyonel bozukluklar	TRH reseptörünü kodlayan gen, TSH beta, Pit-1 mutasyonu
	İlaçlar (dopamine, glukokortikoidler, L-tiroksin kesilmesi)
PRİMER (TİROİDAL) HİPOTİROİDİZM	
Tiroid dokusunun kaybı	Kronik otoimmün tiroidit
	Geçici otoimmün tiroidit(sessiz ve postpartum tiroidit, sitokin bağımlı hipotiroidi)
	Cerrahi ve radyasyon (I-131 veya eksternal ışınlama)
	İnfiltratif ve infeksiyöz hastalıklar, subakut tiroidit
	Tiroid disgenezisi
Tiroid hormon sentez ve salınımında fonksiyonel eksiklikler	Tiroid hormon biyosentezinde konjenital defektler
	İyot eksikliği veya fazlalığı
	İlaçlar; anti-tiroid ajanlar, lityum, doğal ve sentetik guatrojenik kimyasallar
Tiroid dışı hipotiroidi	Tiroid hormon direnci

2.5.1.2. Klinik

Hipotiroidinin semptomları arasında yorgunluk, letarji, kilo artışı, soğuk intoleransı, konstipasyon, ses kısıklığı, güçsüzlük, kuru cilt, eklem ağrıları, depresyon, menstrüel düzensizlik, mental yeteneklerde azalma, saç dökülmesi sayılabilir. Kız çocuklarında erken puberte, menoraji, amenore ve galaktore görülebilmektedir. Etkilenen hastalarda girişkenlik ve sosyalleşmede azalma ile birlikte depresif duygudurum gelişebilmektedir. Kognitif defisitler hafızada hafif bozulmalardan deliryum, demans, nöbetler ve komaya kadar değişmektedir (24).

Hipotiroidizm ile ilişkili fizik muayene bulguları hastalığın ciddiyeti ve başlangıç yaşına göre değişir. Çocuklar kilo alımına rağmen lineer büyümede gecikme, erken veya gecikmiş puberte ve kas psödohipertrofisi ile prezente olabilir. Yetişkinlerde bradikardi, diyastolik hipertansiyon, ve hafif hipotermi görülebilir. Deri kaba, kuru ve periferik vazokonstriksiyon nedeniyle soğuk olabilir. Saçlarda diffüz azalma ve lateral kaş kaybı saptanabilir. Tırnaklar kırılabilir(30). Boyun muayenesinde tiroid bezi palpe edilemeyebilir veya guatr saptanabilir. Kardiyovasküler muayenede kalp sesleri derinden duyulabilir, bradikardi, hipo veya hipertansiyon saptanabilir. Ekstremitelerde muayenesinde glikozaminoglikan depolanmasına bağlı olarak gode bırakmayan düffüz ödem saptanabilir. Nörolojik muayenede yavaş, dizartrik konuşma, derin tendon reflekslerinde diffüz yavaşlama tespit edilebilir (24,35).

Hashimoto Tiroiditi

Hashimoto tiroiditi hipotiroidinin en sık sebebi olan otoimmün bir tiroid hastalığıdır (36). Genelde orta yaşlı kadınları etkiler ve sıklıkla ağrısız, hassasiyet içermeyen diffüz guatr olarak karşımıza çıkar (37). Erkeklerle oranla kadınlarda 5-10 kat daha fazla görülür ve kadınlardaki prevalansı % 1-2 civarındadır (38). 1912 yılında Japon hekim Hashimoto Hakaru kronik tiroid hastalığı olan dört hasta tanımlamıştır. Histopatolojik bulgular olan lenfosit infiltrasyonu, fibrozis, parenkimal atrofi ve bazı asiner hücrelerdeki eozinofilik değişiklikler yüz yıl öncesinden tanımlanmıştır. Bu bulgular otoimmün tiroid hastalığı için tipik olup o dönemden beri hastalık Japon hekim Hashimoto'nun ismiyle anılmaktadır. Otoimmün tiroiditin etyolojisinde genetik ve çevresel faktörler rol oynar. Genetik faktörler daha dominant olmakla beraber

immüitenin ortaya çıkmasında % 80 rol oynamaktadır. Etyolojinin % 20'si çevresel faktörlere atfedilmekte olup bunlar arasında sigara kullanımı, iyot alımı, selenyum eksikliği, çevre kirliliği, infeksiyöz koşullar, fiziksel ve emosyonel stres, puberte, hızlı büyüme, gebelik, menopoz, yaşlanma, kadın cinsiyet gibi fizyolojik durumlar sayılabilmektedir(39). Hastaların % 95 inde tiroid peroksidaz ve % 80 inde tiroglobülin antikorları pozitifdir. Hashimoto tiroiditi olan birçok hastada hastalık asemptomatik ve guatr küçük olduğundan tedaviye gerek yoktur. Klinik durum değişmeksizin hastalık uzun yıllar stabil kalabilir. Hipotiroidi gelişme riski yönünden düzenli aralıklarla takip yeterlidir ancak büyük guatr ve TSH yüksekliği ile hipotiroidi varlığında tiroid hormon tedavisi gereklidir. Tedavi ömür boyudur ancak başlangıçta hipotiroidik olan hastaların bir kısmında yıllar içinde spontan düzelmeye görülerek hormon replasman ihtiyacı ortadan kalkabilir (23).

2.5.1.3. Tanı

1980 li yılların başlarına kadar tiroid disfonksiyonlarının labaratuvar tanısı her ne kadar düşük TSH değerlerini saptayamasa ve hipertiroidinin tanısında iyi bir test olmasa da TSH'ın radyoimmünoassay yöntemiyle ölçülmesiyle yapılıyordu. 1980'li yıllardan sonra TSH'ın immünometrik assay yöntemiyle ölçümü tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde en maliyet etkin yöntem haline geldi (40).

Özellikle hafif vakalarda semptomların çoğunun nonspesifik olması ve yaşlılığın kendisine veya başka sebeplere atfedilmesinden dolayı yaşlı vakalarda hipotiroidi tanısı koymak kolay değildir (40). Yetişkinlerde tanı almamış hipotiroidi vakaları yenidoğanlara kıyasla daha fazla olmasına rağmen yenidoğanlarda da 1/4000 gibi azımsanamayacak bir oranda hipotiroidi saptanmaktadır (41).

Primer hipotiroidide TSH yüksekliği ve düşük serbest T4 düzeyleri saptanırken, TSH yüksekliği varken serbest T4' ün normal sınırlarda olması subklinik hipotiroidiyi düşündürür. Santral hipotiroidide ise TSH normal veya düşük saptanırken serbest T4 düzeyi düşüktür (24).

Diğer labaratuvar anormallikleri:

- Anemi
- Hiponatremi

- Hipoglisemi
- Kreatinin fosfokinaz yüksekliği
- Prolaktin yüksekliği
- Homosistein yüksekliği
- Trigliserit yüksekliği
- LDL yüksekliği

2.5.1.4. Tedavi

Tiroid hormon replasman tedavisi ilk kez 1891 yılında Murray tarafından hipotiroidili bir hastaya koyun tiroid dokusundan elde edilen ekstrenin subkutan enjeksiyon yoluyla verilmesi ile tanımlanmıştır (42,43). 1926 yılında Harrington tiroksinin yapısını tanımladı ve 1930 lu yıllarda sentetik tiroksin klinik kullanıma girdi (44). 1952 yılında Gross ve Pitts-River daha potent olan liotironini keşfettiler (45).

Hipotiroidinin medikal tedavisinde kullanılan seçenek, günlük kullanıma izin veren yedi günlük yarılanma ömrüne sahip olan levotiroksindir (46). Tiroksinin ortalama replasman dozu 1.7 mikrogram/kilogram/gündür. Yaşlı hastalarda 50-100 mikrogram/günlük tedaviler verilir. Koroner arter hastalığı, anjina, aritmi öyküsü olanlarda 12.5-25 mikrogram/gün dozunda başlanıp hedeflenen doza ulaşılan kadar aylık 12.5-25 mikrogram/günlük doz artışları yapılır. Serum TSH düzeyini normal sınırlar içerisinde tutan optimal tiroksin replasman dozu sağlandıktan sonra TSH ölçümleri yıllık olarak yapılmalıdır.

Demir bileşikleri, sukralfat, aliminyum hidroksitli antiasitler, kolestiramin emilimi engelleyerek, fenitoin, karbamazepin ve rifampisin de metabolizmasını hızlandırarak levotiroksinin etkinliğini azaltır. Bu ilaçları kullanan hastalar levotiroksin ile bu ilaçlar arasında en az dört saatlik bir zaman farkı bırakmaları konusunda uyarılmalıdırlar. Hipotiroidi tedavisi konusunda hasta uyumu önemli bir problem olup yapılan çalışmalar tiroid hormonu kullanan hastaların yarıya yakınının takiplerini aksattığını ortaya koymuştur (47-50).

2.5.2. Hipertiroidi

Tirotoksikoz serumda yükselmiş olarak bulunan tiroid hormonlarının doku düzeyinde yarattığı biyokimyasal ve klinik bulgulara verilen isimdir. Tirotoksikoz tiroid

bezinin aşırı hormon üretimine bağlı olarak gelişmiş ise buna hipertiroidi adı verilir. Primer hipertiroidi artmış tiroid hormonu üretimine bağlı metabolizma hızında artış, termogenez ve sempatik sinir sistemi aktivitesindeki artışın yaratmış olduğu klinik tablo olarak tanımlanır (51). Toplum bazlı yapılan çalışmalarda hipertiroidi prevalansının kadınlarda % 2 erkeklerde % 0.2 olduğu saptanmıştır. Hipertiroidi vakalarının % 15 inin altmış yaş üzeri hastalarda ortaya çıktığı gözlenmiştir (52).

2.5.2.1. Etyoloji

Genç yaştaki hastalarda saptanan primer hipertiroidinin en sık sebebi Graves hastalığı iken ileri yaş ve iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan hastalarda en sık hipertiroidi sebebi toksik nodüler guatrdir. Tiroiditler, ilaç ilişkili tiroid fonksiyon bozuklukları ve gebelikte hipertiroidiye sebep olabilmektedir (53-54). Tablo 2’de tirotoksikoz nedenleri özetlenmiştir (23).

Tablo 2. Tirotoksikoz nedenleri

BASKILI SERUM TSH	
Normal veya artmış radyoaktif iyot alımı	Graves hastalığı
	Toksik multinodüler guatr
	Toksik adenoma
	Hidatiform mol / koryokarsinom
Azalmış radyoaktif iyot alımı	Subakut tiroidit
	Sessiz tiroidit
	Postpartum tiroidit
	Tirotoksikozis factisia
	Metastatik foliküler karsinom
	Struma ovarii
NORMAL VEYA ARTMIŞ TSH	
TSH salgılayan hipofiz adenoma	
Tiroid hormon direnci	

2.5.2.2. Klinik

Hipertiroidiye ait semptom ve bulgular hastanın yaşına, hastalığın süresine, hormon salınımının şiddetine ve komorbid durumların varlığına göre değişkenlik gösterir (49).

İştahın açık olmasına rağmen kilo kaybı, sıcak intoleransı, çarpıntı, tremor, hiperdefekasyon, hiperaktivite, yorgunluk gibi tirotoksikozun klasik semptomları mevcut olduğunda klinik tanı kolaydır (55). Insomnia, anksiyete, irritabilite, güçsüzlük, atipik göğüs ağrısı veya egzersiz sırasında dispne gibi spesifik olmayan yaygın görülen semptomlar ile prezentasyon olduğunda tirotoksikoz erken dönemde teşhis edilemeyebilir. Klinik tabloda baş ağrısı, kilo kaybı, periyodik paralizi veya bulantı ve kusma gibi atipik semptomlar daha baskın olduğunda da tanı gecikebilmektedir. Yaşlı hastalar kilo kaybı ve semptomimetik belirti ve bulguların yokluğu ile giden apatetik tirotoksikoz ile prezente olabilmektedir (24).

Hipertiroidide görülen semptom ve bulgular aşağıda özetlenmiştir (23).

Genel:

- Sinirlilik, uykusuzluk
- Aşırı terleme
- Kilo kaybı
- Yorgunluk
- Tremor, Hiperkinezi
- Sıcak intoleransı

Göz:

- Eksoftalmi
- Konjunktivit
- Kemozis
- Oftalmopleji
- Optik sinir tutulumu

Deri:

- Sıcak, nemli, incedir.
- Alopesi
- Hiperpigmentasyon
- Vitiligo
- Onikoliz, Akropaki
- Pretibial miksödem
- Ürtiker

GIS:

- Kusma, diare
- İştahta artma, susama hissi
- KC enzimleri artışı
- Hepatomegali

Nöromusküler:

- El ve dilde ince tremor
- Proksimal kas zafiyeti
- Myopati
- Kas atrofisi
- Kreatinüri
- Hipokalemik periyodik paralizi

Reproduktif:

- Jinekomasti
- Fertilite azalması
- Menstrüel düzensizlik

Kardiyovasküler:

- Taşikardi, dispne
- Atrial fibrilasyon
- Konjestif kalp yetmezliği
- Angina pectoris
- Sistolik kan basıncı yüksekliği, diyastolik kan basıncı düşüklüğü
- Nabız basıncı artışı

Hematopoietik:

- Anemi
- Lenfositoz
- Splenomegali
- Timus hiperplazisi
- Lenfadenopati

Metabolik-Endokrin:

- Hiperkalsemi
- Hiperkalsiüri
- Alkalen fosfataz artışı
- Osteoporoz
- Ferritin artışı
- Serbest hormon bağlayan globülin artışı
- Hipoproteinemi

Diğer

- Guatr
- Tiroid bezinde üfürüm
- Disfaji
- Wheezing, stridor

- Takipne
- Pemberton belirtisi
- Göz bulguları
- Psikotik hastalık
- Alt ekstremitte ödemi

Klinik bulgular sıklıkla altta yatan tirotoksikoz nedenine yönelik güçlü ipuçları verir. Graves hastalığında bez pürüzsüz veya hafif lobüle konturla birlikte diffüz olarak büyümüş olabilir ve duyulabilir bir üfürüm alınabilir. Oftalmopati ve dermopati Graves hastalığına özgüdür. Toksik nodüler guatrı olan hastalarda bir veya daha fazla nodül hissedilebilir (24). Subakut tiroidit ağrılı, sıklıkla ateşin eşlik ettiği inflamatuvar bir hastalıktır (56). Subakut tiroiditte bez orta derecede büyümüş, aşırı hassas ve serttir. Yakın zamanda gebelik hikayesi olası ağrısız tiroidite işaret eder. Yakın zamanda amiadaron, iyot içeren başka bileşikler, interferon alfa veya farmakoljik tiroid hormon preparatları kullanımı bu ajanlarla birlikte görülen karakteristik tirotoksikoz formlarını düşündürür (24).

