



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SUBAKUT TİROİDİT HASTALIĞININ HİPERTİROİDİ, ÖTİROİD VE
HİPOTİROİD EVRELERİNDE TROMBOSİT SAYISI, ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİ (MPV) VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Muhterem ÇITIR

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2021



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SUBAKUT TİROİDİT HASTALIĞININ HİPERTİROİDİ, ÖTİROİD VE
HİPOTİROİD EVRELERİNDE TROMBOSİT SAYISI, ORTALAMA
TROMBOSİT HACMİ (MPV) VE NÖTROFİL / LENFOSİT ORANININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Muhterem ÇİTİR

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Faruk KUTLUTÜRK

TOKAT

2021

ONAY SAYFASI

Gaziosmanpaşa Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında Araştırma görevlisi Dr. Muhterem ÇITIR'ın 'Subakut tiroidit hastalığının hipertiroidi, ötiroidi ve hipotiroidi evrelerinde trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve nötrofil/lenfosit oranının karşılaştırılması' başlıklı 18-KAEK-006 nolu tez konusu Gaziosmanpaşa Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığınca görüşülmüş ve 09.01.2018 tarihli kararı ile uygun görülmüştür.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bize aktaran, kişiliği ve etik kurallara gösterdiği hassasiyeti ile örnek olan, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Faruk KUTLUTÜRK'e ve bilgi ve hayat tecrübelerinden yararlandığım tüm değerli hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma,

Destekleriyle her zaman yanımda olan, bana güç ve moral veren sevgili eşim Dr. Ömer Cahit ÇITIR'a,

Üzerimdeki haklarını asla ödeyemeyeceğim annem, babam ve kardeşime ve sevgili kızım Ece Hilal ÇITIR' a tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Dr. Muhterem ÇITIR

ÖZET

Subakut tiroidit (SAT) üst solunum yollarının viral iltihabını takiben gelişir. Granülomatöz dev hücreli tiroidit veya De Quervain tiroiditi olarak da anılır. Tiroid bezi çevresinde ve tüm boyunda ağrı ile belirti verir. İltihabi bir tiroid bezi hastalığıdır. Gelişen iltihabi durum sonucunda tiroid bezi hasar görür ve ihtiva ettiği tiroid hormonları yüksek miktarda kan dolaşımına salınır. Bu yüksek hormonal salınım sonucu tirotoksikoz belirtileri ortaya çıkar. Hastalığın karakteristik seyri olarak tedavi ile veya zaman içinde tiroid bezi iyileşme dönemine girer. Sonuçta tiroid iyileşir ve fonksiyonları normale döner. Çoğunlukla 8-10 ay içerisinde kendiliğinden iyileşir ancak iyileşmenin bir yıla kadar uzayabildiği vakalar da görülmektedir. Subakut tiroidit hastalığının bazı olgularda nüks edebildiği de bilinmektedir. Nadir olarak kalıcı hasara ve hipotiroidiye sebep olabilmektedir.

Tiroid hormonları metabolik ve fizyolojik fonksiyonlarının yanısıra dokuların farklılaşması ve normal gelişiminde de etkilidir. Ortalama trombosit hacmi (MPV) ortalama trombosit boyutunu, trombosit üretim hızını ve stimülasyonu gösterir. Trombosit/lenfosit oranı (PLR) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR) sistemik enflamatuvar tepkinin bilinen belirteçleridir.

Tiroidit hastalıklarında NLR ve MPV daha önce incelenmiş olsa da SAT hastalarında aynı kişinin tirotoksikoz, ötiroid, hipotiroidi evrelerinde araştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda SAT hastalığında hastalığın her bir evresinde trombosit sayısı, MPV ve NLR oranının karşılaştırılması amaçlandı.

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji kliniğinde Şubat 2018-2020 tarihleri arasında SAT ile başvuran 35 hasta prospektif olarak 1 yıl takip edildi. Hastaların laboratuvar parametreleri (TSH, ST4, hemogram, biyokimya), hastalığın üç fazında (ötiroid faz, hipotiroid fazı ve hipertiroid fazı) kaydedildi. SAT hastalığının her evresinde elde edilen MPV, NLR değerleri, PLR değerleri ve trombosit değerleri gibi parametreler karşılaştırıldı.

Yaptığımız bu çalışmada SAT tanılı hastaların hipertiroidi evresindeki NLR oranı ($2,70 \pm 1,31$); hipotiroidi ($1,98 \pm 1,02$) ve ötiroidi ($1,96 \pm 1,64$) evrelerdeki NLR oranlarına göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p < 0,001$). Yine aynı şekilde SAT

tanılı hastaların hipertiroidi evresi trombosit değerleri ($360,74 \pm 96,98$ 10/L); hipotiroidi ($259,81 \pm 67,1$ 10/L) ve ötiroidi ($263,68 \pm 76,62$ 10/L) evrelerdeki trombosit değerlerine kıyasla anlamlı oranda yüksek bulundu ($p < 0,001$). SAT tanılı hastaların her 3 evrede MPV oranları arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç olarak SAT hastalarının hastalığın 3 evresindeki NLR, trombosit sayısı parametreleri hipertiroidi evresinde, ötiroidi ve hipotiroidi evrelerindeki değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. Bununla birlikte her üç evrede ölçülen MPV parametresinde anlamlı farklılık saptanmadı. Trombosit sayısı, NLR, MPV gibi parametrelerin SAT tanısı ve takibinde kullanılabilmesi için hasta sayısının daha fazla olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidizm, hipertiroidizm, ortalama trombosit hacmi, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, trombosit sayısı

Abstract

Subacute thyroiditis (SAT) usually develops following viral inflammation of the upper respiratory tract. It is also called granulomatous giant cell thyroiditis or De Quervain's thyroiditis. It presents with pain around the thyroid gland and in the entire neck. It is an inflammatory thyroid gland disease. As a result of the developing inflammatory condition, the thyroid gland is damaged and the thyroid hormones it contains are released into the bloodstream in high amounts. As a result of this high hormonal secretion, symptoms of thyrotoxicosis occur. As the characteristic course of the disease, the thyroid gland enters a recovery period with treatment or over time. As a result, the thyroid heals and its functions return to normal. It usually heals spontaneously within 8-10 months, but there are cases where recovery can take up to a year. It is also known that subacute thyroiditis can recur in some cases. Rarely, it can cause permanent damage and hypothyroidism.

In addition to their metabolic and physiological functions, thyroid hormones are also effective in the differentiation and normal development of tissues. Mean platelet volume (MPV) indicates mean platelet size, platelet production rate, and stimulation. Platelet to lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) are known markers of systemic inflammatory response.

Although NLR and MPV have been studied before in thyroiditis diseases, they have not been investigated in thyrotoxicosis, euthyroid, and hypothyroid stages of the same person in SAT patients. In our study, it was aimed to compare the platelet count, MPV and NLR ratio at each stage of the disease in SAT disease.

35 patients who applied with SAT between February 2018 and 2020 in Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine Endocrinology Clinic were followed up prospectively for 1 year. Laboratory parameters (TSH, ST4, hemogram, biochemistry) of the patients were recorded in three phases of the disease (euthyroid phase, hypothyroid phase and hyperthyroid phase). Parameters such as MPV, NLR values, PLR values and platelet values obtained at each stage of SAT disease were compared.

In this study, the NLR rate of patients with SAT in the hyperthyroid stage (2.70 ± 1.31); NLR rates in hypothyroid (1.98 ± 1.02) and euthyroid (1.96 ± 1.64) stages were found to be significantly higher ($p < 0.001$). Likewise, hyperthyroid stage platelet

values of patients with SAT diagnosis (360.74 ± 96.98 10/L); platelet values were found to be significantly higher in hypothyroid (259.81 ± 67.1 10/L) and euthyroid (263.68 ± 76.62 10/L) stages ($p < 0.001$). There was no significant difference between MPV rates in all 3 stages of patients with SAT.

As a result, NLR and platelet count parameters in the 3 stages of the disease of SAT patients were found to be statistically significantly higher in the hyperthyroid stage compared to the values in the euthyroid and hypothyroid stages. However, no significant difference was found in the MPV parameter measured in all three stages. Prospective studies with a larger number of patients are needed to use parameters such as platelet count, NLR, MPV in the diagnosis and follow-up of SAT.