Graves Hastalığı

Graves hastalığı hipertiroidi, guatr ve oftalmopati ile karakterize genetik ve çevresel faktörler eşliğinde ortaya çıkan bir hastalık olarak tanımlanabilir(57). Tirotropin reseptör antikorlarının aktive olması sonucu ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Bu aktivasyon sonucunda tiroid bezinde foliküler hiperplazi ve hipertrofi, bez hacminde büyüme, tiroid hormon üretiminde artış meydana gelir (58). İkizler üzerinde yapılan bir çalışmada hastalığın ortaya çıkmasında genetik faktörler % 79, çevresel faktörler % 21 oranında etkili bulunmuştur (59).

Graves hastalığı hipertiroidinin en sık sebebidir(60). Hipertiroidinin çarpıntı ve tremor gibi birçok klinik bulgusu artmış adrenerjik tonusa bağlıdır ve bu durum anksiyete bozukluğu ile karışabilir. Yaşlı hastalar kilo kaybı, anoreksiya veya izole atrial fibrilasyon gibi atipik klinik bulgularla prezente olabilirler. Önceden psikiyatrik bozukluğu olan bir hastada duygudurumda dalgalanmalar olması yada koroner arter hastalığı olan bir hastada anjina veya kalp yetersizliğinin şiddetlenmesi kliniğe hipertiroidinin süperimpoze olmasının ipuçları olabilir (61).

Oftalmopati ekstraoküler kaslar ve orbital yağ dokusunda inflamasyon ve şişme, göz kapağı retraksiyonu, periorbital ödem, episkleral vasküler enjeksiyon, konjuktival şişme ve propitozis ile karakterize bir bozukluktur. Öncesinde fibroblast çoğalması ve inflamatuvar hücre infiltratının görüldüğü, orbital sınırlar içindeki yumuşak dokularda görülen şişkinlik propitozise, ekstraoküler kaslarda sıkışmaya ve optik sinirde kompresyona neden olabilmektedir (24) .

Graves hastalığının en nadir görülen komplikasyonu olan dermopati derinin dermis tabakasında glkiozaminoglikanların depolanması ile meydana gelir. Etkilenen insanlar genellikle hafif pruritik, tibiaların anterioru boyunca uzanan, deride portakal kabuğu şeklindeki kalınlaşmalar ile başvurur. Bu kalınlaşmalar yaygın olarak pretibial miksödem olarak bilinmektedir. Ayakların dorsal bölümleri ve el parmakları, dirseklerin ekstensör yüzeyleri ve yüz daha nadir etkilenir (24).

Toksik Adenom

Toksik adenom TSH stimülasyonundan bağımsız olarak aşırı miktarlarda tiroid hormonu sentez eden ve salgılayan, soliter, otonom fonksiyon gösteren tiroid neoplazmasıdır (62). Toksik kelimesi adenomu fonksiyonel açıdan tanımlamaktadır (23). Erişkin hastalarda karakteristik olarak soliter nodüller yıllar içerisinde yavaşça büyür. Toksisite yaşa bağımlı değildir ancak 3 cm'den büyük nodüllerin toksik hale dönme ihtimali daha yüksektir (63). Tirotoksikoza ait klinik semptomların varlığı, muayenede tiroid bezinde tek nodülün rahatlıkla ele gelmesi ve TSH'nin baskılı bulunması toksik nodül tanısı için teorik olarak yeterlidir. Toksisitenin derecesini belirleyen serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) düzeyleridir. Tiroid sintigrafisi çekilmesi toksik tablonun nodülden kaynaklanıp kaynaklanmadığının gösterilmesi açısından önemlidir. Toksik nodül verilen radyoaktif maddeyi alır ve çevre dokuda hiç aktivite saptanmaz (23).

Toksik Multinodüler Guatr

Toksik multinodüler guatr yüksek miktarlarda tiroid hormonu sentez eden ve salgılayan, otonom olarak fonksiyon gösteren multipl tiroid nodüllerinden oluşur. Multinodüler guatrı olan hastalarda tirotoksikozun nedeni yeni folikül oluşumudur ve bu süreç yavaş olduğu için bu tip tirotoksikoz yıllar içerisinde gelişmektedir. Graves

hastalığının tam tersine genellikle uzun süreli guatrı olan yaşlı hastalarda görülmektedir. Multinodüler guatırda otonom fonksiyonu olan yeni foliküller olduğu için iyot alımı arttığı zaman iyoda bağlı tirotoksikoz çabuk gelişir. Klinik bulgular Graves'e kıyasla daha azdır. Kardiyovasküler semptom ve bulgular ağırlık gösterir. Muhtemelen bu hastaların yaşlı olmasına bağlıdır ve en sık atrial fibrilasyon ve taşikardi gözlenir. Tiroid bezinin fiziksel özellikleri ve sık retrosternal uzanım nedeniyle bası bulguları sık gözlenir. Tiroid bezi büyümüş, düzensiz ve serttir. Ultrasonografi tanıyı desteklemek açısından yararlı olur (23).

2.5.2.3. Tanı

Tirotoksikoz şüphesi olan çoğu hastada tanı TSH ölçümü ile konulur. Serum sT3 ve sT4 ölçümleri tirotoksikoz tanısını doğrular, ciddiyetini belirler ve bazı vakalarda altta yatan etyolojiye yönelik bilgi sağlar. Aşıkâr tirotoksikoz referans aralığının üst sınırını geçen sT4 veya sT3 seviyeleri ile karakterize iken, hafif veya subklinik tirotoksikozda normal referans aralıkta olan sT4 ve sT3 seviyeleri ile birlikte suprese TSH düzeyleri ile karakterizedir. Sadece sT4 veya sT3 konsantrasyonları yükseldiğinde sıra ile T4 toksikozu ve T3 toksikozu terimleri kullanılır.

Tirotoksik hastalarda hiperkalsemi veya hiperkalsiüri, yüksek alkâlen fosfataz seviyeleri, orta derecede artmış transaminaz seviyeleri ve düşük veya azalmakta olan total ve LDL kolesterol seviyeleri görülebilir. Ferritin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim düzeyleri genellikle artmıştır (24).

2.5.2.4. Tedavi

Hipertiroidi tedavisinin amacı mümkün olan en güvenli, en hızlı ve en uygun şekilde ötiroidiyi sağlamak ve korumaktır (64). Graves'e bağlı hipertiroidinin tedavisinde antitiroid ilaçlar, RAI tedavisi ve cerrahi uzun yıllardır kullanılmaktadır (65). Hipertiroidi için hangi tedavi seçeneğinin en iyi olduğu konusunda ortak bir görüş yoktur (66).

1943 yılında Astwood tarafından tanıtılan tionamidler antitiroid ilaç tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Metimazol (MMI), karbimazol (CBZ) ve propiltiourasil (PTU) antitiroid ilaç tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlardır. MMI karbimazolün aktif metabolitidir. Bu ilaçlar tiroid bezinde tiroid hormonu sentezini bloke ederler. Ana

etkileri T4 ve T3 sentezinde önemli bir basamak olan tiroglobülin içerisindeki tirozin rezidülerinin iyodinasyonuna aracılık eden tiroid peroksidaz enzimi üzerinden tiroid hormon sentezini inhibe etmektedir. PTU aynı zamanda T4'ün T3'e periferel dönüşümünü de inhibe eder (67).

Tedavide hangi ilacın seçileceği hastaya olan uygunluğuna göre belirlenir. CBZ Birleşik Krallıkta en sık kullanılan ilaçtır. Birleşik Devletlerde MMI ve PTU kullanılırken Avrupa ve Asyanın büyük bölümünde MMI daha sık kullanılmaktadır. MMI'nın serum yarılanma ömrü 6-8 saat iken PTU'nun ki 1-2 saattir (67). Buna ek olarak MMI'nın yirmi saate kadar ölçülebilir intratiroidal konsantrasyona sahip olduğu bulunmuştur (68). Yapılan çalışmalarda MMI'nın günlük tez doz kullanımının etkili olduğu bulunmuştur (69-71). Mississippi Üniversitesinde yapılan bir çalışmada günlük çoklu doz PTU kullanımına tedavi uyumu % 53 iken bu oran günlük tek doz MMI kullanımında % 83 saptanmıştır (70).

CBZ ve MMI'nın başlangıç dozu hipertiroidin şiddetine bağlı olarak 20-40 mg/gün arasında değişmektedir. PTU ise günde üç kez 100-150 mg dozunda başlanmaktadır. 100 mg PTU 10 mg CBZ/MMI'ya eşittir. İlaçların başlangıçtaki yüksek dozları hedeflenen değere ulaşıncaya kadar her 4-8 haftada bir azaltılarak titre edilir. MMI'nın idame dozu olan 5-20 mg/güne veya eşdeğeri olan PTU dozuna 4-6 aylık bir sürede ulaşılır ve bu idame doz 12-18 ay devam edilir. Tedavide seçilen ilaç ne olursa olsun yaklaşık % 60 oranında relaps görülmesi kaçınılmazdır. Bu durumda kesin tedavi seçeneği olarak RAI ve cerrahi gündeme gelmektedir. Relaps olma riskini artıran faktörler arasında erkek cinsiyet, guatr boyutu, serum serbest T3 düzeyi yüksekliği, sigara kullanımı, TSH reseptör antikorları düzeyi yüksekliği suçlanmaktadır (67).

İlaç yan etkileri arasında en sık döküntü olmakla beraber daha az oranda bulantı, baş ağrısı, artralji görülebilmektedir. Nötropeni, agranülositoz ve hepatotoksisite ise nadir görülen fakat ciddi olan yan etkilerdir (72).

Gebelikte görülen hipertiroidi kalp yetersizliği, preeklampsi, erken doğum, düşük, ölü doğum ve neonatal mortalite gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (73). Optimal tedavi seçeneği tercihen PTU olmak üzere genellikle antitiroid ilaçlardır. Fetal hipotiroidi ve guatr riskini minimize etmek için hastalığı kontrol altına alabilen en düşük doz verilmelidir (74). Birçok olgu sunumu ve epidemiyolojik çalışmada gebeliğin birinci trimestrında CBZ/MMI kullanımının ektodermal anomali, koanal atrezi, özefagial atrezi ve omfalosel gibi konjenital malformasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı ilk trimestrda PTU kullanımı önerilmektedir (75).

Semptomatik tirotoksikozu olan tüm hastalara beta adrenerjik blokaj önerilmektedir. Bu ilaçların hipertiroidide kullanılmalarının temel mekanizması katekolaminlerin beta reseptör üzerinden yarattığı etkileri antagonize etmektir. Bu hastalarda kullanılan propranolol kalp hızı, sistolik kan basıncı, kas güçsüzlüğü, tremor ve egzersiz intoleransında azalma sağlamaktadır (76-77).

Amerika'da 1941 yılında Hertz ve Roberts'ın hipertiroidili hastaları RAI ile başarılı bir şekilde tedavi etmesinden sonra RAI tedavisi hipertiroidide majör tedavi seçenekleri arasına girmiştir. Altı dekadlık klinik tecrübeye rağmen kullanımıyla ilgili tartışmalar her alanda devam etmektedir. RAI kullanımının zamanlaması, doz ayarlaması, uzun dönem etkileri ve antitiroid ilaçlarla beraber kullanımı konusunda farklı uzman görüşleri vardır (78).

Amerika'da Graves bağı hipertiroidi tedavisinde RAI tedavisi en geniş oranda kullanılan tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir (78). RAI uygulamasından sonra 4-10 gün içerisinde foliküler hücrelerin dejenerasyonuna bağı olarak tiroid hormonu salınımı artmakta ve bu durum dolaşımdaki tiroid hormonu miktarının artışına sebep olmaktadır (79). RAI tedavisi sonrası tiroid hormon salınımını azaltmak amacı ile antitiroid ilaçlar ile premedikasyon sıklıkla kullanılmaktadır (80). Imseis ve arkadaşları yaptıkları çalışmada RAI tedavisi öncesi MMI ile premedikasyon yapılan hastalarda PTU ile premedikasyon yapılanlara oranla daha yüksek kür oranları saptamışlardır (81).

RAI tedavisi sonrası uzun süreli takiplerde kalıcı hipotiroidinin kaçınılmaz olduğu saptanmıştır (82). Göz tutulumunun progrese olması, geçici tiroid bezi ağrısı, bulantı, tiroid fırtınası, geçici hipokalsemi, hiperparatiroidi RAI tedavisinin nadirende olsa görülebilecek komplikasyonları arasındadır (79-83).

Cerrahi tecrübeli ellerde yapıldığı takdirde hastalığın hızlı kontrolü ve buna bağı düşük morbidite avantajı sunmasına rağmen başlangıç tedavisinde nadiren önerilen bir yöntemdir. Rekürren Graves hastalığında, diğer terapötik yöntemlerin kontrendike olduğu veya yan etkilerinden dolayı uygulanamadığı hastalarda, büyük guatrı ve buna bağı bası semptomları olan hastalarda, şüpheli veya tanımlanmış malignitesi olanlarda, gebelik ve emzirme dönemindeki hastalarda cerrahi endikasyon vardır (84,85). İntraoperatif ve postoperatif komplikasyonları azaltmak için uygun ilaçlarla preoperatif hazırlık gereklidir (86). Cerrahinin amacı hastalığın rekürrensi, sekonder hipotiroidi ve komplikasyonlar (paratiroid ve laringeal rekürren sinir hasarı v.b) ile ilgili riski minimale indirerek hastalarda uzun süreli ötiroidizm sağlamaktır (87).

2.6. İnflamasyon ve İnflamatuar Belirteçler

2.6.1. İmmun Sistem ve İnflamasyon

İmmunite, organizmanın başta mikroorganizmalar olmak üzere her türlü yabancı maddeye karşı verdiği yanıtı tanımlamak için kullanılır. İmmüniteden sorumlu hücre ve moleküller ‘immün sistem’i oluşturur. Yabancı madde ile karşılaşıldığında immün sistemin değişik kompartmanlarının karşılıklı ve düzenli etkileşimleriyle ortaya çıkan cevaba immün yanıt denir (88). İnflamasyon, enfeksiyon ya da fizik bütünlüğünün bozulması gibi doku hasarına konağın verdiği kompleks yanıtıdır, immün yanıtta oluşan ilk reaksiyondur (10). İnflamasyonun esas fonksiyonu hasarın kurtarılıp konağın homeostasisini tekrar eski haline getirmektir. İnflamatuar süreçteki diğer etkiler konağa zararlı olabileceğinden, hızlı, özgül ve kendini sınırlayıcı olmalıdır (10,11).

İnflamatuar yanıt, onarım süreci ile yakın birliktelik gösterir. İnflamasyon zedeleyici etkenin yok edilmesi, seyreltilmesi ya da sınırlandırılarak hapsedilmesini sağlar, hasarlı dokunun yeniden onarılmasını ve yapılandırılmasını kapsayan bir seri olaylar zincirini harekete geçirir. Bununla birlikte inflamasyon ve onarım potansiyel olarak zararlı da olabilir. Romatoid artrit, ateroskleroz ve akciğer fibrozisinde olduğu gibi inflamatuvar reaksiyonlar yaygın kronik hastalıkların nedeni olabilir. İnflamasyon akut ve kronik paternlerine ayrılır. Akut inflamasyon hızlı başlar ve bir kaç saat ya da gün gibi göreceli olarak kısa sürer. Kronik inflamasyon ise daha uzun sürelidir. Histolojik olarak lenfosit ve makrofajların varlığı, kan damarlarının proliferasyonu, fibrosis ve doku nekrozu ile ilişkilidir (89).

2.6.2. İmmün Sistemin Hücreleri

Lökositler vücudun savunma sisteminin hareketli birimlerdir (90 olacak). Granülositler kan lökositlerinin %60-70’ini oluşturur. Nötrofil, eozinofil ve bazofilleri içerir. Dolaşan granülositlerin %90’dan fazlasını nötrofiller oluşturur. Nötrofillerin immün komplekslerle etkileşimi sonrası enzimler serbestlenir. Nötrofil yüzeyinde de anti-mikrobiyal süperoksit radikalleri belirir. Süperoksit üretimi hem direk olarak doku hasarına yol açar, hem de kollojen ve DNA gibi makromoleküllerin yapısını değiştirir.

Granülositlerin kontrolsüz çoğalmaları ve dokularda birikmeleri nötrofil ve eozinofil kökenli sistemik vaskülitlerde görüldüğü gibi ağır doku hasarına yol açabilir (88).

Lenfositler dolaşımda nötrofillerden sonra ikinci en sık bulunan lökosit tipidir. Küçük lenfositler fonksiyonlarına göre B ve T lenfositler olarak ikiye ayrılır. B hücreler primer olarak hümorale (antikor aracılı) immün yanıtın oluşmasında rol alır. T hücreleri hücresele immüniteden sorumludur (91). T hücrelerinin immün uyarı sonrası çeşitli sitokinler salgılayarak diğere T ve B hücreleri ile monosit-makrofajların uyarılma ve olgunlaşmasını sağlayan alt grubu yardımcı T hücreleri olarak adlandırılır Bu grup yüzeyinde CD4 taşır. Son dönemlerde yardımcı T hücre grubunun da, salgıladıkları sitokinlere göre iki alt grubunun olduğu öne sürülmüştür. Bunlardan biri B hücre özelleşmesi, inflamasyon ve oto immünitede yer alan IL-2 ve interferon gama (IFN- γ) salgılayan, Th1 grubu, diğere ise hipersensitivite ve allerjiile ilgili IL-4 ve IL-13 salgılayan Th2 grubudur. Diğere bir T hücre grubu yabancı antijenleri tanıyıp bu hücreleri yıkıma uğratan alt grubu sitotoksik T hücreleridir. Bu hücreler CD8 molekülleri taşırlar. Büyük granüler lenfositler doğal öldürücü hücreler olarak bilinirler ve sitotoksik granüller salgılayarak hedef hücreleri öldürürler (89, 91).

Monosit-Makrofajlar, kemik iliğinde öncül hücrelerden kaynaklanan monositler, periferde 1-3 günlük yarı ömür ile dolaşırlar. Doku makrofajları ise ya periferik kandaki monositlerin ekstra vasküler dokuya göçüya da dokulardaki makrofaj öncüllerinden gelişir. Karaciğerde kuppfer hücreleri, merkezi sinir sisteminde mikroglia gibi. Antijen sunucu hücreler olarak antijenin T hücrelerine sunumu yanında, IL-1 e IL-6 gibi sitokinler yoluyla T ve B hücrelerinin antijene bağlı aktivasyonunda temel rol alır. Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve IL-1 gibi sitokinler monosit-makrofajların antikora bağlı olmayan litik aktivite göstermesini de sağlarlar (91).

2.6.3. Akut İnflamasyon

Akut inflamasyon, zedeleyici etkenlere karşı konak savunması mediyatörlerinin lökositler ve plazma proteinleri zedelenme alanına taşınmasını sağlayan hızlı bir yanıttır. Akut inflamasyonun üç major komponenti vardır: (1) Kan akımının artışına neden olan damar boyutu değişiklikleri; (2) plazma proteinleri ve lökositlerin dolaşımı terk etmesini sağlayan yapısal mikrodamar değişiklikleri; (3) lökositlerin mikrosirkülasyondan göçü, zedelenme alanında birikimi ve saldırgan etkenin yok edilmesine yönelik aktivasyonu (89).

İnflamasyonun kimyasal mediyatörleri

Plazma kökenli mediatörler (Örn. kompleman proteinleri, kininler) plazmada bir seri proteolitik yıkımlar sonucu biyolojik özelliklerini kazanarak aktive olmaları gereken prekürsör formda bulunurlar (89).

Hücre kökenli mediatörler ise normalde gerektiğinde salınmak üzere intrasellüler granüllerde birikirler (Örn. mast hücre granüllerindeki histamin) ya da uyarıya cevap olarak de novo sentezlenir (örn., prostaglandinler, sitokinler). Temel hücre kaynakları; trombositler, nötrofiller, monosit/makrofajlar ve mast hücreleridir ancak mezankimal hücreler (endotel, düz kas, fibroblast) ve çoğu epitel hücreleri de bazı mediyatörleri salgılamak üzere uyarılabilirler (89).

Akut inflamasyonun bazı önemli mediyatörleri

- A. Vazoaktif aminler: Histamin ve serotonin
- B. Plazma proteazları: Kompleman sistemi, kinin sistemi, pıhtılaşma sistemi
- C. Araşidonik asit metabolitleri: prostaglandinler, lökotrienler ve lipoksinler
- D. Trombosit aktive edici faktör. (Platelet activating factor, PAF)
- E. Sitokinler ve kemokinler
- F. Nitrik oksid
- G. Lökositlerin lizozomal içerikler
- H. Nöropeptidler

2.6.4. Kronik İnflamasyon

Tam olarak tanımlamak zor olsa da kronik inflamasyonun akut inflamasyon, doku yıkımı ve onarım girişimlerinin eş zamanlı olarak ilerlediği uzamış inflamasyon olduğu düşünülür. Akut inflamasyonu takiben gelişebileceği gibi sıklıkla kronik inflamasyon, sinsi düşük grade'li asemptomatik yanıt şeklinde başlar. Bu son tip kronik inflamasyon, doku harabiyeti yapan ve sık görülen hastalıklarda karşımıza çıkar. Bu hastalıklar romatoid artrit, tüberküloz ve kronik akciğer hastalıklarıdır (89).

Kronik İnflamasyonun Nedenleri

Çeşitli mikroorganizmalarla olan persistan infeksiyonlar: Tüberküloz basili, treponema pallidum, çeşitli virüsler, funguslar ve parazitlerle gelişen inflamasyondur (89).

Ekzojen veya endojen potansiyel toksik ajanlara uzun süreli maruziyet: Ateroskleroz en azından bir kısmı endojen olan toksik plazma lipid komponentlerinin indüklediği arter duvarının kronik inflamatuvar reaksiyonudur (89).

Otoimmünite: Belli durumlar altında kişinin kendi dokusuna karşı gelişen reaksiyonlar otoimmün hastalıklar olarak tanımlanır (89).

2.6.5. Akut Faz Proteinleri

İnflamatuvar uyarana yanıt olarak çoğunlukla karaciğerde sentez edilir. Bu plazma proteinlerinin konsantrasyonu yüzlerce kat artabilir. En iyi bilinen üç tanesi C-reaktif protein, fibrinojen, serum amiloid A (SAA) proteinidir. Bu moleküllerin hepatosit tarafından sentezi sitokinler (özellikle IL-6 CRP ve fibrinojen için) ve IL-1 veya TNF (SAA için) tarafından artırılır (92).

Günümüzde akut faz proteinleri lökositosis ve/veya nötrofili gibi geleneksel hematolojik değerlendirmelerde kullanılan yangısal parametrelere göre daha duyarlı oldukları tespit edildiği için yangısal reaksiyonların belirlenmesinde daha etkili ve hassas bir yöntem olmuştur (92).

2.6.5.1. C-Reaktif Protein

Karaciğerde sentez edilen lobulin yapısındaki bu akut faz reaktanı inflamasyon ve doku yıkımı halinde kısa sürede artıp, durum düzelince hızla azalır. Pratikte en sık kullanılan akut faz reaktanıdır. CRP inflamasyon başlamasından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar, 36-50 saatte zirve yapar, yarılanma ömrü 19 saattir. CRP, yüksekse irdelenecek bir sorun var demektir. CRP genel olarak invaziv bakteriyel infeksiyonlarda normale göre 15-40 kat artabilmektedir; viral infeksiyonlarda genel olarak 3-5 kat artar, ama grip, sitomegalovirüs gibi viral infeksiyonlarda da 10 kattan fazla artış

olabilmektedir. İnfeksiyon hastalıkları dışında sistemik vaskülitlerde 10-20 kat, malignitelere 5-10 kat (bazı lenfomalarda daha fazla) artmaktadır. CRP normal ESH yüksek bir durumda lupusdan şüphelenilir (12).

Serum seviyesi laboratuvarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Dondurularak saklanmış serumda bakılabilmesi, hastanın yaş ve cinsiyetten, eritrosit sayısından ve serum protein düzeylerinden etkilenmemesi önemli özellikleridir (93).

Nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücreler tarafından strese cevap olarak sitokinler salınır. Özellikle interlökin -6, interlökin -1 ve TNF- α hepatositlerden CRP sekresyonunu indükler (94).

Genelde çok yüksek CRP değerlerinde şu hastalıklar akla gelir: invaziv bakteriyel infeksiyonlar, akut romatizmal ateş, romatoid artrit, juvenil romatoid artrit (Still hastalığı), reyonel ileit, Akdeniz ateşi, reaktif artritler, vaskülitler, bazı lenfomalar, sekonder amiloidoz ve miyokard enfarktüsü (88).

2.6.5.2. Ferritin

Ferritin demir homeostazisinin düzenlemesinde anahtar rol oynayan intasellüler bir proteindir ve demir eksikliği tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda bir akut faz reaktanı olarak ferritin düzeyindeki artış, inflamasyon göstergesi olarak değerlidir. Enflamatuvar uyarıya yanıt olarak serum düzeylerinde 10 ile 100 kat artış olur. Hastalık aktivitesinin azalmasına paralel olarak ferritin düzeyleri de düşer (95,96). Vücudun en fazla demir depolayan organı olan ve demir metabolizmasında primer rol oynayan karaciğerin hastalıklarında serum demir ve ferritin düzeylerinde değişiklikler olmaktadır (97).

2.6.5.3. Prokalsitonin

Son yıllardakullanım alanı bulan testlerden biridir. Kalsitonin ön maddesi olan prokalsitonin sistemik bakteri infeksiyonlarında anlamlı miktarda artmaktadır. Normalde 0.01 ng/ml düzeyinde olan prokalsitoninin viral infeksiyonlarda veya inflamatuvar hastalıklarda 0.5-1 ng/ml, sistemik bakteri infeksiyonlarında 20-200 ng/ml değerlerine ulaşmaktadır. Prokalsitonin özellikle yoğun bakım birimlerinde sepsis tanısında ve prognoz tayininde yardımcı bir test olarak kullanılabilir (12).

PCT'nin üretimi endotoksinler veya bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak üretilen mediyatörlerce (TNF- α , IL-1, IL-6) sağlanır. Serum düzeyi bakteriyel enfeksiyonların yaygınlığı ve şiddeti ile kuvvetli ilişim gösterir. Ayrıca viral enfeksiyonlar sırasında artan IFN- γ PCT üretimini baskılar. Buna bağlı olarak viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayırımında faydalı olabilir (98-99). Otoimmün hastalığı olan kişilerin ateş ataklarını enfeksiyon ataklarından ayırmada kullanılabilir. Enfeksiyon ataklarında PCT yüksek seyretmesine rağmen otoimmün hastalık alevlenmesinde normal olarak kalmaktadır(99-100). Klinikte ilk 48 saat içinde seri ölçümlerle antibiyotik başlama veya başlamama kararı vermede önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir (101).

2.6.5.4. Eritrosit Sedimentasyon Hızı

Fibrinojen yüksekliği, eritrositlerin yığın (rulo) halinde olmasına böylece birim gravitede sedimentik tek bir eritrositten daha hızlı çökmesine neden olur. Lipopolisakkarit gibi herhangi bir uyarana karşı oluşan sistematik inflamatuvar yanıt için basit bir test olan ESH'nin temel mekanizması buna bağlıdır. Testin esası antikoagülan eklenmiş, iyi karıştırılmış venöz kan, özel tüpte dik pozisyonda tutulduğunda, eritrositler plazmadan daha fazla özgül ağırlığa sahip olduklarından yer çekimi etkisi ile aşağı doğru çökmesidir. Eritrositlerin çökme hızı en çok fibrinojen düzeyinden, daha az olarak da diğer globülin düzeyinden etkilenir. Birçok durumdan etkilediğinden nonspesifik bir testtir (102).