Keywords: Hypothyroidism, hyperthyroidism, mean platelet volume, neutrophil / lymphocyte ratio, platelet / lymphocyte ratio, platelet count

İÇİNDEKİLER	Sayfa No.
ÖNSÖZ	3
ÖZET	4
ABSTRACT	5
SİMGE VE KISALTMALAR	8
1. GİRİŞ ve AMAÇ	10
2. GENEL BİLGİLER	11
2.1. TARİHÇE	11
2.2. EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ VE HİSTOLOJİ	11
2.3. TİROİD HORMONLARININ FİZYOLOJİSİ	12
2.3.1. Tiroid Hormonu Sentezi ve Sekresyonu	12
2.3.2. TiroidSekresyonunun Regülasyonu	14
2.3.3. Tiroid Hormonlarının Etkileri	15
2.4. TİROİD BEZİNİN FİZİK MUYENESİ	16
2.5. TİROİD HASTALIKLARINDA TANISAL YÖNTEMLER	16
2.6. TİROİDİTLER	21
2.7. SUBAKUT TİROİDİT	23
3. MATERYAL VE METOD	26
3.1. Hasta Seçimi	26
3.2. Biyokimyasal Tetkikler ve Diğer Ölçümler	27
3.3. İstatiksel Analizler	28
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	34
7. KAYNAKLAR	35

SİMGELER VE KISALTMALAR

H₂O₂: Hidrojen peroksit

DİT: Diiodotirozin

T₃: Triiodotironin

rT₃: Revers triiodotironine

sT₃: Serbest triiodotironin

Tg: Tiroglobulin

TSH: Tiroid sitümüle edici hormon

TBAb: TSH blokan antikor

ECLIA: Electrochemiluminescence Immunoassay

RAIU: Radyoaktif iyot uptake

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

Na-K ATPaz: Sodyum-potasyum adenozin trifosfataz

TİİAB: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi

TEMD: Türkiye endokrinoloji metabolizma derneği

ATA: American Thyroid Association

HLA: İnsan lökosit antijenleri

MCV(OEH): Ortalama eritrosit hacmi

PDW(TDG): Trombosit dağılım genişliği

MPV(OTH): Ortalama trombosit hacmi

NSAİ: Non steroid anti inflamatuvar

mIU/L: Milli-international units per litre

ng/ml: nanogram/mililitre

K/ µL: milyon/mikrolitre

fL: Femtolitre

IU/ml: uluslararası ünite/mililitre

MİT: Monoiodotirozin

T₄: Tiroksin

T₂: Diiodotironin

sT₄: Serbest tiroksin

TBG: Tiroksin bağlayıcı globülin

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

TSAb: TSH stimulan antikor

TSHRAb: TSH reseptör antikorları

Anti TPO: Anti tiroidperoksidaz

BT: Bilgisayarlı tomografi

CRP: C-reaktif protein

USG: Ultrasonografi

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

ETA: European Thyroid Association

ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı

WBC: Beyaz küre sayısı

TFT: Tiroid fonksiyon testleri

Anti Tg: Anti tiroglobulin

IU/L: Uluslararası ünite/Litre

mg/L: miligram/litre

mm/saat: milimetre/saat

g/dl: gram/desilitre

pmol/L: pikomol/litre

ng/ml: nanogram/mililitre

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Subakut tiroidit (SAT) hastalığı, üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben 2-4 hafta sonra ortaya çıkan ağrılı bir inflamatuvar tiroidit tablosudur. Hastalığın en karakteristik bulgusu, tiroid bezi çevresinde şiddetli ağrı, hassasiyet ve şişliktir. Genellikle tek taraflı olarak başlayan boyun ağrısı daha sonra diğer tarafa da yayılır. Ağrı şiddeti simetrik değildir, bir tarafta daha fazla ağrı olabilir. Benzer olarak bir taraftaki ağrı rahatlarken diğer tarafın ağrısı şiddetlenebilir. Çok şiddetli olan bu ağrı tiroid çevresi ve boyuna ek olarak çeneye, dişlere ve kulağa yayılabilir. Boyun hareketleri (yutkunma, öksürük gibi) ve baş hareketlerihatta temas (elle dokunmak, giysi teması gibi) bile ağrıyı şiddetlendirebilir. Ağrı olan lokalizasyonda tiroid bezi oldukça serttir. Yutkunma güçlüğü ve ses kısıklığı gelişebilir. Hastaların bir bölümü basit bir boğaz ağrısı ile iyileşirken, önemli bir hasta grubunda hastalık şiddetli geçmektedir. Hastalığın özellikle başlangıç döneminde boyna, dişe, kulağa vuran ağrısemptomları, hastaneye yatış gerektirecek kadar ciddi olabilmektedir. Hastalığın 4 evresi (tirotoksikoz, ötiroidi, hipotiroidi ve ötiroidi) bulunmakta ve ortalama 8-10 ayda tamamen iyileşmektedir. Hastalığın tanısı tirotoksikoz olan ilk dönemde boğaz ağrısı gibi klinik bulguların yanında sedimentasyon yüksekliği, serbest T4 yüksekliği, TSH (Tiroid Uyarıcı Hormon) baskılanması, radyoaktif iyot uptake'nin düşüklüğü ile konulmaktadır. Çoğu hasta diğer tirotoksikozlarla karıştırılmakta ve yanlış tanı ve tedaviyle sık karşılaşılmaktadır. Hastalığın tedavisi ilk evrede basit ağrı kesiciler ve beta-blokerlerle yapılmaktadır. Ancak hastaların %10'unda ağrı çok şiddetli olmakta ve bu hastalara yüksek doz steroid tedavisi uygulanmaktadır.

Son yıllarda nötrofil/lenfosit oranının (NLR) sistemik inflamasyonun belirteçlerinden biri olabileceği gösterilmiştir. Malignitelerin, bazı kardiyovasküler hastalıkların ve kronik inflamatuvar hastalıkların prognoz tayininde NLR'nın kullanılabileceği gösterilmiştir. Aynı zamanda NLR'nın C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile ilişki gösterdiği tespit edilmiştir. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) kolay ulaşılabilen bir hemogram parametresi olup tiroid hastalıklarında nasıl değiştiği daha öncede araştırılmıştır. MPV ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar yanında SAT ile ilişkisini araştıran çalışmalarda bulunmaktadır.

Tiroidit hastalıklarında NLR ve MPV daha önce incelenmiş olsa da SAT hastalarında aynı kişinin tirotoksikoz, ötiroid, hipotiroidi evrelerinde araştırılmamıştır. Bu çalışma da SAT hastalığında hastalığın her bir evresinde trombosit sayısı, MPV ve NLR değerlerinin karşılaştırılması amaçlandı.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Tiroid terimini ilk defa Galenos tarafından tariflenmiştir. Grekçedeki thyreoides kelimesinden köken almıştır. Thyreoides kalkan şekilli anlamına gelmektedir. Tiroid bezinin modern tanımı Tomas Wharton tarafından yazılan 1656 tarihli “Adenographia” adlı eserde yapılmıştır(1).

2.2. EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ VE HİSTOLOJİ

Tiroidin ana hücreleri endodermden, birinci farengeal kıvrımın ventralinde ve orta bölümündeki hücrelerin farklılaşmasıyla oluşmaya başlarlar. Prekolloid safha, 10. haftadan önceki safhadır. 10-11. haftalar ise kolloid safha olarak isimlendirilmektedir. Kolloid safhada hücreler birbirlerine yaklaşırlar ve kolloid içerikleri artar, hatta bir kısım kolloid de hücre dışına çıkmaktadır. 11. haftadan sonra meydana gelen foliküler safhada tiroid hücreleri birbirlerine yaklaşmakta ve küresel yapı oluşturmaktadırlar Bu küresel yapının ortasındaki folikül boşluğunda kolloid oluşmaya başlar. 9. haftada tiroidin iyot alım fonksiyonu başlar ve 1-2 hafta sonra ise tiroid hormon sentezi başlar. Ancak sentezlenen hormon düşük miktardadır, salgılanmaz ve fonksiyon göstermez. Aktif hormon salgısı ise 20-24. haftalardan itibaren hipotalamo-hipofizer sistemin gelişmesi, TRH (Tirotropin Salgılatıcı Hormon) ve TSH salgısının etkinleşmesiyle başlar ve artık fetüs kendi salgıladığı bu hormona bağımlı olur (2, 3).

Tiroid bezinde folikül hücresi (tirosit), oksifili hücreler (Askanazy hücresi, onkosit, Hürthle hücresi) ve parafoliküler hücreler olmak üzere 3 tip esas hücre bulunmaktadır. Bunlardan folikül hücresi; TSH'nin etkisi altında tiroid hormonlarının yapımı ve salınmasından sorumlu olan hücredir. Oksifilik hücreler ise serotonin depolamakta ve tiroid hormonlarının prekürsörü olan tiroglobulini sentezlemektedir. C hücresinin esas görevi kalsitonin hormonunun yapımı ve salınmasıdır(4).

Tiroid dokusu; her biri tirosit adı verilen sferik foliküllerden oluşur. Bu foliküller kolloid içeren bir lümeni çevreleyen, tek sıra folikül epitel hücreleri içerir. Her lobül 20-40 folikülden oluşur(5). Polarize haldeki tiroid folliküler hücrelerinin

apikal yüzeyi folikül lümenine bakarken, bazolateral yüzeyi kan dolaşımını sağlar ve tiroid hormonu ihtiyacı bu yüzey üzerinde bulunan kendi reseptörüne bağlanan TSH tarafından düzenlenmektedir(6). Foliküllerin içindeki proteinöz kolloidin %75'inden fazlasını tiroglobülinin oluşturur(7). Bu kolloid dokusu, tiroid hormonlarının öncüsü olan ve iyod içeren bir glikoprotein olan 'iyodo-tiroglobulin' barındırmaktadır(8). Kolloidin etrafındaki epitel hücreleri iyodotiroglobulin sentezleyen temel hücreler ve kalsitonin hormonu üreten parafoliküler hücreler olarak adlandırılan iki çeşit hücre içerir(8-10).