Duyarlı bir test olup özgül değildir. Erişkinde 20 mm/sa üzeri patolojiktir. Yaşlılarda, kadınlarda şişmanlarda 10mm daha yüksektir. ESH>100 mm/sa halinde enfeksiyon (miliyer tüberküloz, subakut bakteriyel endokardit, karın içi apse, osteomyelit), kollejenozlar/arterit (erişkin still hastalığı, dev hücreli arterit) maligniteler (karsinom, lenfoma, multiple myeloma) olasılığı vardır (12).

ESH en fazla temporal arteritin tanısında ve hastanın tedaviye yanıtının izlenmesinde kullanışlıdır. Romatoid artrit tanısında değeri düşüktür ama klinik bulgular şüpheli olduğu zaman hastalık aktivitesinin izlenmesinde yararlı olabilir. ESH kanser, enfeksiyon ve bağ dokusu hastalığı olan hastalarda sıklıkla normaldir (103).

2.6.5.5. Ortalama Platelet Volümü

MPV gibi çeşitli trombosit belirteçlerinin inflamasyon ve trombozla ilişkisi araştırılmıştır. Tromboz ve inflamasyonla seyreden birçok hastalık ile trombosit

aktivasyonu arasında ilişki bulunmuştur (104). MPV rutin tam kan sayımı sırasında, genellikle hekimlerin dikkat etmediği, otomatik kan sayımı aletinin verdiği bir belirteçtir. Ortalama trombosit hacmi, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur (105). Platelet aktivasyonu hastalıkların patofizyolojisinde tromboz ve inflamasyon arasında bir çizgide uzanmaktadır. MPV hem tromboz hem de inflamasyonla ilişkili bulunmuştur. Sigara, hipertansiyon, dislipidemi, diyabet gibi belirlenmiş kardiyovasküler risk faktörleri MPV'yi etkilemektedir (106-110). Genel olarak trombosit sayısı azaldıkça MPV'nin arttığı ve büyük trombositlerin daha genç ve daha reaktif olduğu öne sürülmüştür. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivasyonu ile ilişkili olarak MPV değerlerinde düşme bildirilmiştir (111-113).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmada tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda inflamatuvar belirteçlerin serum düzeyleri ve tiroid fonksiyonları ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Bilim Dalı ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerinde Nisan 2012- Ocak 2013 tarihleri arasında tiroid hastalıkları tanısıyla takip edilen 86 (82 kadın, 4 erkek) hipotiroidili olgu, 67 (63 kadın, 4 erkek) hipertiroidili olgu ve 59 (55 kadın, 5 erkek) sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hastalar tiroid fonksiyon bozuklukları açısından sistemik fizik muayene, labaratuvar tetkikleri ve tiroid usg ile değerlendirildi. Gerek görülen hastalarda ileri tetkik olarak tiroid sintigrafisi ve tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulundan 03.04.2012 tarihinde 03.04.2012/147 karar no'lu etik kurul onayı alındı.

Hastaların anamnezlerinde öz ve soy geçmişleri alınırken tiroid hastalığı ile ilgili kendilerinin ve ailelerinin sağlık bilgileri soruşturuldu. Fizik muayene esnasında bel çevreleri, boy ve kiloları ölçüldü, beden kitle indeksleri (BKİ) aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$BKİ = \text{Kilo (kg)} / (\text{Boy})^2 (\text{m}^2)$$

Kan basınçları en az 5 dakika dinlenme sonrası sağ koldan sfingometre ile ölçüldü. Hastaların sosyodemografik özelliklerini içeren veri formu dolduruldu. Bu bilgiler eşliğinde çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler, 18 yaş altında olanlar, herhangi bir infektif hastalığı bulunanlar, immünomodülatör ilaç kullananlar, steroid veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullananlar, eşlik eden sistemik bir hastalığı bulunanlar (diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, karaciğer yetmezliği, malignite,

antihipertansif ilaç kullanmakta olanlar, bilinen hipertansiyon tanısı olmamakla birlikte poliklinikte ölçülen kan basıncı 140/90 mmHg'dan yüksek olanlar), sigara veya alkol kullananlar ve gebeler çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgulardan çalışma hakkında bilgilendirilmiş onamları alındı.

3.2. Ölçümler ve Yöntem

Tüm katılımcılardan 12 saatlik açlık sonrası açlık kan şekeri, AST, ALT, üre, kreatinin, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, hemogram, ferritin, PCT, CRP, ESH, TSH, FT4, için kan örnekleri alınarak Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Ana Bilim Dalı ve Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarlarında çalışıldı. Ferritin, TSH ve FT4 düzeyleri için jelli düz biyokimya tüpüne kan alınarak Abott Architect c2000i marka cihazda CMIA (kemilüminesan mikropartikül immunoassay) yöntemi ile çalışıldı. ESH düzeyi için sitratlü tüpe kan alınarak Vacuette SRS 100/II marka cihazda westergreen yöntemi ile çalışıldı. PCT düzeyi için jelli düz biyokimya tüpüne kan alınarak Elecsys 2010 marka cihazda ECLIA (elektrokemilüminesan immunoassay) yöntemiyle çalışıldı. CRP düzeyi için jelli düz biyokimya tüpüne kan alınarak Dade Behning BNII marka cihazda immünoflorometrik yöntem ile çalışıldı. MPV düzeyi için EDTA'lı tüpe kan alınarak Beckman Coulter marka cihazda empedans yöntemi ile çalışıldı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

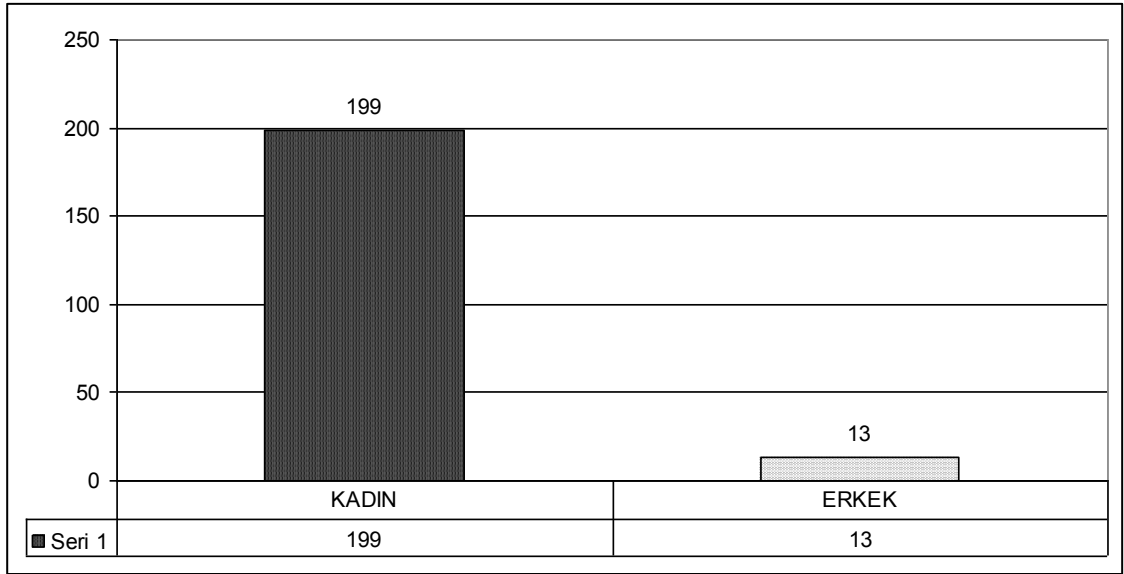
Elde edilen verilerin istatistiksel analizinde; sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi, normal dağılıma sahip değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. İki'den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında normal dağılıma sahip değişkenler için ANOVA ve tukey çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Kruskal Wallis ve Dunn çoklu karşılaştırma yöntemleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ki-kare analizi ile test edilmiştir. Tanıtıcı istatistik olarak frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Yukarıdaki analizlerden elde edilen sonuçlar %95 anlamlılık düzeyine göre ($P<0,05$) yorumlanmıştır. İstatistiksel

analizler için SPSS for Windows version 16 paket programı kullanılmış ve $P \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

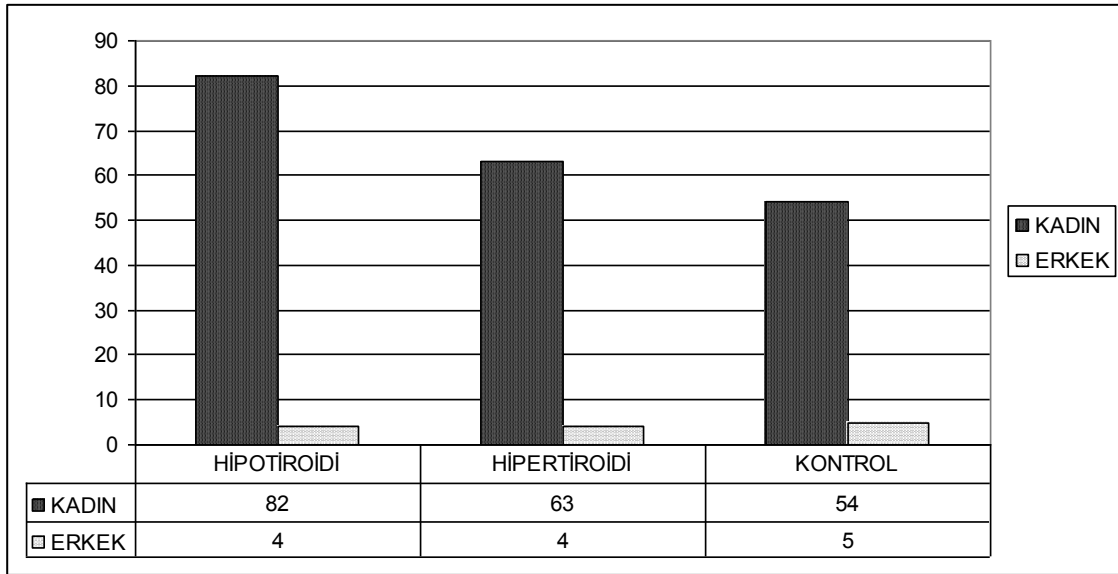
4. BULGULAR

Bu çalışmaya tiroid hastalıkları tanısıyla takip edilen 86 hipotiroidik (% 40.6), 67 hipertiroidik (%31.6) hasta ve 59 sağlıklı kontrol grubu (%27.8) dahil edildi. Toplam 212 olgunun 199'u (%93,9) kadın, 13'ü (% 6,1) erkekti (Tablo 3) (hipotiroidi grubu: 82 kadın, 4 erkek; hipertiroidi grubu: 63 kadın, 4 erkek; kontrol grubu: 54 kadın, 5 erkek). Olguların cinsiyetlere göre dağılımı şekil 2 de, cinsiyetlerin gruplara göre dağılımı şekil 3'te gösterilmektedir.

Şekil 2: Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı



Şekil 3: Cinsiyetlerin gruplara göre dağılımı



Olguların yaşları 18-76 arasında değişmekte olup ortalama değeri $39,4623 \pm 13,08461$ saptandı. Hipotiroidi grubunun yaş aralığı 18-72 arasında, hipertiroidi grubunun yaş aralığı 20-72 arasında, kontrol grubunun yaş aralığı ise 21-76 arasında değişmekteydi. Hipotiroidi grubunun yaş ortalaması 39,837, hipertiroidi grubunun yaş ortalaması 41,1940, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 36,949 saptandı (Tablo 3). Yaş ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.181$).

Tablo 3: Gruplara göre yaş ortalamalarının ve dağılım aralığının karşılaştırılması

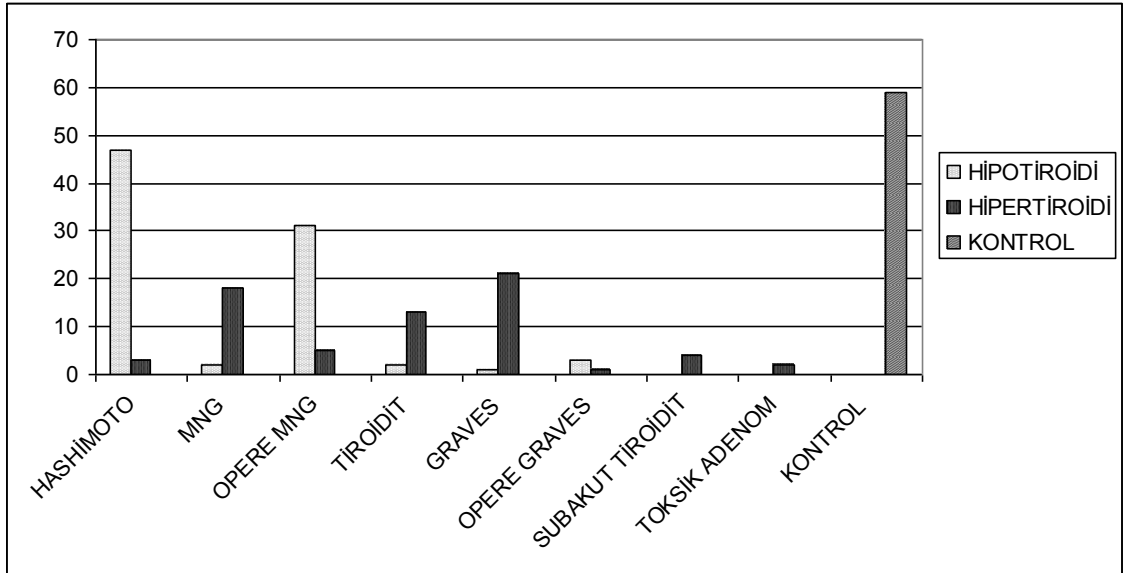
	N	Ortalama	SS (\pm)	Minimum	Maksimum	P
HİPOTİROİDİ	86	39,8372	12,65084	18,00	72,00	,181
HİPERTİROİDİ	67	41,1940	12,59418	20,00	72,00	
KONTROL	59	36,9492	14,06073	21,00	76,00	
Total	212	39,4623	13,08461	18,00	76,00	

Hastalar sosyodemografik özellikleri açısından değerlendirildiğinde olguların % 67'si ($n=142$) ev hanımı, % 80.7'si ($n=171$) evli ve % 51.9'u ($n=110$) ilköğretim mezunu olarak saptandı. Olgulardan 87 (%56.9) tanesi 3 ayda bir kontrole gelirken, 6 (%3.9) tanesi 6 ayda bir, 6 (%3.9) tanesi yılda bir kontrole gelmekteydi. 54 (%35.3) olgunun ise kontrole gelmediği öğrenildi. Polikliniğe başvuran katılımcılardan 78'i

(%50.9) tiroid disfonksiyonu için ilaç kullanmazken 75'i (%49.1) medikal tedavi almaktaydı.

Klinik ve labaratuvar olarak hipotiroidi tanısı alan hastaların 47'sinde Hashimoto tiroiditi, 2'sinde MNG, 31'inde opere MNG,3'ünde opere Graves ve birinde Graves saptandı. Hipertiroidi tanısı alan hastaların 3'ünde Hashimoto tiroiditi (hashitoksikoz), 18'inde MNG, 5'inde opere MNG, 13'ünde tiroidit, 21'inde Graves, birinde opere Graves, 4'ünde subakut tiroidit ve 2'sinde toksik adenom saptandı (Şekil 4). Hipotiroidi tanısı alan hastaların 64'ü (%74.4) subklinik hipotiroidi ve hipertiroidi tanısı alan hastaların 36'sı (%53.7) subklinik hipertiroidiydi.

Şekil 4: Olguların tanılarına göre dağılımı



212 olgunun VKI'leri değerlendirildiğinde ortalama 26.3875 kg/m² olduğu saptandı. Serum inflamatuvar belirteçleri değerlendirildiğinde ESH düzeyleri ortalamasının 18,495 mm/saat, CRP düzeyleri ortalamasının 5,099 mg/l, PCT düzeyleri ortalamasının 0,033 ng/ml, ferritin düzeyleri ortalamasının 37,463, MPV düzeyleri ortalamasının 8,753 fL olduğu saptandı. Tiroid fonksiyon testleri değerlendirildiğinde TSH düzeyleri ortalamasının 11,726, fT4 düzeyleri ortalamasının 1,190 olduğu saptandı (Tablo 4).

Tablo 4: Olguların VKİ, inflamatuvar belirteç düzeyleri ve tiroid fonksiyon testlerinin ortalamaları

	N	Ortalama	SS (±)
VKİ	212	26,3875	5,76236
ESH	212	18,495283	13,8106689
CRP	212	5,099009	4,3492579
PCT	212	,033547	,0150991
Ferritin	212	37,46330	53,327444
MPV	212	8,753208	1,1222739
TSH	212	11,7262358	22,26732860
FT4	212	1,190311	,5042449

ESH düzeyi hipotiroidi grubunda ortalama 23,523, hipertiroidi grubunda ortalama 22,134, kontrol grubunda ise ortalama 7,033 saptandı. Mevcut veriler değerlendirildiğinde gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0.000$).

CRP düzeyi hipotiroidi grubunda ortalama 5,624, hipertiroidi grubunda ortalama 5,751940, kontrol grubunda ise ortalama 3,591 saptandı. Mevcut veriler değerlendirildiğinde gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0.007$).

PCT düzeyi hipotiroidi grubunda ortalama 0,035, hipertiroidi grubunda ortalama 0,036, kontrol grubunda ise ortalama 0,026 saptandı. Mevcut veriler değerlendirildiğinde gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0.000$).

Ferritin düzeyi hipotiroidi grubunda ortalama 26,70826, hipertiroidi grubunda ortalama 44,719, kontrol grubunda ise ortalama 44,899 saptandı. Mevcut veriler değerlendirildiğinde gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan sınırda anlamlıydı ($p=0.052$).

MPV düzeyi hipotiroidi grubunda ortalama 8,629, hipertiroidi grubunda ortalama 8,616119, kontrol grubunda ise ortalama 9,089 saptandı. Mevcut veriler değerlendirildiğinde gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($p=0.024$) (Tablo 5).

Tablo 5: Gruplara göre serum inflamatuvar belirteç düzeylerinin ortalamalarının karşılaştırılması

		N	Ortalama	SS (±)	P
ESH	HİPOTİROİDİ	86	23,523256	14,2380821	,001
	HİPERTİROİDİ	67	22,134328	12,8886790	
	KONTROL	59	7,033898	4,6199198	
CRP	HİPOTİROİDİ	86	5,624535	4,7555814	,007
	HİPERTİROİDİ	67	5,751940	5,2779410	
	KONTROL	59	3,591525	,8712947	
PCT	HİPOTİROİDİ	86	,035977	,0166684	,001
	HİPERTİROİDİ	67	,036284	,0133051	
	KONTROL	59	,026898	,0125858	
Ferritin	HİPOTİROİDİ	86	26,70826	43,678052	,052
	HİPERTİROİDİ	67	44,71985	60,049773	
	KONTROL	59	44,89966	56,194213	
MPV	HİPOTİROİDİ	86	8,629070	,9911213	,024
	HİPERTİROİDİ	67	8,616119	1,1087325	
	KONTROL	59	9,089831	1,2584466	

ESH düzeyi açısından değerlendirildiğinde hipotiroidi grubunun ortalama ESH düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.001$). Hipertiroidi grubunun ortalama ESH düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.001$). Hipotiroidi ve hipertiroidi grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.753$).

CRP düzeyi açısından değerlendirildiğinde hipotiroidi grubunun ortalama CRP düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.015$). Hipertiroidi grubunun ortalama CRP düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.014$). Hipotiroidi ve hipertiroidi grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.982$).

PCT düzeyi açısından değerlendirildiğinde hipotiroidi grubunun ortalama PCT düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.001$). Hipertiroidi grubunun ortalama PCT düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.001$). Hipotiroidi ve hipertiroidi grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.991$).

Ferritin düzeyi açısından değerlendirildiğinde hipotiroidi grubunun ortalama ferritin düzeyi kontrol grubuna kıyasla düşük saptandı ancak bu düşüklük istatistiksel

olarak anlamlı değildi ($p=0.106$). Hipertiroidi grubunun ortalama ferritin düzeyi kontrol grubuna kıyasla düşük saptandı ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1.0$). Hipotiroidi ve hipertiroidi grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.094$).

MPV düzeyi açısından değerlendirildiğinde hipotiroidi grubunun ortalama MPV düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0.039$). Hipertiroidi grubunun ortalama MPV düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0.046$). Hipotiroidi ve hipertiroidi grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.997$). Gruplara göre serum inflamatuvar belirteç düzeylerinin istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesi tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: Gruplara göre serum inflamatuvar belirteç düzeylerinin istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesi

	(I) Gruplar	(J) Gruplar	Ortalamalar Farkı (I-J)	P
ESH	HİPERTİROİDİ	HİPOTİROİDİ	-1,3889275	,753
	KONTROL	HİPOTİROİDİ	-16,4893575*	,001
		HİPERTİROİDİ	-15,1004301*	,001
CRP	HİPERTİROİDİ	HİPOTİROİDİ	,1274054	,982
	KONTROL	HİPOTİROİDİ	-2,0330095*	,015
		HİPERTİROİDİ	-2,1604149*	,014
PCT	HİPERTİROİDİ	HİPOTİROİDİ	,0003068	,991
	KONTROL	HİPOTİROİDİ	-,0090784*	,001
		HİPERTİROİDİ	-,0093853*	,001
Ferritin	HİPERTİROİDİ	HİPOTİROİDİ	18,011595	,094
	KONTROL	HİPOTİROİDİ	18,191405	,106
		HİPERTİROİDİ	,179810	1,000
MPV	HİPERTİROİDİ	HİPOTİROİDİ	-,0129504	,997
	KONTROL	HİPOTİROİDİ	,4607607*	,039
		HİPERTİROİDİ	,4737111*	,046

Cinsiyetler açısından değerlendirildiğinde (Tablo 7) ESH düzeyi ortalaması kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek bulundu ve bu yükseklik istatistiksel olarak sınırdan anlamlıydı ($p=0.059$).

CRP düzeyi ortalaması kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek bulundu fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.418$).

PCT düzeyi ortalaması erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek bulundu ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.015$).

Ferritin düzeyi ortalaması erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek bulundu ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.001$).

MPV düzeyi ortalaması kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek bulundu fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.114$).

Tablo 7: Serum inflamatuvar belirteç düzeylerinin cinsiyete göre ortalamalarının karşılaştırılması ve istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesi

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS (\pm)	P
ESH	KADIN	199	18,884422	13,9498274	,059
	ERKEK	13	12,538462	10,0963309	
CRP	KADIN	199	5,112613	4,3821702	,418
	ERKEK	13	4,890769	3,9624119	
PCT	KADIN	199	,032729	,0143522	,015
	ERKEK	13	,046077	,0207061	
Ferritin	KADIN	199	31,33442	40,850845	,001
	ERKEK	13	131,28231	110,951697	
MPV	KADIN	199	8,769749	1,0942141	,114
	ERKEK	13	8,500000	1,5220600	

İlaç kullanımıyla serum inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki incelendiğinde (Tablo 8) ESH düzeyi ilaç kullanmayan grupta ilaç kullanan gruba göre daha yüksek saptandı fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.640$).

CRP düzeyi ilaç kullanmayan grupta ilaç kullanan gruba göre daha yüksek saptandı fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.190$).

PCT düzeyi ilaç kullanan grupta ilaç kullanmayan gruba göre daha yüksek saptandı fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.835$).

Ferritin düzeyi ilaç kullanan grupta ilaç kullanmayan gruba göre daha yüksek saptandı fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.805$).

MPV düzeyi ilaç kullanmayan grupta ilaç kullanan gruba göre daha yüksek saptandı fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.604$).

Tablo 8: İlaç kullanımına göre serum inflamatuvar belirteç düzeylerinin ortalamalarının kıyaslanması ve istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesi

	İlaç kullanımı	N	Ortalama	SS (±)	P
Sedim	Hayır	78	23,423077	15,0553259	,640
	Evet	75	22,386667	12,0661391	
CRP	Hayır	78	6,198462	5,9144578	,190
	Evet	75	5,141467	3,7221629	
Prokalsitonin	Hayır	78	,035859	,0140691	,835
	Evet	75	,036373	,0164611	
Ferritin	Hayır	78	33,57282	50,109590	,805
	Evet	75	35,65947	54,383692	
MPV	Hayır	78	8,666410	1,1281314	,604
	Evet	75	8,578667	,9468716	

Çalışmaya dahil edilen olguların serum inflamatuvar belirteç düzeyleri, aldıkları tanıya göre kıyaslandığında (Tablo 9) Hashimoto, MNG, opere MNG, Graves ve tiroidit tanısı alan hastaların serum ESH düzeyi ortalaması kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.001$).

CRP düzeyi açısından değerlendirildiğinde MNG tanılı hastaların serum düzeyi ortalaması kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak sınırda anlamlı yüksek saptandı ($p=0.070$).

PCT düzeyi açısından değerlendirildiğinde Hashimoto ve Graves tanılı hastaların serum düzeyi ortalaması kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ($p=0.001$) saptanırken, MNG tanılı hastalarda istatistiksel açıdan sınırda anlamlı bir yükseklik saptandı ($p=0.053$).

Ferritin düzeyi açısından değerlendirildiğinde opere MNG tanılı hastaların serum düzeyi ortalaması kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0.008$).

MPV düzeyi açısından değerlendirildiğinde opere MNG tanılı hastaların serum düzeyi ortalaması kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük ($p=0.005$) saptanırken MNG tanılı hastalarda istatistiksel açıdan sınırda anlamlı bir düşüklük saptandı.

Tablo 9: Olguların aldıkları tanılara göre serum inflamatuvar belirteç düzeylerinin ortalamalarının kıyaslanması ve istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesi

	KONTROL	TANI	Ortalamalar	P
ESH	KONTROL	HASHİMATO	22,960 ± 13,816	,001
		MNG	24,450 ± 12,167	,001
		OPERE MNG	23,694 ± 13,291	,001
		TİROİDİT	20,733 ± 9,910	,001
		GRAVES	22,863 ± 19,258	,001
CRP	KONTROL	HASHİMATO	5,835 ± 4,946	,324
		MNG	5,787 ± 4,143	,070
		OPERE MNG	5,295 ± 4,532	1,000
		TİROİDİT	7,620 ± 8,825	1,000
		GRAVES	4,695 ± 2,716	1,000
PCT	KONTROL	HASHİMATO	,037 ± ,0166	,001
		MNG	,035 ± ,0122	,053
		OPERE MNG	,033 ± ,0162	,334
		TİROİDİT	,033 ± ,0163	,919
		GRAVES	,038 ± ,0132	,001
Ferritin	KONTROL	HASHİMATO	30,507 ± 52,939	,182
		MNG	47,296 ± 53,918	1,000
		OPERE MNG	16,901 ± 16,883	,008
		TİROİDİT	35,931 ± 40,770	1,000
		GRAVES	64,081 ± 83,234	1,000
MPV	KONTROL	HASHİMATO	8,888 ± ,889	1,000
		MNG	8,289 ± ,972	,076
		OPERE MNG	8,300 ± ,935	,005
		TİROİDİT	8,273 ± ,680	,500
		GRAVES	9,072 ± 1,390	1,000

Çalışmaya dahil edilen 212 olgu otoimmün tiroid hastalığı olanlar, otoimmün olmayan tiroid hastalığı olanlar ve kontrol grubu olarak 3 gruba ayrıldı. Gruplar inflamatuvar belirteçlerin serum değerlerinin ortalamasına göre kıyaslandığında ESH (p=0.001), PCT (p=0.001) ve MPV (p=0.001) açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde fark saptanırken CRP (p=0.087) ve ferritin (p=0.142) düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10: Gruplara göre serum inflamatuvar belirteç düzeylerinin ortalamalarının karşılaştırılması

		N	Ortalama	SS (±)	P
ESH	OTOİMMÜN	76	22,565789	15,2580781	,001*
	NON OTOİMMÜN	77	23,259740	11,9146113	
	KONTROL	59	7,033898	4,6199198	
CRP	OTOİMMÜN	76	5,367632	4,3104638	,087
	NON OTOİMMÜN	77	5,988961	5,5644548	
	KONTROL	59	3,591525	,8712947	
PCT	OTOİMMÜN	76	,038013	,0153601	,001*
	NON OTOİMMÜN	77	,034234	,0149832	
	KONTROL	59	,026898	,0125858	
Ferritin	OTOİMMÜN	76	39,23263	63,618275	,142
	NON OTOİMMÜN	77	30,01896	37,271987	
	KONTROL	59	44,89966	56,194213	
MPV	OTOİMMÜN	76	8,967105	1,0727396	,001*
	NON OTOİMMÜN	77	8,284156	,8921372	
	KONTROL	59	9,089831	1,2584466	

ESH düzeyi açısından değerlendirildiğinde otoimmün tiroid hastalığı olan grubun ortalama ESH düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.001$). Otoimmün olmayan tiroid hastalığı olan grubun ortalama ESH düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.001$).