Yetişkinde tiroid bezi tiroid kıkırdak ve suprasternal çentik arasındadır ve iki lob içerir bu loblar trakeanın sağ ve sol anterolateral bölümleri boyunca uzanmaktadır. Sağ ve sol loblar bir istmus ile birbirine bağlanmaktadır(11). Paratiroid bezibu iki tiroid lobunun arkasında bulunmaktadır ve toplamda 4 adettir. Tiroid bezinin her iki lateral kenarından rekürren laringeal sinir geçmektedir(12).

Tiroid bezi, vücutta endokrin hormon üretimi yapan en büyük organdır. Görevi tiroid hormonu salgılamaktır, bu hormonlardan esas olarak tiroksin (T4) dir ve daha az miktarda salgılanan tiroiyodotirozin (T3)dir. Tiroid hormonlarının fonksiyonlarından bazıları fetal dönem ve çocukluk çağı büyüme-gelişmesini sağlamak, gastrointestinal motiliteyi düzenlemek, kalp hızı ve miyokard kontraktilesini düzenlenmek, renal su klirensinin ayarlanmak, vücudun enerji tüketimi, ısı üretimi ve kilo durumunu ayarlamaktır(13).

Tiroidin beslenmesini sağlayan süperior tiroit arter, eksternal karotis arterden; inferior tiroit arter ise subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkustan köken almaktadır. Olguların %1,5-12,2'sinde bulunantiroit ima arteri isedoğrudan aortadan ya da % 1-4 oranında brakiosefalik arterden köken almaktadır(14).

Süperior tiroit ven ve orta tiroit ven internal juguler vene drene olurken; inferior tiroit ven brakiosefalik vene drene olmaktadır(15, 16). Tiroid bezi servikal ganglionlardan çıkan sempatik ve vagustan çıkan parasempatik sinirlerle inerve olur (17).

2.3. TİROİD HORMONLARININ FİZYOLOJİSİ

2.3.1. Tiroid Hormonu Sentezi ve Sekresyonu

Tiroid hormonu sentezi için Hipotalamus TRH salgılar ve hipofizin TSH üretmesini sağlar. Salgılanan TSH tiroid bezini uyarır bunun sonucunda tiroid hormonunu salgılanır. Salgılanan tiroid hormonu hem hipofiz hem de hipotalamus üzerinde negatif feedback etki oluşturur ve böylece tiroid hormon salınımı kontrol edilir(18, 19).

Tiroidden başlıca salgılanan hormon T4 günlük ortalama 80-100 nmol kadar salgılanmaktadır. T4 sadece tiroidden salgılanır. T3 üretiminin %80'i periferde T4'ün T3'e dönüşümüyle oluşmaktadır, kalan %20'si tiroidde gerçekleşmektedir. Normal tiroid hormonu üretimi içingerekli olan şeyler; normal TSH seviyesi ve yeterli miktarda iyottur. İyot mide-barsak sisteminde kolaylıkla emilebilen şekli olan iodide çevrilir(5).Esas olarak tiroid bezi ve böbrekler ile iyot ekstrasellüler sıvıdan uzaklaştırılır(20).Dolaşımdaki iyot tirosite aktif olarak taşınır bunun için kullandığı transporter 'sodyum iyodid simporterdir. İyodit, tiroisit içinde tiroid peroksidaz ile katalizlenir ve hızla H₂O₂'ye okside edilir. Oluşan reaktif ara ürün, tiroglobulin içinde bulunan tirozil rezidülerine kovalan bağla bağlanır ve organifikasyon ile monoiodotirozin(MIT) ve diiodotirozin(DIT) rezidüleri oluşturur(12). Hormonal yönden aktif olmayan bu MITve DITolarak bilinen iyodotirozin molekülleri T3 ve T4 şeklinde aktifleşmek için oksidatif olarak "coupling"e uğrarlar(12).Karaciğer, böbrek gibi dokularda T3'ün büyük bir kısmı T4'ün deiodinasyonu sonucu oluşur. Bu işlem için gereken enzim 5'-deiodinaz enzimidir. T4'ün tiroid hormon reseptörlerine olan affinitesi T3'ten 4-10 kat daha azdır. Tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesinin büyük kısmını T3 sağlar(20, 21).

Deiodinaz reaksiyonlarında rol alan enzimlerden, plazmadaki T4'ten T3 oluşumunu katalizleyenTip 1 deiodinaz en yaygın olandır ve büyük ölçüde böbrek ve karaciğerde bulunur. Bu enzim Propiltiourasil tarafından inhibe edilir(20, 21). İntrauterin dönemde, gıda alımında yetersizlikte, karaciğer hastalıklarında, ağır sistemik hastalıklarda, selenyum eksikliğinde, propiltiourasil, glukokortikoid, propranolol, iyotlu kontrast ajanlar ve amiodaron kullanımında T4'ün T3'e dönüşümünü bloke edebilir yada sadece serum düzeyleri etkilenebilir. Tip 2 5'-

deiodinaz ise çoğunlukla beyin ve hipofizde bulunur intraselüler ortamdaki T3 düzeyini sabit tutar. Dolaşımdaki T4'e çok duyarlıdır. Santral sinir sisteminde Serum T4 düzeyi artınca tip 2 5'-deiodinaz düzeyi azalır ve böylece beyin hücreleri fazla miktarda T3'e maruz kalmamış olurlar. Tip 3 5'-deiodinaz plasentada ve santral sinir sistemindeki glial hücrelerde bulunmakta ve T4'ü rT3, T3'ü de 3,3'-diiodotironin'e dönüştürmektedir. Bu sayede fetus ve beyin dokusu tiroid hormon fazlalığından korunur(22).

Tiroid ven akımında az miktarda T4'ün deiodinasyonu ile meydana gelen inaktif olan reverse triiodotironin (rT3) bulunur (23).

Tiroid hormonları çoğunlukla dolaşımda plazma proteinlerine bağlı taşınır. Serbest formları tiroid hormonlarının metabolik olarak aktif kısmını oluşturur ve dolaşımda az miktarda bulunmaktadır. Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) bu taşıyıcı plazma proteinlerinin yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır. T4'ün bağlandığı taşıyıcı plazma proteinlerinden %15'i tiroid bağlayıcı prealbumin (TBPA, transtiretin), %10'u albumindir. Ancak T3 TBPA ve albumine bağlanma oranları çok azdır(24).

Gebelik, infeksiyöz ya da kronik aktif hepatitler, östrojen kullanımı, TBG düzeyinde artışa yol açarken, androjen ve yüksek dozda glukokortikoid kullanımı, ağır karaciğer hastalıkları, nefrotik sendrom ve ağır sistemik hastalıklarda TBG düzeyinde azalmaya sebep olabilir. TBG düzeyindeki bu değişiklikler serum total hormon düzeylerinde artma ya da azalmaya sebep olabilir, ama serbest hormon düzeyleri genellikle etkilenmez(20, 21).

Gebelik, klofibrat, trankilizanlar, erojin kullanımı gibi durumların da TBG düzeyini arttırdığı bilinmektedir. TBG düzeyinde azalmaya sebep olan diğer durumlar ise glukokortikoidler, androjenler, danazol ve L-asparajinaz kullanımıdır. TBG artışı total tiroid hormon seviyesini artırır fakat dolaşımdaki serbest tiroid hormon seviyeleri düşer. Sonrasında negatif feed-back mekanizması sonucu serbest tiroid hormon düzeyi yeniden normale seviyeye yükselir (24).

2.3.2. Tiroid Sekresyonunun Regülasyonu

Hipotalamus ve hipofiz bezi tarafından tiroid dokusunun büyümesi ve tiroid hormonlarının sentez ve sekresyonu düzenlenir. Hipotalamusta, supraoptik ve paraventriküler nukleuslarda TRH sentezlenir. TRH hipofizer portal sistem vasıtasıyla anterior pitüiter beze taşınır. TRH bu anterior pitüiter bezdeki tirotropik hücrelerdeki

reseptörlerine bağlanır ve TSH sentez ve sekresyonunu uyarır. TSH heterodimerik bir glikoproteindir ve TSH, lüteinize edici hormon (LH), folikül sitümüle edici hormon (FSH) ve insan koriyonik gonadotropin (hCG) benzer α alt ünitesinden oluşur (5). TSH'ın tiroisitlerin üzerindeki TSH reseptörlerine reseptörüne bağlanması tiroisitlerin büyümesini, iyodid transportu ve organifikasyonu, tiroglobulin hidrolizi ve tiroid hormonlarının salgılanmasını uyarır. Tiroid hormonları, TRH, bazı hormon ve ilaçlar TSH sentezlenmesini ve salgılanmasını kontrol etmektedir. Dopamin agonistleri ve glukokortikoidler inhibitör etki gösterirken metoklopramid stimülatör etki göstermektedir(20).

TRH ve TSH pulsatil olarak salınır ve salınımları dolaşımdaki T3 ve T4'ün feedback etkisiyle düzenlenir. TSHR'lerine Tiroid Blokan Antikorlar (TBAb),Tiroid Stimulan Antikorlar (TSAb) ve nötral antikorlarda bağlanır. Ayrıca LH, FSH ve hCG α alt ünitesi yapı benzerliği sebebiyle TSHR'yi aktive edebilir. Erken gebelik dönemindeki fizyolojik hipertiroidinin sebebi hCG uyarısıdır. TSHR ayrıca osteoklastlarda, fibroblastlarda, retroorbital adipositlerde de bulunmaktadır(25).