CRP düzeyi açısından değerlendirildiğinde otoimmün tiroid hastalığı olan grubun ortalama CRP düzeyi kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı fakat bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildi ($p=0.158$). Otoimmün olmayan tiroid hastalığı olan grubun ortalama CRP düzeyi kontrol grubuna kıyasla yüksek saptandı fakat bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildi ($p=0.162$).

PCT düzeyi açısından değerlendirildiğinde otoimmün tiroid hastalığı olan grubun ortalama PCT düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.001$). Otoimmün olmayan tiroid hastalığı olan grubun ortalama PCT düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.001$).

Ferritin düzeyi açısından değerlendirildiğinde otoimmün tiroid hastalığı olan grubun ortalama ferritin düzeyi kontrol grubuna kıyasla düşük saptandı fakat bu düşüklük istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildi ($p=0.419$). Otoimmün olmayan

tiroid hastalığı olan grubun ortalama ferritin düzeyi kontrol grubuna kıyasla düşük saptandı fakat bu düşüklük istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildi ($p=0.166$).

MPV düzeyi açısından değerlendirildiğinde otoimmün tiroid hastalığı olan grubun ortalama MPV düzeyi kontrol grubuna kıyasla düşük saptandı fakat bu düşüklük istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildi ($p=1.00$). Otoimmün olmayan tiroid hastalığı olan grubun ortalama MPV düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0.001$). Gruplara göre serum inflamatuvar belirteç düzeylerinin istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesi tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11: Gruplara göre serum inflamatuvar belirteç düzeylerinin istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesi

	(I) Otoimmünite	(J) Otoimmünite	Ortalamalar Farkı (I-J)	P
ESR	NON OTOİMMÜN	OTOİMMÜN	,6939508	1,00
	KONTROL	OTOİMMÜN	-15,5318912*	,001
		NON OTOİMMÜN	-16,2258420*	,001
CRP	NON OTOİMMÜN	OTOİMMÜN	,6213295	1,00
	KONTROL	OTOİMMÜN	-1,7761062*	,158
		NON OTOİMMÜN	-2,3974356*	,162
PCT	NON OTOİMMÜN	OTOİMMÜN	-,0037794	,357
	KONTROL	OTOİMMÜN	-,0111149*	,001
		NON OTOİMMÜN	-,0073355*	,001
Ferritin	NON OTOİMMÜN	OTOİMMÜN	-9,213671	1,00
	KONTROL	OTOİMMÜN	5,667029	,419
		NON OTOİMMÜN	14,880700	,166
MPV	NON OTOİMMÜN	OTOİMMÜN	-,6829494*	,001
	KONTROL	OTOİMMÜN	,1227252	1,00
		NON OTOİMMÜN	,8056747*	,001

5. TARTIŞMA

Tiroid hormonlarının immün sistemi etkilediği bilinmektedir. Hayvan modellerinde tiroid hormon tedavisiyle humoral immün yanıtın pozitif yönde düzenlendiği (114-116) ve tiroidektomi ile immün yanıtın baskılandığı gösterilmiştir (115). Tiroid hormon reseptörlerinin lenfositlerden eksprese edildiği saptanmıştır. Tiroid hormon eksikliği olan farelerde lenfosit üretiminin azaldığı gösterilmiştir (117). Buna rağmen tiroid hormonlarının lenfositler ile olan etkileşimi ve hangi yolla humoral immünteiy etkilediği henüz bilinmemektedir.

Akut faz reaksiyonu bir uyarın varlığında yanıt veren hücrelerden (polimorf nüveli lökositler, antijen sunan hücreler ve endotel) açığa çıkan sitokinlerle bir takım eş zamanlı ya da birbirini izleyen reaksiyonların gelişmesi ile karakterize olayları (inflamasyon, koagulasyon, kompleman aktivasyonu, endotel aktivasyonu) kapsar (118).

Çalışmamıza dahil edilen olgular hipotiroidi, hipertiroidi ve kontrol grubu olarak üç gruba ayrıldığında hipotiroidi ve hipertiroidi grubunun ortalama ESH düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Hipotiroidi ve hipertiroidi grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışmamızda tiroid hastalıklarında ESH düzeyini yüksek bulmuş olmamız diğer araştırmacıların yapmış oldukları çalışmalarla da desteklenmektedir.

Erden ve arkadaşlarının çalışmasında hashimato tiroiditi olan ötiroid hastalarda kontrollere kıyasla akut faz proteinleri olan ESH ($p=0.024$), fibrinojen ($p=0.003$) ve serum amiloid A ($p=0.002$) düzeyleri yüksek saptanmıştır. Bu çalışma Hashimoto tiroiditi olan hastalar ötiroid bile olsa düşük derecede sistemik inflamasyonun sürmekte olduğunu desteklemektedir (119).

198 hastada yapılan bir çalışmada (41 otoimmün tiroidit, 40 primer hipotiroidizm, 33 nontoksik guatr, 69 tirotoksikoz, 15 tiroid neoplazisi) otoimmün tiroiditlerde ESH ortalama 23 mm/saat bulunmuş ve 0.2 mg/gün tiroksin sodyum tedavisi sonrası ESH anlamlı oranda düşmüştür. Primer hipotiroidizm ve tiroid neoplazisi olan hastalarda da ESH (ortalama: 19-26 mm/saat) yüksek saptanmıştır.

Nontoksik guatr ve tirotoksikozda ESH normal aralıkta saptanmıştır (ortalama: 7-6 ml/saat). Nontoksik guatr hastalarının %93'ünde ESR normal aralıktayken, otoimmün tiroiditlerin %60'ında ESR yüksek bulunmuştur. Bu bulgular otoimmün tiroidit tanısında ESR'nin değerli olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda hipotiroidi grubunda bulunan hastaların büyük kısmını otoimmün tiroidit oluşturmaktadır ve yüksek saptanan ESH düzeyi bu çalışmayla paralellik göstermektedir (120).

Bernard ve arkadaşları subakut tiroiditin erken dönemlerinde tiroid bezindeki inflamatuvar harabiyete bağlı hipertiroidi geliştiğini ve bu dönemdeki laboratuvar bulguları arasında ESR yüksekliği bulunduğunu vurgulamışlardır (121).

Çalışmamızda hipotiroidi ve hipertiroidi grubunun ortalama CRP düzeyi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Literatür taraması yapıldığında bizim çalışmamıza benzer şekilde tiroid hastalıklarında CRP düzeyinin yüksek olduğuna dair birçok çalışmaya rastlanılmaktadır.

20-69 yaş arası, tiroid hastalığı olmayan, TSH ve tiroid fonksiyonlarını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmayan 1212 kişi ile yapılan kesitsel bir çalışmada subklinik hipotiroidi insidansı %19.7 saptanmıştır. Bu çalışmada subklinik hipotiroidisi olan hastaların trigliserid seviyelerinin yüksek olduğu ve bu hastalarda düşük derecede inflamasyon (CRP yüksekliği) bulunduğu gösterilmiştir (122).

63'ü subklinik 61'i aşikar hipotiroidi olan 124 hastada yapılan bir çalışmada hem subklinik hipotiroidi hemde aşikar hipotiroidizmi olan hastalarda CRP düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (123).

Bunun yanısıra bazı araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda CRP düzeyini kıyasladıklarında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptamamışlardır.

Lee ve arkadaşlarının çalışmasında 54 hipertiroidi, 35 subklinik hipertiroidi, 33 hipotiroidi, 190 subklinik hipotiroidi tanısı olan hasta 100 sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslanmış ve bizim çalışmamızın aksine tiroid fonksiyonlarına göre hs-CRP düzeyi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (124).

Çalışmamızda hipotiroidi ve hipertiroidi grubunun ortalama PCT değeri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Literatür taraması yapıldığında bizim çalışmamıza benzer şekilde tiroid hastalıklarında PCT düzeyini araştıran sadece bir çalışmaya rastladık ancak PCT'nin inflamatuvar hastalıklarda artmış olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır.

Alicia ve arkadaşlarının medüller tiroid karsinomunda tümör belirteci olarak PCT kullanımını değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada kalsitonin ve PCT

arasında gayet iyi bir klinik ve analitik korelasyon gözlenmiş. Aktif medüller tiroid karsinomu olan hastalarda ortalama PCT düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmış ($p=0.006$). Aynı çalışmada benign tiroid nodülü, hipertiroidi, hipotiroidi ve guatr tanısı almış benign tiroid hastalığı olan 57 hasta (14 erkek, yaş aralığı 28-82; 43 kadın, yaş aralığı (17-79) incelendiğinde hipertiroidi tanısı olan sadece bir hastada PCT yüksek saptanmış (125) ancak bu durum kontrol grubuyla kıyaslanmamış normal referans aralığına göre değerlendirilmiştir. Biz bu çalışmada tiroid hastalıklarında inflamatuvar bir belirteç olan PCT düzeyi ortalamasını hem hipotiroidi hem de hipertiroidi grubunda normal referans aralığı içerisinde saptadık ancak PCT düzeyinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olması tiroid fonksiyon bozukluklarının fizyopatogenezinde inflamatuvar bir sürecin etkinliğini gösteriyor olabilir.

Müler ve arkadaşları 101 yoğun bakım hastasında yaptıkları çalışmada sepsis tanısında CRP, IL-6 ve laktat düzeyine kıyasla prokalsitoninin daha güvenilir bir laboratuvar testi olduğu sonucuna varmışlardır. Prokalsitonin sensitivite (%89) ve spesifitesini (%94) diğer inflamatuvar belirteçlere göre daha yüksek bulmuşlardır (126).

Nylen ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada prokalsitoninin serum konsantrasyonunun inflamatuvar olaylarda yükseldiği, bu durumun mortaliteyle yakından ilişkili olduğu ve prokalsitoninin sistemik inflamasyonun önemli bir belirteci olduğu sonucuna varılmıştır (127).

Assicot ve arkadaşlarının yaptığı 79 hastayı kapsayan bir çalışmada prokalsitoninin çeşitli bakteriyel ve viral enfeksiyonlarda serum konsantrasyonunun arttığı (6-53 ng/ml) ve uygulanan antibiyoterapi süresince serum PCT değerlerinde hızlı bir düşüş olduğu tespit edilmiştir (128).

Çalışmamızda hipotiroidi ve hipertiroidi grubunun ortalama ferritin değeri ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmamızda tiroid hastalıklarında ferritin düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmaması diğer araştırmacıların yapmış oldukları çalışmalarla da desteklenmektedir.

Takamatsu ve arkadaşları hipotiroidi ve hipertiroidili hastalarda ötiroidlere kıyasla serum ferritin düzeyi ortalamalarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptamamışlardır (129).

Akkoyun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endojen subklinik hipertiroidili hastaların ortalama ferritin düzeyleri kontrol grubundan farklı saptanmamış ve tedavi

sonrası düşme eğiliminde olmasına rağmen, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında yine anlamlı farklılık bulunmamıştır (130).

Bizim bulgularımızla çelişecek şekilde tiroid fonksiyonlarındaki değişikliklerin serum ferritin düzeyini etkilediği ileri sürülmüş ve hipertiroidizmde arttığı rapor edilmiştir (131-132).

Çalışmamızda hipotiroidi ve hipertiroidi grubunun ortalama MPV değeri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. Literatür taraması yapıldığında bizim çalışmamıza benzer şekilde tiroid hastalıklarında MPV düzeyini araştıran sınırlı sayıda çalışmaya rastladık ancak MPV'nin inflamatuvar hastalıklarda azalmış olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır.

Akut pankreatitli hastaların hastalıklarının aktif ve remisyonda olduğu dönemler arasında platelet sayı ve indeksleri (MPV, PDW) ile aktivasyonunu karşılaştıran bir çalışmada 54 akut pankreatitli hastadan hastalığı remisyonda olanlarda hastalığı aktif olanlara kıyasla MPV düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır (133).

Yapılan sınırlı sayıda çalışmada inflamatuvar barsak hastalıklarında MPV düzeyinin düştüğü bildirilmiştir. Yüksel ve arkadaşlarının ülseratif kolit hastalığında MPV'nin kullanışlı olup olmadığını araştırmak üzere 61 hasta ve 27 sağlıklı kontrol grubunda yaptığı çalışmada ESH, CRP, WBC ve MPV düzeyleri çalışılmıştır. Kontrol grubuna kıyasla ülseratif kolitli hastalarda ve inaktif hastalara kıyasla aktif hastalığı olanlarda MPV düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (134).

Song Liu ve arkadaşlarının 61 crohn hastasını 50 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmada inflamatuvar belirteçlerden MPV, ESH, CRP ve WBC düzeyleri crohn hastalığı aktivitesini değerlendirmek amacıyla ölçülmüş. MPV'nin diğer inflamatuvar belirteçlerle kıyaslandığı bu çalışmada crohn hastalığında MPV anlamlı olarak düşük saptanmış ($p < 0.0001$). ESH ve CRP değerleri anlamlı olarak yüksek saptanırken, en değerli belirteçin MPV olduğu sonucuna varılmıştır (135).

Ailevi Akdeniz ateşi ve romatoid artrit gibi yüksek dereceli inflamatuvar hastalıklarda MPV değerleri düşük bulunmuştur (136-138).

Mevcut tüm veriler değerlendirildiğinde çalışmamızda tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla serum ESH, CRP, PCT düzeylerini anlamlı düzeyde yüksek, MPV düzeyini anlamlı düzeyde düşük saptadık. Çalışmamızın sonuçlarının; daha önce inflamatuvar hastalıklarda ESH, CRP, PCT, MPV ve ferritin düzeyini çalışan birçok araştırmacının sonuçlarıyla paralellik göstermesi bizde tiroid fonksiyon bozukluklarının etyopatogenezinde inflamasyon üzerinde durulması gerektiği

düşüncesini uyandırmıştır. Çalışmamızın hipotiroidi grubundaki hastaların çoğunun Hashimoto, hipertiroidi grubundaki hastaların çoğunun Graves tanısı almış olması; serum inflamatuvar belirteç düzeylerindeki anlamlı değişikliğin otoimmünite ile açıklanabileceği düşüncesini uyandırmış olabilir. Bu durumun aydınlatılabilmesi için hastalar otoimmün tiroid hastalığı olanlar ve otoimmün olmayan tiroid hastalığı olanlar olarak iki grupta toplanarak serum inflamatuvar belirteç düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslanmıştır. Otoimmün olmayan tiroid fonksiyon bozukluklarında da inflamatur belirteç düzeylerinin anlamlı düzeyde değişiklik göstermesi, düşük düzeydeki sistemik inflamasyonun tiroidin tüm hastalıklarının zemininde var olduğunun güçlü bir göstergesidir. Bu durumu destekleyen bir başka bulguda olguların aldıkları tanılara göre değerlendirildiğinde serum inflamatuvar belirteç düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmış olmasıdır. Çalışmamızda Hashimoto, MNG, opere MNG, Graves ve tiroidit tanılı hastalarda serum ESH düzeyi ortalaması, MNG tanılı hastalarda serum CRP düzeyi ortalaması, Hashimoto tanılı hastalarda serum PCT düzeyi ortalaması, opere MNG tanılı hastalarda serum MPV düzeyi ortalaması kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır. Saptanan bu sonuçların kesinlik kazanması için daha fazla sayıda çalışmanın yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Hipotiroidi ve hipertiroidi grubunda serum ESH, CRP, PCT düzeyleri ortalaması kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı.
2. Hipotiroidi ve hipertiroidi grubunda serum MPV düzeyi ortalaması kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı.
3. Hastalar aldıkları tanılara göre değerlendirildiğinde ESH düzeyi Hashimoto, MNG, opere MNG, tiroidit ve Graves tanılı hastalarda, PCT düzeyi Hashimoto ve Graves tanılı hastalarda kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı, MPV düzeyi opera MNG tanılı hastalarda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı.
4. Hastalar otoimmün ve otoimmün olmayan tiroid hastalığı olanlar olarak ikiye ayrıldığında ESH ve PCT her iki grupta kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanırken, MPV düzeyi otoimmün olmayan grupta kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı.
5. Hipotiroidi ve hipertiroidi grubundaki hastalarda serum inflamatuvar belirteç düzeylerinin anlamlı düzeyde değişiklik göstermesi tiroid fonksiyon bozukluklarının etyopatogenezinde inflamasyon üzerinde durulması gerektiği düşüncesini uyandırmıştır.
6. Hem otoimmün olan hem de otoimmün olmayan tiroid fonksiyon bozukluklarında inflamatur belirteç düzeylerinin anlamlı düzeyde değişiklik göstermesi, düşük düzeydeki sistemik inflamasyonun tiroidin tüm hastalıklarının zemininde var olduğunun güçlü bir göstergesidir.
7. Saptanan bu sonuçların kesinlik kazanması için daha fazla sayıda çalışmanın yapılması gerekmektedir

7. KAYNAKLAR

1. Schwarz C, Leichtle AB, Arampatzis S, Fiedler GM, Zimmermann H, Exadaktylos AK, Lindner G Thyroid function and serum electrolytes: does an association really exist? *Swiss Med Wkly.* 2012 ;17;142:13669.
2. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1985;145(8):1386-8
3. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. American thyroid association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med.* 2000;160:1573–5.
4. Pinto A., Glick M. Management of patients with thyroid disease. *JADA,* Vol. 133, 2002: 849-858
5. Muller AF, Berghout A, Wiersinga WM, Kooy A, Smits JW, Hermus AR; working group Thyroid Function Disorders of the Netherlands Association of Internal Medicine Thyroid function disorders Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine. *Neth J Med.* 2008 ;66(3):134-42
6. Fadeyev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov II. Combined therapy with L-thyroxine and L-triiodothyronine compared to L-thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. *Hormones (Athens).* 2010;9(3):245-52.
7. Hall R. Hyperthyroidism-pahogenesis and diagnosis. *Br Med J.*1970 21;1 (5698):743-5
8. Wemeau JL. Hyperthyroidism: current concepts and management. *Rev Prat.* 2005 31;55(2):149-57.
9. F. Canbaz, T Başoğlu, M Şahin, Iodine-131 Therapy of Hyperthyroidism *Journal of Experimental and Clinical Medicine* (1999)16: 3
10. Nathan C. Points of control in inflammation *Nature.* 2002 19-26;420(6917):846-52.
11. Kyoung-Sae Na, Jung H, Kim Y. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012; S0278-5846(12)00278-3.
12. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. II. Baskı. Bölüm editörü: Yıldırım Aktuğlu, Fehmi Tabak Ankara: Güneş Kitabevi;2003. Cilt:2 Bölüm:16
13. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340: 448-54.

14. Gillum RF. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:639-45.
15. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm* 2011;17:47-58.
16. Kisacik B, Tufan A, Akdogan A, Kalyoncu U, Karadag Ö, Maras Y, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75:291-4
17. Başar Ö, Ertuğrul İ, İbiş M, Ataseven H, Yüksel İ, Uçar E, Dağlı Ü, Ülker A, Şaşmaz N. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ortalama Trombosit Hacmi Ölçümünün Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi. *Yeni Tıp Dergisi*. 2007; 2: 46-49.
18. Akcan AB, Oygucu SE, Özel D, Oygür N. Preeklampitik anne bebeklerinde ortalama trombosit hacimleri. *Güncel Pediatri* 2009;7:53-6.
19. Erden S, Buyuköztürk S, Vural P, Değirmencioğlu S. Acute phase reactans in Hashimoto thyroiditis. *Int Immunopharmacol* 2008 20;8(13-14):1863-5
20. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 ;61(2):232-8.
21. Jublanc C, Bruckert E, Giral P, Chapman MJ, Leenhardt L, Carreau V, Turpin G. Relationship of circulating Creactive protein levels to thyroid status and cardiovascular risk in hyperlipidemiceuthyroid subjects: low free thyroxine is associated with elevated hsCRP. *Atherosclerosis*. 2004;172(1):7-11.
22. Rao NL, Shetty S, Upadhyaya K, R M P, Lobo EC, Kedilaya HP, Prasad G. Salivary C-Reactive Protein in Hashimoto's Thyroiditis and Subacute Thyroiditis. *Int J Inflam*. 2010 14;2010:514659.
23. İliçin G., Biberöglu K., Süleymanlar G., Ünal S. İç Hastalıkları 2.Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi ; 2003. Cilt:2 Bölüm:12
24. Goldman L., Ausiello D., Cecil Medicine 23.Baskı. Ankara : Güneş Tıp Kitabevleri ; 2011. Cilt: 2 Bölüm: 244. (Çeviri Editörü: Ünal S.).
25. Kumar P., Clark M., Clinical Medicine 1.Baskı İstanbul : İstanbul Medikal Yayıncılık ; 2010 Bölüm: 18 (Çeviri Editörü: Tabak F., Tabak Ö.)
26. Kaynaroğlu ZV. Tiroid Fizyolojisi ve Fonksiyon Testleri. Sayek Ğ.(ed). Temel Cerrahi.2.baskı. Güneş Kitabevi. Ankara. 1996; Bölüm:15: 1523-1524
27. Guyton AC:Tiroid Bezi ve Metabolik Hormonlar. Tıbbi Fizyoloji.3.baskı. Nobel/W.B.Saunders .İstanbul.1989; 2: 1293-1309.

28. Girdler SS, Pedersen CA, Light KC Psychoneuroendoc 1995; 20(4): 395-403.
29. Iossa S, Liverini G, Barletta A. Relationship between the resting metabolic rate and hepatic metabolism in rats: effect of hyperthyroidism and fasting for 24 hours. J Endocrinol 1992; 135: 45-51.
30. Sağlam F, Çakır B. Clinical Approach To Thyroid Diseases In Primary Health Care. Ankara Medical Journal 2012; 12(3):136-139.
31. Naharcı M.I., Doruk H. Yaşlılarda Tiroid Hastalıkları. <http://www.klinikgelisim.org.tr/kg>
32. Aghini-Lombardi F, Antonageli L, Martino E, Vitti P, Maccherini D, Leoli F et al: The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: The Pescopagano survey. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999;84(2):561-6.
33. Laurberg P, Andersen S, Bülow Pedersen I, Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. Drugs Aging. 2005;22(1):23-38.
34. Hallengren B. Hypothyroidism--clinical findings, diagnosis, therapy. Thyroid tests should be performed on broad indications. Lakartidningen. 1998 16;95(38):4091-6.
35. Mehta V , Savino JA. Surgical Management of the Patient with A Thyroid Disorder. Cilm Geriatr Med. 1995;11:291-309.
36. Tagami T, Tamanaha T, Shimazu S, Honda K, Nanba K, Nomura H, Yoriko SU, Usui T, Shimatsu A, Naruse M. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. Endocr J. 2010;57(3):253-8.
- 37 .Li Y, Nishihara E, Kakudo K. Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights. Curr Opin Rheumatol. 2011;23(1):102-7.
38. Staii A, Mirocha S, Todorova-Koteva K, Glinberg S, Jaume JC. Hashimoto thyroiditis is more frequent than expected when diagnosed by cytology which uncovers a pre-clinical state. Thyroid Res. 2010 20;3(1):11.
39. Baretic M.[100 years of Hashimoto thyroiditis, still an intriguing disease. Acta Med Croatica. 2011;65(5):453-7.
40. Isabela M Bensenor, Rodrigo D Olmos, Paulo A Lotufo. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. Clinical Interventions in Aging 2012;7 97–111
41. Weetman AP. Hypothyroidism: Screening and Subclinical Disease. BMJ. 1997;314:1175-1178.

42. Murray GR. Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. *Br Med J*. 1891;2(1606):796–797.
43. Chakera AJ, Pearce SH, Vaidya B. Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities. *Drug Des Devel Ther*. 2012;6:1-11.
44. Lindholm J, Laurberg P. Hypothyroidism and thyroid substitution: historical aspects. *J Thyroid Res*. 2011;2011:809341.
45. Gross J, Pitt-Rivers R. 3:5:3' -triiodothyronine. 1. Isolation from thyroid gland and synthesis. *Biochem J*. 1953;53(4):645–650.
46. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363(9411): 793–803.
47. Mazafferri EL. Evaluation and Management of Common Thyroid Disorders in Women. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:507-514.
48. Liel Y, Sperber AD, Shany S. Nonspecific intestinal adsorption of levothyroxine by aluminum hydroxide. *Am J Med*. 1994 ;97(4):363-5.
49. Sherman SI, Tielens ET, Ladenson PW. Sucralfate causes malabsorption of L-thyroxine. *Am J Med*. 1994 ;96(6):531-5.
50. Campbell NRC, Hasinoff BB, Stalts H, Rao B, Wong NCW. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1992 117:1010-1013.
51. Gurgul E, Sowinski J. Primary hyperthyroidism, diagnosis and treatment. Indications and contraindications for radioiodine therapy. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2011;14(1):29-32.
52. Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2005 15;72(4):623-30.
53. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet* 2003; 362: 459–468.
54. Vitti P, Rago T, Tonacchera M et al. Toxic multinodular goiter in the elderly. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 16–18.
55. Ruge B, Balshem H, Sehgal R, Relevo R, Gorman P, Helfand M. Screening and Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hyperthyroidism. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011. Report No: 11(12)-EHC033-EF.AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.
56. Nakano Y, Kurihara H, Sasaki J. Graves' disease following subacute thyroiditis. *Tohoku J Exp Med*. 2011;225(4):301-9.

57. Akamizu T, Nakamura Y, Tamaoki A, Inaba Y, Amino N, Seino Y. Prevalence and clinico-epidemiology of familial Graves' disease in Japan based on nationwide epidemiologic survey in 2001. *Endocr J.* 2003;50(4):429-36.
58. Płoski R, Szymański K, Bednarczyk T. The genetic basis of Graves' disease. *Curr Genomics.* 2011;12(8):542-63.
59. Falgarone G, Heshmati H, Cohen R, Reach G. Role of emotional stress in the pathophysiology of Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2012 168(1):R13-8.
60. K. J. Weber, C. C. Solorzano, J. K. Lee, M. J. Gaffud, and R. A. Prinz, Thyroidectomy remains an effective treatment option for Graves' disease. *American Journal of Surgery*, vol. 191, no. 3, pp. 400–405, 2006.
61. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ.* 2003 4;168(5):575-85.
62. Tzavara I, Tzanela M, Vlassopoulou B, Kouyioumoutzakis G, Kyriazopoulou V, Alevizaki C, Thalassinou NC. Long term thyroid function after (131) I treatment for toxic adenoma. *Hormones* 2002;1(2):99-103.
63. Thomas CG Jr, Croom RD 3rd. Current management of the patient with autonomously functioning nodular goiter. *Surg Clin North Am.* 1987;67(2):315-28.
64. Cheetham TD, Hughes IA, Barnes ND, Wraight EP. Treatment of hyperthyroidism in young people. *Arch Dis Child.* 1998;78(3):207-9.
65. Jukić T, Stančić J, Petric V, Kusić Z. Radioiodine versus surgery in the treatment of Graves' hyperthyroidism *Lijec Vjesn.* 2010;132(11-12):355-60.
66. Azizi F, Yousefi V, Bahrainian A, Sheikholeslami F, Tohidi M, Mehrabi Y. Long-term continuous methimazole or radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Arch Iran Med.* 2012;15(8):477-84.
67. Abraham P, Acharya S. Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism . *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:29-40
68. Jansson R, Dahlberg PA, Johansson H, Lindström B. Intrathyroidal concentrations of methimazole in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:129–132.
69. Shiroozu A, Okamura K, Ikenoue H, et al. Treatment of hyperthyroidism with a single daily dose of methimazole. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 63:125–128.
70. Nicholas WC, Fischer RG, Stevenson RA, et al. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. *South Med J.* 1995;88:973–976.