2.3.3. Tiroid Hormonlarının Etkileri

Tiroid hormonlarının birçok organ ve sistem üzerinde etkisi bulunmaktadır. Tiroid hormonlarının bu artmış veya azalmış etkisine bağlı olarak hemodinamik değişiklikler görülür ve kalp hızı, kan volumü, kardiyak output, sistemik vasküler rezistans, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve izovolumetrik gevşeme zamanı etkilenebilir. Tiroid hormonları vasküler düz kaslarda gevşemeye neden olur ve bunun sonucunda sistemik vasküler direnç düşer, bunun sonucu olarak sistemik arteriyel kan basıncı da düşer(26, 27).

Tiroid hormonları, β -adrenerjik reseptörlerin sayısı ve afinitesini artırır. Dolayısıyla tiroid hormonlarının kalpteki etkileri β adrenerjik uyarıma benzer ve bu etki nedeniyle tirotoksikozun ve tiroid fırtınası denen ağır hipertiroidizm tedavisinde Propranolol ve diğer β -blokörler kullanılır(23).

Bazal metabolizma hızı artışı (BMH) sonucu oksijen tüketimi artar ve bunun sonucunda solunum frekans ve derinliği artar. Gastrointestinal motiliteyi etkiler ve hipertiroidi ishale neden olurken hipotiroidide ise kabızlık olur (23).

Hipertiroidi fazla boy uzaması ve iskelet büyümesine, hipotiroidi ise epifizlerin erken dönemde kapanmasına ve boy kısalığına sebep olabilmektedir. Tiroid

hormonları beynin büyüme ve gelişmesinde etkilemektedir. Tiroid hormonları protein sentezini arttırarak büyümeyi arttırır. Fakat tiroid hormonlarının aşırı miktarda artması protein yıkımının protein sentezinden daha fazla artmasına neden olmaktadır(23).

Tiroid hormonları; kemik iliğinde eritropoietik aktiviteyi ve serum eritropoietin(EPO) seviyesini yükseltmektedir, hipertiroidik hastalarda eritrositoz, hipotiroidik hastalarda anemi görülmesinin sebebi budur(28).

Tiroid hormonları nöromüsküler sistemin normal gelişimi için gereklidir. Hipotiroidi fetal dönemde mental retardasyona sebep olurken erişkin dönemde hareketlerde yavaşlamaya neden olabilir. Hipertiroidide yapısal proteinlerin sentezi arttığı için kas dokusunda kayıp meydana gelir(28).

Tiroid hormonları kemik turnoverını arttırdığı için hipertiroidide kemik kütlelerinde azalma, kemik yaşında ilerleme ve osteoporotik kırık riskinde artış meydana gelir(27).Tiroid hormonları hepatik glukoneogenez, glikojenolizis, intestinal glukoz emiliminde ve lipolizde artışa neden olur(29).

Tiroid hormonunun büyümeye olan etkisini özellikle büyüme dönemindeki çocuklarda görebiliriz. Eğer doğumdan sonraki günler veya haftalar içinde hipotiroidi tedavisi yapılmazsa çocuk, hayatı boyunca zihinsel olarak yetersiz kalır (23).

2.4. TİROİD BEZİNİN FİZİK MUAYENESİ

Fizik muayene oturarak ve boyun rahat bir pozisyondayken yapılır. Geçirilmiş operasyon skarı, kızarıklık, şişlik ve trakeanın pozisyonu değerlendirilir. Eğer palpable kitle tespit edilirse yutkunma ile hareketini değerlendirilmek için su içirilebilir. Tiroglossal kist veya kalıntı doku varsa dil hareketleri ile orta hattaki boyun kitlesi yükselir. Pretrakeal fasiyanın çekilmesi sebebiyle kitlenin yutkunma ile hareket edebilmesi tiroid bezi için karakteristik bir bulgudur ve diğer boyun kitlelerinin ayırıcı tanısı için önemlidir. Hassas hareketler ile krikoid kartilajın yanlarına her iki başparmağımızı koyarak, sol başparmak sabit tutulurken sağ tiroid lobunu sağ başparmakla hafife kontrol edebiliriz. Böylece muayene edilen tiroid lobu başparmak ve trakea arasında sıkıştırılır ve kitle, sertlik vb durumlar tespit edilebilir. Oturan hastanın arkasına geçerek de muayene yapılabilir. Muayenede tiroid bezinin şeklini, büyüklüğü, kıvamıkaydedilmelidir. Yumuşak ve büyük tiroid bezi Graves hastalığını düşündürülebilir. İrregüler ve sert tiroid bezi ise Hashimoto düşündürülebilir. Eğer

muayenede nodül tespit edilirse şekil, boyut, pozisyon, çevrelediği doku kaydedilmelidir. Hipertrofik piramidal lob tiroid kartilajı iki yanında aranmalıdır ve ayırıcı tanıdaparatrakeal lenf nodları, karsinom veya tiroiditler düşünülmelidir. Hipertiroidizmde palpasyonda trill alınması görülebilir. Palpasyonda posterior sternokleidomastoid kas, bölgesel lenf nodları, jugüler venve supraklavikuler bölge muayene edilir. Pemperton belirtisi retrosternal guatr düşünülen hastalarda saptanabilir. Kitleye bağlı nervüs rekürren yaralanmasının göstergesi ses kısıklığı olabilir, laringoskopi ile teyit edilmelidir. Büyük bir nodül trakeayı kaydırabilir veya kompresif bir nodül stridora sebep olabilir. Her türlü durumda tiroid ultrasonografisi yapılmalıdır (4).

2.5. TİROİD HASTALIKLARINDA TANISAL YÖNTEMLER

Tirotropin (TSH):Tiroid fonksiyonlarını saptamak için en iyi biyokimyasal belirteç sensitif yöntemlerle yapılan serum TSH düzeyi ölçümüdür. Amerikan Tiroid Cemiyeti önerilerine göre tiroid fonksiyon bozukluklarının çoğunun tanısında serum TSH düzeyi tek başına yeterlidir ve tarama testi olarak uygulanabilir. Erken dönemdeki tiroid fonksiyon bozukluklarını saptamada serum TSH ölçümü daha hassastır çünkü sT4 konsantrasyonundaki küçük değişiklikler TSH konsantrasyonunda ters yönde büyük değişikliklere yol açar(20).TSH salgılayan adenomlarda ise yüksek tiroid hormonlarına karşınTSH düzeyleri normal saptanabilir (30, 31).TSH düşük olduğunda gebelik, ötiroid hasta sendromu, hipotalamik ve hipofizer yetersizlikler, akut psikiyatrik hastalıklar, glukokortikoidler, açlık ve kilo kaybı, dopamin,yaşlılık gibi durumlarda düşünülmelidir(32). Sistemik ciddi bir hastalık olmadığı durumda hipertiroidi ve hipotiroidi ayırıcı tanısında TSH konsantrasyonunun normal olması %99 negatif prediktif değere sahiptir. Serbest T4 düşük, TSH yüksek ise primer hipotiroidi düşünülebilir. Serbest T4 düşük, TSH normal veya düşük ise sekonder hipotiroidi düşünülebilir. T3 hormonu ölçümü hipotiroidi tanısında gerekli değildir. Serbest T4 normal, TSH düzeyi yüksekt ise subklinik hipotiroidi düşünülmelidir. TSH düzeyi ve yaş ilişkilidir, yaş arttıkça TSH artmaktadır (32).

TSH değerlerinin popülasyondaki dağılımı yaşa göre değişir. TSH için yaşa göre normal aralıkların kullanılmasını tercih etmeliyiz(33). Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Araştırması III'teki (NHANES III) 16.533 kişinin analizinde, antitiroid antikolarıpozitif olan yaşlı hastalarhariç tutulduğunda yaşa bağlı TSH üst sınırının

kaydığı saptanmıştır(34). Yaş gruplarına göre TSH'nin st sınırları NHANES-III verilerine göre 20-29 yaş arasında 3,5mU/mL, 50 70 yaş arası 4,5mU/mL, 80 yaş üzeri 7,5 mU/mL'dir(35).

Total tiroksin (tT4) ve total triiodotironin (tT3): Çeşitli hastalıklar veya ilaçlar dolaşımdaki tiroid hormonlarını bağlayan proteinlerin düzeyleri değiştirdiğinden total T3 ve total T4 lmleri klinikte sık kullanılmamaktadır. Ancak sT4 ölçümü defurosemid, heparin gibi ilaçlar kullananlarda, yoğun bakımda yatan durumu kritik hastalarda, açlıkta, gebelikte özellikle ilerleyen trimestrlarda yanıtıcı olabilir.

T3 lmnn kullanılabilceği durumlar:

- Hipertiroidi-tirotoksikozayırcı tanısı hipertiroidide $3(\text{ng/dl})/sT4(\mu\text{g/dl})$ oranı >2
- sT3 toksikozu
- Graves hastalarında bazen tedaviye rağmen T3 normal düzeye inmeyebilir.
- Ötiroid hasta sendromunda TSH ve sT4 veya sT4 normal ama sT3 düşüktür.
- T4'n T3'e dönüşümünde bloke eden ilaçların (Amiodaron, propranolol gibi) kullanımında sT3 artışı bu hipertiroidiyi düşündürür.
- Amiodarona bağlı tirotoksikozda sT3 normal veya artmış olabilir.
- İleri derece iyot eksikliğinde sT4 düşük, sT3 yüksek, TSH normalsaptanabilir (35).

Anti-TPO: Serum anti-TPO llmesi Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid hastalıklarının (OİTH) tanısında kullanılmaktadır(35).

TG ve Anti-TG: Tg, RAI alımı sonrasında yineleyen hastalığın tespit edilmesinde, DTK'de tiroidektomi uygulanmışsa, Tirotoksikozis faktisyanın diğer tirotoksikozlardan (rneğin sessiz tiroidit) ayrırcı tanısında kullanılmaktadır(35).

Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG): TBG düzeyi değişiklikleri total hormon düzeylerini etkilerken serbest tiroid hormonlarının düzeyi etkilenmez(31).

TSH Reseptör Antikoru (TRAb): TRAb içinde bloke edici ve uyarıcı antikolar mevcuttur. Graves hastalığının tanısı genellikle klinik ve sonografik bulgularla konulur. Bu sebeple Graves hastalığında rutin istenmesi gerekmez ama bazen tanı koymak zorlaşırsa pozitif bulunması Graves tanısını desteklediği için bu antikolara

başvurulabilir. Graves hastalığı olan anne gebe kaldığında, plasentadan TRab geçişi nedeniyle, fetusta ve yenidoğanda tirotoksikoz görülebilir(35).

TSH Reseptör Antikorlarının kullanılabilirdiği durumlar:

1. Pretibial miksödem ayırıcı tanısı
- 2.Ötiroid Graves hastalığı, tek taraflı egzofalmi ayırıcı tanısı
- 3.Neonatal tirotoksikoz riski bakımından annede Graves hastalığı varlığında
- 4.Tirotoksikoz tanısında klinik ve USG yeterli olmuyorsa
- 5.Antiroid tedavi tamamlanınca Graves hastalığının remisyonuna karar vermede
- 6.Antiroid tedavi kesileceği zaman(35).

Radyoaktif iyot uptake (RAIU): RAIU hipertiroidide artar, hipotiroidide azalır. En önemli kullanım endikasyonu tirotoksikozların ayırıcı tanısıdır (20, 31).

Tiroid sintigrafisi: Tc perteknetat ile yapılabilir. Tiroid bezinin fonksiyonel ve non-fonksiyonel alanların belirlenmesinde kullanılır. Bu nedenle hipertiroidinin ayırıcı tanısında kullanılır; özellikle tiroid nodüllerinin fonksiyonel durumunun belirlenmesinde yararlıdır(20, 31).

Tiroid ultrasonografisi (USG):Tiroidnodülü veyaşüphesiolanbütünhastalaramutlaka yapılmalıdır. USG nodül parankimi, boyutu, lokalizasyonu, yapısı, ekojenitesi, kenar düzeni, halo özelliği, kanlanması, kalsifikasyonları ve gerekirse servikal lenf nodları hakkında bilgi verir (35).

Magnetik rezonans görüntüleme (MRG): Tiroid ve çevresindeki dokuların net olarak görüntülenmesini sağladığı için özellikle retrosternal guatr, büyük guatlarda trakea basısı, tiroid kanserlerinin lokal ya da mediastinal yayılımlarının belirlenmesinde kullanılır (20).

Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB): Tiroid nodülünün iyi huylu ya da kötü huylu ayırıcı tanısında en uygun ucuz ve güvenilir yöntemdir (35).

Tiroid disfonksiyonuile hemoglobin (Hg), hematokrit (HCT), MCV, ortalama korpüsküler hemoglobin (MCH), beyaz kan hücresi (WBC) sayımı ve trombosit sayısı

gibi diğ er hematolojik parametreler ilişkilidir (36). Tiroid hormonu erişkinlerde hemoglobin sentezinde ve fetüste hemoglobinin olgunlaşmasında rol alır (37, 38). Hipotiroidizm hematopoetik süreci etkileyerek oksijen sürecini yavaşlatarak anemiye neden olur (39). Hipotiroidizm, bir yandan belirli anemi türlerine veya diğ er yandan olgunlaşmamış eritroid progenitörlerinin hiperproliferasyonuna neden olabilir ve anemi genellikle orta şiddette makrositik hipokromik anemidir (40). Aksine, hipertiroidili hastalarda anemi sık görülmezken, eritrositoz oldukça yaygındır (41, 42). Yapılan ç alışmalar hipertiroidizm ve hipotiroidizmin lökositopeni, nötropeni ve trombositopeni için artmış risklerle ilişkilili olduğu ileri sürmüştür (36, 43-45). Artmış nötrofil sayısı devam eden inflamasyonu gösterirken, azalmış lenfosit sayısı inflamasyonla giden hastalıklarda kötü prognozu göstermektedir. Ananzas ve ark.(46) 2004 yılında yaptığı ç alışmada nötrofil, lenfosit ve platelet ölçümü ile oluşturulan parametrelerin inflamasyonla giden hastalıklarda önemi vurgulanmıştır. Hipotiroidi hastalarında hafif azalmış toplam lökosit sayısı, nötropeni ve trombositopeni gözlenmiştir (47). Hipertiroidi hastalarında nötrofillerin sayısında sadece göreceli bir azalma ve eozinofil ve mononükleer hücrelerin (MNC'ler) sayısında göreceli bir artış ile normal veya hafif azalmış toplam lökosit sayıları bulunmuştur. Bununla birlikte, hipertiroidizmdeki tüm miyeloid hücre dizilerinin hiperplazisi ve hipotiroidizmdeki hipoplazisi Axelrod tarafından bildirilmiştir (48). Hasta ötiroid durumuna geldiğinde ise tüm hematolojik parametrelerin normale döndüğu bildirilmiştir (49, 50). MPV ortalama trombosit boyutunu gösterir ve trombosit üretim hızını ve stimülasyonunu yansıtır (51). Tiroid hormonlarının plateletler üzerindeki etkisi bilinmektedir. Tiroid hormonlarındaki düzensizlik primer ve sekonder hemostaz üzerinden etkileriyle hemoraji veya tromboza yol açabilir (52, 53). Panzer S. ve ark. (45) hipertiroidizmde daha düşük trombosit sayısı ve artmış MPV gibi trombosit değ işkilkleri bildirdiler. Lippi ve ark. (54) MPV ve serum TSH değ erleri arasında anlamlı, pozitif ve bağımsız bir ilişki olduğunu gösterdi. Aynı zamanda hematolojik parametrelerden MPV ve PDW'nin subklinik hipotiroidizmde arttığı, tiroid malignitelerinde belirleyici olabileceği, trombotik süreçlerle ilgisi olduğu ç alışmalarda gösterilmiştir (50, 52). 2010 yılından bu yana çeşitli hastalıklarda inflamasyon belirteci ve klinik prognozu ön görmede çeşitli hematolojik parametreler ve oranlar kullanılmıştır ki bunlardan biri de NLR'dır (55). NLR ve PLR, sistemik enflamatuvar tepkinin bilinen belirteçleridir. Tiroid hastalıklarında MPV, NLR ve PLR'nin klinik önemini inceleyen birkaç ç alışmanın sonuçları tartışmalıdır (56, 57). Kutlutürk ve ark. (58) papiller tiroid

karsinomlu (PTC) hastalarda subklinik hipertiroidi fazında MPV düzeylerinin anlamlı olarak arttığını ve artmış MPV değerlerinin artmış kardiyovasküler komplikasyon riskine katkıda bulunduğunu göstermiştir ve PTC'nin tüm aşamalarında trombosit sayısı, NLR ve PLR'de önemli bir fark gözlenmemiştir (58). Subklinik hipotirodi endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir ve aterosklerozun erken dönemlerinde endotel disfonksiyonu mevcut olup NLR iskemik kalp hastalıklarında mortalitede bağımsız bir belirleyici olarak gösterilmiştir (59). Hashimoto tiroiditinin endotel disfonksiyonu ve dolayısıyla ateroskleroz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (60). RDW eritrosit anizositozunu ölçen bir parametredir ve yapılan birçok çalışma, RDW'nin miyokard infarktüsü, romatoid artirit, inflamatuvar barsak hastalıkları, kalp yetmezliği ve pnömoni gibi hastalıklarda aşikar ve subklinik inflamasyonla ilişkisini göstermiştir (61-66). Tiroid disfonksiyonlu hastalarda artmış RDW prevalansını açıklamak için kesin mekanizmalar olmasada anormal tiroid hormon düzeylerinin dolaşımdaki kırmızı kan hücrelerinin boyut değişkenliğini önemli ölçüde etkileyebileceğini düşündürmektedir(67). RDW birçok çalışmada inflamasyon belirleyiciliği yönünden değerlendirilmiştir (68). Bremner ve ark.'nın (69) yaptığı çalışmada RDW'nin TSH ile korele olduğu gösterilmişken sT₄ ile negatif korelasyonu gösterilmiştir (69).

2.6. TİROİDİTLER

Tiroiditler, tiroid bezinin inflamasyonu ve karakteristik olarak folikül hücrelerinin hasarlanmasıyla giden hastalıklardır. Tiroiditler 6 gruba ayrılır (33).

- a) Akut tiroidit,
- b) Subakut granümatöz tiroidit (De Quervain tiroiditi),
- c) Sessiz (ağrısız, postpartum),
- d) Kronik (Hashimoto),
- e) Riedel tiroiditi (IgG4 aracılıklı)
- f) Diğer tiroiditler.