71. Bouma DJ, Kammer H. Single daily dose methimazole treatment of hyperthyroidism. *West J Med.* 1980;132:13–15.
72. Cheetham TD, Hughes IA, Barnes ND, Wraight EP. Treatment of hyperthyroidism in young people. *Arch Dis Child.* 1998;78(3):207-9.
73. Stagnaro-Green A. Overt hyperthyroidism and hypothyroidism during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54(3):478-87.
74. Atkins P, Cohen SB, Philips BJ. Drug Therapy for Hyperthyroidism in Pregnancy. *Drug Saf.* 2000;23:229-244.
75. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Clementi M. Pharmacologic treatment of hyperthyroidism during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2012;94(8):612-9.
76. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2011;17(3):456-520.
77. Geffner DL, Hershman JM. Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med.* 1992;93(1):61-8.
78. Alexander EK, Larsen PR. High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):1073-7.
79. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review : The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(11):3767-76.
80. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(11):4012-6.
81. Imseis RE, Vanmiddlesworth L, Massie JD. Pretreatment with Propylthiouracil but not Methimazole Reduces the Therapeutic Efficacy of Iodine-131 in Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:685-687.
82. Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine Therapy in Benign Thyroid Diseases: Effects, Side Effects, and Factors Affecting Therapeutic Outcome. *Endocr Rev.* 2012 ;33(6):920-80.
83. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 1998 8;338(2):73-8.

84. Limonard EJ, Bisschop PH, Fliers E, Nieveen van Dijkum EJ. Thyroid function after subtotal thyroidectomy in patients with Graves' hyperthyroidism. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:548796.
85. Jukić T, Stančić J, Petric V, Kusić Z. Radioiodine versus surgery in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Lijec Vjesn*. 2010;132(11-12):355-60.
86. Shindo M. Surgery for hyperthyroidism. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2008;70(5):298-304.
87. Martin F, Caporal R, Tran Ba Huy P. [Role of surgery in treatment of hyperthyroidism]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1999 ;116(4):184-97.
88. Biberoglu G, İliçin K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. II. Baskı. Bölüm editörü: Olcay Aydınтуğ: Ankara: Güneş Kitabevi;2003. Cilt:2 Bölüm:14.
89. Kumar V, Abbas K, Fausto N. Robbins ve Cotran Hastalığın Patolojik Temeli. Çeviri Editörü: Sav A, Özdamar S.O. Güneş Tıp Kitapevleri:2009 Bölüm:7:45-85
90. Guyton C.A ,HALL J.E. Textbook of medical Physiology 9.Baskı Çeviri Ed: Çavuşoğlu H. Nobel Tıp Kitabevleri 1996.
91. Kern W.F. PDQ Hematoloji. Çeviri ed: Burhan Ferhanoglu. İstanbul medikal yayıncılık.2002;7-8.
92. Martinez-Subiela S, Tecles F, ceron JJ (2003) Critical differences of acute phase proteins in canine samples the veterinary journal 166, 233-237.
93. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of Creactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2(12):580.
94. Volanakis JE. Human C-Reactive Protein: expression, structure and function. *Mol Immunol* 2001;38:189.
95. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340: 448-54.
96. Gillum RF. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:639-45.
97. Özdemir A, İris N E, Yıldırım T, Dinç E, Şimşek F. The levels of serum ferritin, iron and total iron binding capacity of acute viral hepatitis A and B cases. *Viral Hepatitis Journal* 2000.
98. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions : past, present and future. *BMC Med*. 2011 22;9:107.

99. Yazgan H, Yazgan Z, Uzun L, Gürel A. C-Reaktif Protein, Prokalsitonin ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı'nın Klinik Pratikte Kullanımı KBB-Forum 2011;10(4).
100. Joo K, Park W, Lim MJ, Kwon SR, Yoon J. Serum procalcitonin for differentiating bacterial infection from disease flares in patients with autoimmune diseases. *J Korean Med Sci.* 2011 ;26(9):1147-51.
101. Georgopoulou AP, Savva A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Georgitsi M, Raftogiannis M, Antonakos N, et al. Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *J Crit Care* 2011;26:331.
102. Brigden M. The erythrocyte sedimentation rate: still a helpful test when used judiciously. *Postgrad Med* 1998;103:257-74.
103. Sox HC Jr, Liang MH. The erythrocyte sedimentation rate: guidelines for rational use. *Ann Intern Med* 1986;104:515-23.
104. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des* 2011;17:47-58.
105. Agdatli E, Gounari E, Lazaridou E, Katsibourlia E, Tsikopoulou F, Labrianou I. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia* 2010;14:28-32.
106. El Haouari M, Rosado JA. Platelet function in hypertension. *Blood Cells Mol Dis.* 2009 Jan-Feb;42(1):38-43.
107. Mundal HH, Hjemdahl P, Gjesdal K.. Acute effects of low dose nicotine gum on platelet function in non-smoking hypertensive and normotensive men. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;47(5):411-6.
108. Coban E, Yazicioglu G, Berkant Avci A, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with essential and white coat hypertension. *Platelets.* 2005 ;16(7):435-8.
109. Zuberi BF, Akhtar N, Afsar S.. Comparison of mean platelet volume in patients with diabetes mellitus, impaired fasting glucose and non-diabetic subjects. *Singapore Med J.* 2008 ;49(2):114-6.
110. Ferroni P, Basili S, Davi G.. Platelet activation, inflammatory mediators and hypercholesterolemia. *Curr Vasc Pharmacol.* 2003 ;1(2):157-69.
111. Kisacik B, Tufan A, Akdogan A, Kalyoncu U, Karadag Ö, Maras Y, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75:291-4.
112. Başar Ö, Ertuğrul İ, İbiş M, Ataseven H, Yüksel İ, Uçar E, Dağlı Ü, Ülker A, Şaşmaz N. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ortalama Trombosit Hacmi Ölçümünün Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi. *Yeni Tıp Dergisi.* 2007; 2: 46-49.

113. Akcan AB, Oygucu SE, Özel D, Oygür N. Preeklampitik anne bebeklerinde ortalama trombosit hacimleri. *Güncel Pediatri* 2009;7:53-6.
114. Klecha AJ, Genaro AM, Lysionek AE, Caro RA, Coluccia AG, Cremaschi GA. Experimental evidence pointing to the bidirectional interaction between the immune system and the thyroid axis. *Int J Immunopharmacol.* 2000;22(7):491-500.
115. Chandel AS, Chatterjee S. Effect of thyroid hormones on delayed type hypersensitivity reaction. *Indian J Exp Biol.*1989;27(5):408-11
116. Nandakumar DN, Koner BC, Vinayagamoorthi R, Nanda N, Negi VS, Goswami K, Bobby Z, Hamide A. Activation of NF-kappaB in lymphocytes and increase in serum immunoglobulin in hyperthyroidism: possible role of oxidative stress. *Immunobiology.* 2008;213(5):409-15
117. Chandel AS, Chatterjee S. Effect of thyroid hormones on delayed type hypersensitivity reaction. *Indian J Exp Biol.* 1989 ;27(5):408-11.
118. Arpin C, Pihlgren M, Fraichard A, Aubert D, Samarut J, Chassande O, Marvel J. Effects of T3R alpha 1 and T3R alpha 2 gene deletion on T and B lymphocyte development. *J Immunol.* 2000;164(1):152-60.
119. Kutlucan A, Erden M, Karataş Ö, Aydın Y. Erythrocytes Sedimentation Rate and Clinical Use. *Konuralp Tıp Dergisi* 2012;4(3):73-76.
120. Erden S, Büyükoztürk S, Vural P, Değirmencioğlu S. Acute phase reactants in Hashimoto thyroiditis. *Int Immunopharmacol.* 2008 20;8(13-14):1863-5.
121. W. Watson Buchanan, D. A. Koutras, W. D. Alexander, and J. Crooks. Serum Proteins in Thyroid Disease. *Br Med J.* 1962 7; 1(5283): 979–982.
122. Bernard M. Karnath, MD Nasir Hussain, MD. Signs and Symptoms of Thyroid Dysfunction. *Review of Clinical Signs. Hospital Physician* 10.2006.
123. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low grade inflammation increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol.* 2004;61(2):232-8.
124. Mirjam Christ-Crain, Christian Meier, Merih Guglielmetti, Peter R.Huber, Walter Riesen, Jean-Jacques Staub et all. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis Volume* 166;2,:2003;379–386.
125. Lee WY, Suh JY, Rhee EJ, Park JS, Sung KC, Kim SW. Plasma CRP, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B and Lpa levels according to thyroid function status. *Arch Med Res.* 2004;35(6):540-5

126. Alicia Algeciras-Schimmich, Carol M. Preissner, J. Paul Theobald, Mary S. Finseth and Stefan K. G. Grebe. Procalcitonin: A Marker for the Diagnosis and Follow-Up of Patients with Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol. Metab.*,2009 94(3):861-8.
127. Müller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:977-83.
128. Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1001-6.
129. Assicot M, Genderel D, Carasin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-8.
130. Takamatsu J, Majima M, Miki K, Kuma K, Mozaj T. Serum ferritin as a marker of thyroid action on peripheral tissues. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 61:672-6.
131. Akkoyun M.,Tarkun i., Arslan B.,Cantürk Z. Evaluation of Metabolic Parameters in Subclinical Hyperthyroidism and The Influence of Anti-thyroid Treatment. *T Klin J Med Sci* 2003, 23:450-458.
132. Macaron CI, Macaron ZG. Increased serum ferritin levels in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1982; 96:617.
133. Iwasa Y, Aida K, Yokomori N, Inove M, Onaya T. Transcriptional regulation of ferritin heavy chain messenger RNA expression by thyroid hormone. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990; 167:1279-85.
134. Mimidis K, Papadopoulos V, Kotsianidis J, Filippou D, Spanoudakis E, Bourikas G, Dervenis C, Kartalis G. Joint Bone Spine. Alterations of platelet function, number and indexes during acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2004;4(1):22-7.
135. Yüksel O, Helvaci K, Başar O, Köklü S, Caner S, Helvaci N, Abayli E, Altıparmak E..An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume.Platelets. 2009;20(4):277-81.
136. Liu S, Ren J, Han G, Wang G, Gu G, Xia Q, Li J. Mean platelet volume: a controversial marker of disease activity in Crohn's disease . *Eur J Med Res.* 2012 12;17:27.
137. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Toms TE, Douglas KM, Kitas GD. Association of mean platelet volume with hypertension in rheumatoid arthritis. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2010;9(1):45-50.
138. Balahan Makay, Zeynep Türkyılmaz, Erbil Ünsal.Mean platelet volume in children with familial Mediterranean fever. *Clinical Rheumatology* 2009;28,;8: 975-978.

139. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitas GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm.* 2011;17(1):47-58.

8. EKLER

8.1. Bilgi Formu

İSİM-SOYİSİM:

TARİH:

TA:....mmHg

Boy:..... cm Kilo:.....kg BKİ:.....kg/m2

Sedim : CRP: Prokalsitonin: Ferritin: WBC:

MPV: HGB: PLT: Üre:...mg/dl Kreatinin:.....g/dl

TG: LDL: HDL: Total Kol:

AST:...U/L ALT:.... U/L Açlık glikozu:...mg/dl

1. Yaşınız:

2. Cinsiyetiniz:

a) Kadın b) Erkek

3. Medeni durumunuz:

a) Evli b) Bekâr c) Dul d) Boşanmış

4. Eğitim Durumunuz Nedir?

a) Okur-yazar değil b) Okur-yazar c) İlköğretim d) Lise e) Üniversite ve üzeri

5. Mesleğiniz Nedir?

a) Öğrenci b) Memur c) İşçi d) Ev hanımı e) Emekli f) Serbest

6. Herhangi bir ek hastalığınız var mı?

a) Evet (belirtiniz...)

b) Hayır

7. Ne kadar sıklıkla kontrollerinize geliyorsunuz?

a)3 ayda 1 kez

b)6 ayda 1 kez

c) Yılda 1 kez

d)Kontrole gelmiyorum

8. Herhangi bir ilaç kullanıyor musunuz?

a) Evet(Belirtiniz.....)

b)Hayır

9. Sigara kullanıyor musunuz?

a)Evet

b)Hayır

10. Alkol kullanıyor musunuz?

a)Evet

b)Hayır

8.2. Etik Kurul Belgesi

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 03.04.2012/147	Tarih: 03.04.2012
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	
Sağlık Bakanlığına Bildirilecek		Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç.Dr. Belgin ALAŞEHİRLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ	FARMAKOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[İmza]</i>
Prof.Dr.Vedat DAVUTOĞLU	KARDİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[İmza]</i>
Doç.Dr.Ercan SIVASLI	PEDİATRİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[İmza]</i>
Doç.Dr.A.Mesut ONAT	İÇ HASTALIKLARI Romatoloji	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[İmza]</i>
Doç.Dr.Yasemin ZER	MİKROBİYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[İmza]</i>
Yrd.Doç.Dr.Nejdet ADANIR	DIŞ HEKİMLİĞİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[İmza]</i>
Yrd.Doç.Dr.Beyhan CENGİZ	FIZYOLOJİ	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[İmza]</i>
Yrd.Doç.Dr.Arif TÜRKMEN	Plastik Rek. ve Est. Cerrahi	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[İmza]</i>
Yrd.Doç.Dr.Seval KUL	BİYOİSTATİSTİK	Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[İmza]</i>
Uzm.Dr. Cahide Elif ORHAN	FARMAKOLOJİ	Gaziantep İl Sağlık Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[İmza]</i>
Eyüp ÇELİK	AVUKAT	Gaziantep Barosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[İmza]</i>
Baha Günhan GÜNGÖRDÜ	İNŞ.MÜH (sivil Üye)	GASKİ	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[İmza]</i>

* :Toplantıda Bulunma