Akut İnfeksiyöz (Süpüratif) Tiroidit:

Akut veya kronik, süpuratif, nonsüpüratif veya septik tiroidit olarak da isimlendirilebilmektedir(35). Normalde tiroid dokusu infeksiyonlara karşı dirençlidir. Bunun sebebi yoğun iyot bulundurmasıdır. Ayrıca kanlanmasının iyi olması ve lenfatik drenajın iyi olması ve kapsülünün olmasında diğer sebeplerdir. Ama immun yetersizlik, tümör metastazı veya çevre dokulardaki apse ve fistül gibi nedenlerle akut süpuratif tiroidit meydana gelebilir. Viral etiyoloji dışında kalan enfeksiyöz ajanlarla oluşur en sık sebep gram pozitif mikroorganizmalardır(70).Ateş, lokalize şişlik, ağrı yutma ve konuşma güçlüğü saptanır. Tiroid otoantikörleri negatiftir ve klinik olarak ötiroidi beklenir ancak apse oluşturduğunda ciddi bir enfeksiyondur. Drenaj ve antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır(70).

Sessiz (ağrısız, postpartum) tiroidit:

Kronik otoimmün tiroiditin farklı bir formu olduğu düşünülebilir. Kendi kendisini sınırlayabilir. T-hücre kökenlidir ve otoimmün bir hastalıktır. Tiroid dokusunda destrüktif etki yapar. Genellikle, TFT 3 fazda görülür; birinci fazda, tiroid follikülleri hasarlanır ve bu foliküllerde depo halde bulunan tiroid hormonları dolaşıma salınır ve hastada tirotoksik dönem oluşur. İkinci fazda, bu foliküllerdeki tiroid hormonları tükenir ve harap olmuş tiroisitler gereken tiroid hormonunu sentezleyemez ve kısa süreli ötiroidizm görülür. Üçüncü fazda hipotiroid faz meydana gelir. Hastalığın seyrinde genellikle 3-6 ay içerisinde ötiroidizm yeniden sağlanır(35).

Hafif-orta derecede tirotoksikoz olduğu için sıklıkla hiç farkedilmeden atlatılır, hafif çarpıntı, terleme, huzursuzluk görülebilir. Kendisini sınırlayabilen bir hastalıktır. Bu nedenle tedavi gerekmeden takip edilmelidir(71).

Postpartum tiroidit: Doğum veya abortus sonrasındaki bir yıl içinde görülen otoimmün sessiz tiroidit formudur. Geçici hipertiroid döneminin doğumu takiben 2-6 aylık sürede, geçici hipotiroid dönemini 3-12. aylar arasındaki sürede geçirir ve bu dönemin sonunda hastalar iyileşir. Genetik faktörlerle (HLA-DR3, DR4, DR5) ilişkili olduğu gösterilmiştir(33). PPT riskini artıran durumlar; PPT öyküsü, tip1 diabetes mellitus ve gebelikte anti-TPO pozitifliğidir(35).Laboratuvar olarak bakılacak ilk tetkik TSH'dır(72). Tedavide hastalardaki hipertiroid semptomları mevcutsa β -bloker tedavi önerilmektedir(73).

Kronik (Hashimoto) tiroiditi: Kronik lenfositik tiroidit veya otoimmün tiroidit olarak da adlandırılabilir. Hashimoto tiroiditi(HT) hipotiroidinin en sık sebebidir.

Karakteristik özelliği tiroid bezinde lenfosit ve plazma hücrelerinin diffüz infiltrasyonudur. Lenfoid foliküller hücre membranında hasara yol açar. Böylece tiroid parankiminde hormon üretimi bozulacak kadar hasar meydana gelmektedir(74). Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir. En sık 30-50 yaş grubunda görülebilir. Hastaların birinci derece akrabalarının yarısında tiroid otoantikörleri saptanmaktadır(75, 76).Klinikte tiroid bezinde progresif diffüz büyüme olur. Tiroid bezi orta sertlikte ve lastik kıvamındadır. Ağrı ve hassasiyet yoktur. Hastaların %95'inde Anti-TPO, %80'inde Anti-Tg pozitifdir. Klinikte tiroid yetmezliği ilerledikçe TSH yükselmesini serum T4, sonra serum T3 düzeylerinde azalma takip eder ve RAIU azalır (23, 77).Hasta ötiroid ise tedavi gerekli değildir.LT4 ile replasman tedavisi subklinik hipotiroidiveya aşikâr hipotiroidi gelişen hastalarda yapılmalıdır. Tiroid bezinde büyümenin ayırıcı tanısında lenfoma düşündürmelidir(35).

Riedel tiroiditi (IgG4 aracılıklı): Riedel struma, fibröz tiroidit ve invaziv tiroidit olarak da adlandırılmaktadır. Otoimmunité ile ilişkilidir ve IgG4 ilişkili hastalıklar arasında yer almaktadır. Lenfoplazmositik doku infiltrasyonu, tıkaçıcı flebit, serumda artmış IgG4 düzeyi ve taş kıvamında sert tiroid kitlesi saptanmaktadır. Tiroid bezindeki sertlik nedeni anaplastik tiroid karsinomu ile karışır (70). Hastalarda yutkunma zorluğu, ses kısıklığı ve boyun ve göğüste baskı semptomları mevcuttur. Laboratuvar ötiroid bazen hipotiroiddir ve anti-TPO negatif veya hafif titrede pozitif olabilir. Tiroid bezi sert olduğu için tanıda kalın iğne veya açık biyopsi kullanılmalıdır(35).

Tedavide tiroid hormonu replasmanı sadece hipotiroidizmde düzelmeye sağlarken esas hastalık sürecine etkisi yoktur. Tedavide en sık kullanılan ve düzelmeye sağlayan ilaçlar KS ve tamoksifendir. Hasta mutlaka sigara içmeyi bırakmalıdır(71).

Radyasyon tiroiditi: Klinik olarak Gravesli hastalar RAI tedavisi sonrası 5. - 10. günlerde boyunda ağrı ve hassasiyetle başvurabilirler. Genellikle tedavi gerekmez, birkaç gün ila bir hafta içinde kendiliğinden düzeler(35).

Travmaya Bağlı Tiroidit: Etyolojide sert tiroid palpasyonu, tiroid biyopsisi veya boyun cerrahisi (özellikle paratiroid cerrahisi) ya da travma yer almaktadır. Boyun ağrısı hassasiyet ve tirotoksikoz olabilir, kendiliğinden geçer(78, 79).

İlaça bağılı tiroiditler: IL-2, lityum, amiodaron,IF- α veya Tirozin Kinaz İnhibitörleri gibi tedavilerin sebep olduğu ağrısız tiroidit tablosudur(35).

2.7. SUBAKUT TİROİDİTE AYRINTILI BAKIŞ

Tanım ve İnsidans

Hastalık, 1904 yılında Fritz De Quervain tarafından ilk kez tanımlanmıştır. Tiroid bezi incelendiğinde dev hücreler ile granülomlar saptanmıştır(35). Subakut granümatöz tiroidit, aynı zamanda De Quervain tiroiditi olarakta isimlendirilmektedir. Ağrılı tiroid bezinin en sık görülen sebebidir. Etiyolojisinde genellikle kabakulak, influenza virüsü, coxackie virüs, Epstein-Barr virüs, adenovirüs ve HIV gibi viral ajanlar yer almaktadır. Çok nadiren de olsa bakteriyel etiyolojik ajanlar (tüberküloz, aktinomikoz ve nokardiyozis gibi) da görülebilmektedir. Kadınlarda erkeklere kıyasla 3 ila 5 kat daha fazla rastlanmaktadır. En sık görülme yaşı 30-50 yaş aralığıdır, özellikleyaz ve sonbahar mevsimlerinde daha sık ortaya çıkmaktadır (35, 80).Kendini sınırlayabilen bir hastalıktır. Çoğu hastada HLA-B35 pozitifliği saptanır ve bu pozitifliğin hastalık riskini artırdığı düşünülmektedir. IF- α , IL-2 ve TNF- α gibi sitokinler hastalığı başlatabilir. Etiyopatogenezi tam aydınlatılmamıştır ama viral enfeksiyonların tiroid yüzey antijenlerini değiştirdiği ve bu duruma karşılıklı inflamasyon olarak düşünülmektedir, insidansı 4.9/100.000 civarındadır(35).

Patofizyoloji

Birçok hastada tiroidit başlangıcından önce(genellikle iki ilesekiz hafta önce) viral bir üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü veya postviral bir enflamatuvar süreç öyküsü vardır(81). Otoimmunité ile ilişkisi görülmemektedir, ancak birçok etnik grupta insan lökosit antijeni (HLA) -B35 ile güçlü bir ilişki saptanmıştır. Birleştirici hipotez, doku hasarının sebebi makrofajlardaki HLA-B35 moleküllerine bağlanan bir antijen sağlayan subklinik viral enfeksiyon olabilir. Elde edilen bu antijen-HLA-B35 kompleksi daha sonra sitotoksik T lenfositlerini aktive eder ve tiroid foliküler

hücrelerde hasar oluşturur. Bağışıklık reaksiyonu kendi kendine devam etmez, bu nedenle süreç sınırlıdır(81).

Patofizyolojide esas durum folliküler epitelin apoptozise uğrayarak follikül bütünlüğünün bozulmasıdır. Bu süreçte sırayla şu olaylar gerçekleşir:

1.Foliküllerin yıkımı sonucunda dolaşıma Tg,T4 ve iyodize tiroglobulin fragmanları salınır. Böylece Tg ve serum sT4 seviyelerinde yükselme olur ve laboratuvarında öncelikle tirotoksikoz olarak görülür.

2.sT4 ün artmasıyla TSH seviyesi düşer ve tiroid bezinden hormon salgılanması durur. Bu aşamada tiroid bezinde radyoaktif iyot tutulum(RAIU) azalmaktadır. Bu durumda bir süre sonra depo halindeki hormonlar tükenir yani serum T4 düzeyi düşer ve dolayısıyla T3 düşebilir bu da tekrar TSH düzeyini artırır.

3.Destruksiyonun durması ve artan TSH ileboşalan hormon depoları yerine konulur ve serum T4, T3,TSH düzeyi normal sınırlara gelir ve ötiroidizm olur. RAIU bir süre için normalin üzerinde veya normal olabilir.

Değişken olmakla beraber ortalama bütün fazların süresi 1 ay civarındadır ve tedaviye başlamakla etkilenebilir. Hastalığın toplam süresi yaklaşık 2-3 ay olarak düşünülebilir(35).

Klinik

Subakut tiroiditli 94 hastadan yapılan bir çalışma analizinde başvuru semptomu yüzde 96'da ağrıydı(82). Başlangıç hızlı yada yavaş olabilir ve öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu olabilir. Ağrı tiroid bölgesi ile sınırlı olabildiği gibi üst boyun, çene, boğaz, üst göğüs veya kulaklara yayılmış olabilir. Ağrı öksürmekle veya kafayı çevirmekle artabilir. Ağrı nedenli bazı hastalar önce bir kulak burun boğaz uzmanına başvurabilir. Ağrı haricinde ateş, halsizlik, anoreksiya ve kas ağrısı da sık görülür (79).

Tiroid bezi tipik olarak hafif veya orta derecede asimetric olarak büyür. Bazı durumlarda, ağrı o kadar şiddetlidir ki hasta boynun palpasyonuna müsaade etmez. Ağrı, hassasiyet ve genişleme çoğu hastada bilateraldir ama bazen tek taraflı olabilir veya bir tarafta başlayıp diğer yana günler veya haftalar sonra yayılabilir (83).

Ağrı ile birlikte ya da ağrının başlamasından bir süre sonra kişide uykusuzluk, sinirlilik, sıcağa tahammülsüzlük, terleme, taşikardi, nabız basıncında artma gibi tirotoksikozla ilişkili semptomlar görülür (84, 85).

Hastalık çoğunlukla bir kaç ay içerisinde sekelsiz iyileşir. Daha çok ilk yıl içinde olmakla beraber olguların % 11-47'sinde nüks görüldüğü bildirilmektedir(86, 87). Hastaların %5-15'inde kalıcı hipotiroidi olur(85, 88).

Laboratuvar ve Görüntüleme

Hastalığın klinik seyri sırasıyla tirotoksikoz-ötiroidi-hipotiroidi-ötiroidi şeklinde görülmektedir(35).Eritrosit sedimentasyon hızı genellikle 50 mm / saatten yüksektir ve 100 mm / saatin bile üzerine çıkabilir. CRP de yükselebilir (84).

Diğer laboratuvar bulguları yüksek serum tiroglobulin konsantrasyonlarıdır. Karaciğer fonksiyon testleri hipertiroidi evresinde yükselir ve hastalık ilerledikçe sonraki bir iki ay içinde tipik olarak normale düşer(89). SAT'ın tirotoksik evresinde RAIU azalmıştır. Tipik olarak %1-3'ten düşüktür. Tanı için genellikle sintigrafiye gerek yoktur(35).Ultrasonografide tiroid, boyutuna bakılmaksızın yaygın veya fokal olarak hipoekojeniktir (90, 91).

Tedavi

Hafif vakalar, NSAİİ'ler ve istirahat ile kontrol altına alınabilir olsada çoğu vaka eğer hastanın kortikosteroid (KS) kullanmasında majör bir sakınca yoksa tedaviye yanıt dramatik olduğundan yeterli bir süre düşük doz KS tedavisi almalıdır. KS'nin kısa süreli(1-2 ay) kullanımında olası yan etkileri ihmal edilebilecek düzeyde düşüktür(35).

Yaklaşımlardan biri; NSAİ (örneğin; ibuprofen 1.200-3.200 mg/gün) bölünmüş dozlarda başlanıp klinik yanıt görülmezse oral prednizolon/metilprednizolon (0,5 mg/kg/gün) tedavisine geçilmesidir(35). Bu tedaviler semptomatik durumu düzeltmekle birlikte hastalığın seyrini değiştirmez (92).

KS tedavisi ağrıyı kontrol altına alacak en düşük dozda verilmelidir ve 1-2 ay içerisinde azaltılarak kesilmelidir. Protokol aşağıdaki gibidir:

1. tam doz (32-40 mg) prednizolon ilk bir hafta 10 gün süresince verildikten sonra, hastanın sedimentasyon ve CRP düzeylerinin düştüğü görülmelidir ve doz 3 günde bir 4 mg azaltılmaya başlanmalıdır.

2. Kortikosteroid dozunun hızlı azaltılması nüksü artırabileceği için dikkatli olunmalıdır.
3. KS günde 4 mg a kadar azaltıldığında, bu dozdan on gün daha kullanılarak KS tedavisi kesmeli ve 10-30 gün geçtikten sonra TFT, sedimentasyon ve CRP ile tekrar değerlendirilmelidir. Bu dönemde hastada gerçek nodül olup olmadığını değerlendirmek için tiroid US uygulanabilir ve varsa KS kesildikten sonra TİİAB yapılır.
4. Kortikosteroid dozu azaltılırken ağrı şiddetinde artma olursa doz bir önceki değerine yükseltilmeli ve bu dozda en az iki hafta daha devam edilerek tekrar azaltılması denenmelidir.
5. Hastaların %20'ye yakını KS kesildikten sonra tiroid ağrısında tekrar arttığını belirtir ise hasta tekrar muayene edilmeli ve sedimentasyon, CRP USG ile tekrar değerlendirilmelidir. Eğer gerçekten nüks varsa KS'ye tekrar başlanabilir. Hasta sık nüksler yaşamışsa anksiyeteye bağlı boyunda ağrı, yumru vs. gibi bulgular tanımlayarak hekimini yanıtabilir.
6. Nüks sonrası KS tedavide daha düşük dozlarda tekrar başlamalı ve düşük dozlara düşüldüğünde (4 mg/gün) tedavinin 20 ila 30 güne kadar uzatılması önerilmektedir.
7. Tedaviye rağmen sık nüks yaşayan hastalar için nadiren total tiroidektomi gerekebilir.
8. Hasta istirahat etmelidir(35).

Hipertiroidi belirtileri olsa bile çarpıntı, titreme veya anksiyete gibi rahatsız edici semptomları yoksa tedavisi genellikle gerekmez. Bu semptomlar varsa propranolol 40-120 mg/gün veya anetolol 25-50 mg/gün gibi beta blokör ilaçlar verilebilir. Antitiroid ilaçlar verilmez çünkü tirotoksikozun sebebi yapım fazlalığı değildir(92).SAT'de ATİ veya RAI tedavide kullanılmaz. Hipotiroidi kısa sürer ve hafiftir bu nedenle çoğuzaman tedavi gerekmez, ancak hastada ciddi semptom varsa ve TSH değeri 10 mU/L'nin üzerinde ise bu hastalara 6-8 hafta (TSH normal aralıkta tutulacak şekilde) 50-100 µg dozda LT4 tedavisi verilebilir. LT4 tedavisi kısa süreli kullanılmamalı ve tedavinin kesilmesinden dört hafta sonra TFT, kalıcı hipotiroidi gelişip gelişmediğini değerlendirmek için bakılmalıdır(35).

3.MATERYAL VE METOD

3.1.HASTA SEÇİMİ

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji kliniğinde Şubat 2018 -2020 tarihleri arasında subakut tiroidit ile başvuran 35 hasta prospektif olarak başvuru tarihinden itibaren 1 yıl takip edildi. Bu çalışmaya subakut tiroidit tanısı konulan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 20 yaş üzeri hastalar dahil edildi. Tiroid hastalığı için ilaç kullanan, tiroid operasyonu öyküsü olan, trombosit sayısı ve fonksiyonunu etkileyebilecek hematolojik bir hastalığı olan (Hemofili, Bernard Solier vs), hipofiz yetmezliği, inflamatuvar barsak hastalığı olan, aspirin, steroid gibi hemostatik parametreleri etkileyen ilaç kullanan hastalar, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği olan hastalar çalışmaya alınmadı. Bu çalışma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan kurulundan onay alınmıştır (Proje Numarası: 18-KAEK-006 Onay tarihi: 09.01.2018)

3.2.BİYOKİMYASAL TETKİKLER VE DİĞER ÖLÇÜMLER

Hastalığın her evresinde (2 ayda bir) rutin olarak yapılması gereken TSH, serbest T4, hemogram, rutin biyokimya, sedimentasyon, CRP düzeyleri kaydedildi. Subakut tiroiditin her 4 evresinde trombosit sayısı, MPV, nötrofil lenfosit oranı gibi parametreler karşılaştırıldı.

Subakut tiroidit tanısı anamnez, klinik ve laboratuvar/görüntüleme bulguları ile konuldu. Bu hastaların dosyaları; tanı yaşı, cinsiyet, şikayetleri, ek hastalıkların varlığı, tanı anındaki ve kontrollerdeki serum serbest T4 (sT4), TSH, sedimentasyon, CRP, hemogram, ALT, ASTaısından prospektif olarak incelendi.

Hastanemizde, hemogram flowsitometri yöntemi ile, ALT ve AST spektrofotometrik yöntem ile, sedimentasyon optik yöntem ile, CRP nefelometrik yöntem ile çalışılmıştır. sT4, TSH düzeyleri Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) yöntemi ile ölçülmüştür.

Hasta kanları 09:00-12:00 saatleri arasında, aç karna alındı.

3.3 İSTATİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel analizler için, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Version 22,0, Chicago, IL,USA) programı kullanıldı.Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesi içinde Linear regression model kullanıldı. P değeri 0.05 den küçük olan değerler anlamlı kabul edildi.

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma şeklinde; kategorik değişkenlere ilişkin veriler ise n (%) şeklinde verilmektedir. Nicel değişkenlerin gruplar arasındaki ortalamalarını karşılaştırırken İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik testinden yararlanılmaktadır. Tekrarlı nicel değişkenlerin ortalamalarını karşılaştırırken Tekrarlı ölçümlerde varyans analizinden ya da Friedman testinden yararlanılmaktadır. Nitel değişkenler arasındaki ilişki olup olmadığını değerlendirmek için çapraz tablolardan ve ki-kare testlerinden yararlanılmaktadır. Çalışmada p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanılmıştır (SPSS 22.0 Chicago, IL, USA).

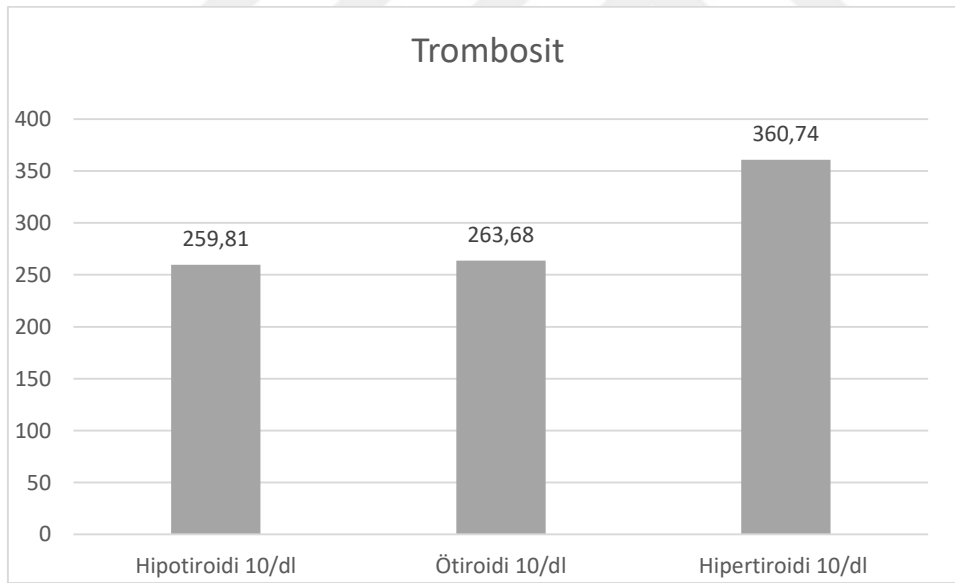
4. BULGULAR

Çalışmaya 28'i kadın, 7'si erkek olmak üzere toplam 35 subakut tiroiditli hasta dahil edildi. Subakut tiroiditli hastaların yaş ortalaması $46,2\pm 11,84$ yıl olarak bulundu. Her iki grup arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Subakut tiroiditli kadın hastalarda yaş ortalaması $40,4\pm 13,07$ yıl, erkek hastalarda yaş ortalaması $45,82\pm 13,5$ yıl idi.

Hastaların ortalama TSH değerleri hipotiroidi, ötiroidi, hipertiroidi evrelerinde sırayla $6,6(2,99-11,5)\mu\text{IU/ml}$, $2,64(1,83-4,49)\mu\text{IU/ml}$, $0,01(0,01-0,01)\mu\text{IU/ml}$ olarak tespit edildi.

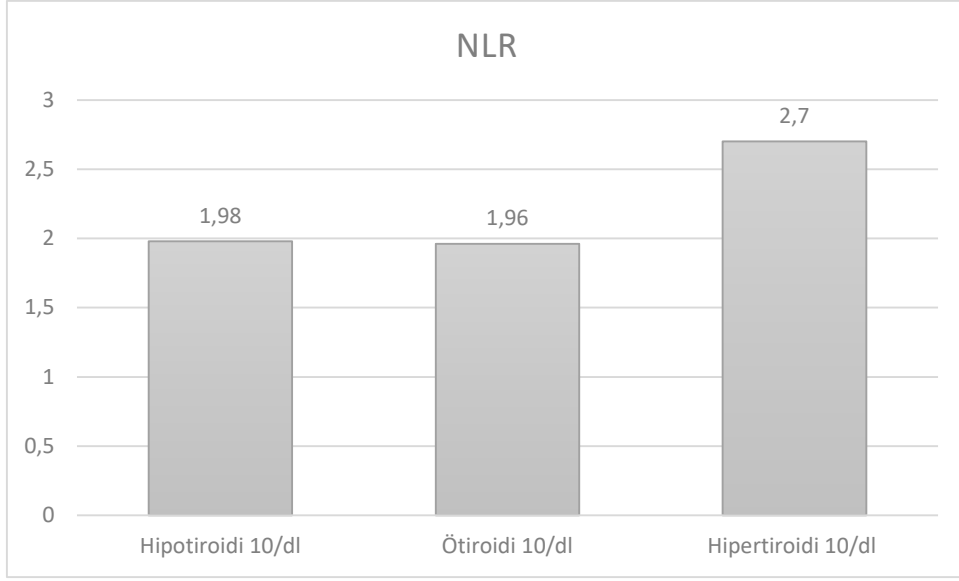
Hastaların MPV, AST, glukoz, kalsiyum, lenfosit değerleri; ötiroid, hipotiroidi ve hipertiroidi evrelerinde benzer şekilde saptandı istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0,05$).

Hipotiroidi ve ötiroidi lökosit değerleri ($7,35\pm 2,66/\text{mm}^3$, $6,99\pm 1,99/\text{mm}^3$), hipertiroidi lökosit değerinden ($8,63\pm 2,48/\text{mm}^3$) anlamlı oranda düşük saptandı ($p<0,001$). Aynı şekilde hipotiroidi ve ötiroidi nötrofil değerleri ($4,25\pm 2,18/\text{mm}^3$, $3,94\pm 1,77/\text{mm}^3$), hipertiroidi nötrofil değerinden ($5,53\pm 2,06/\text{mm}^3$) anlamlı oranda düşük saptandı ($p<0,001$).



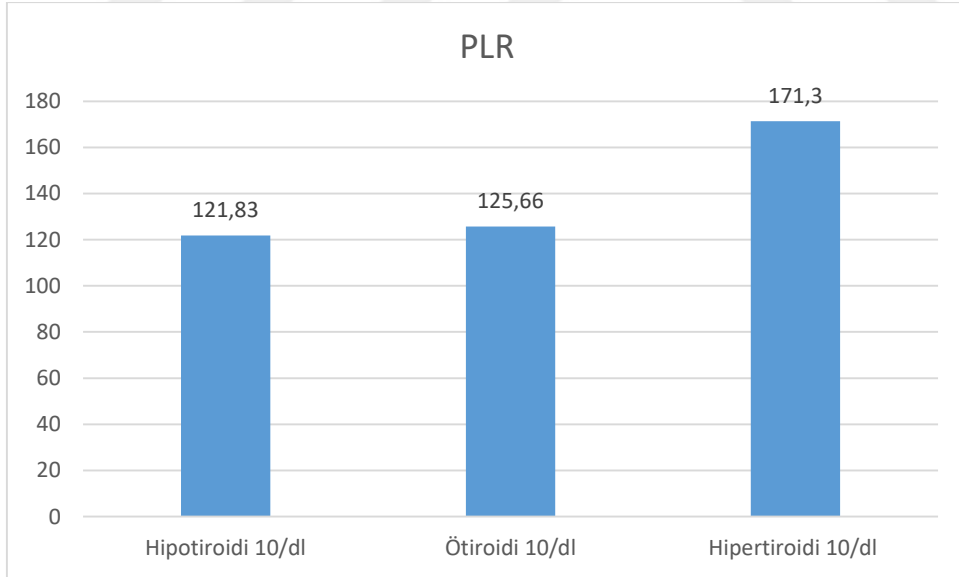
Şekil 1. SAT hastalarında hipotiroidi, ötiroidi, hipertiroidievrelerindeki trombosit değerleri

Hipertiroidi evresi trombosit değerleri ($360,74\pm 96,98/\text{L}$), hipotiroidi ($259,81\pm 67,11/\text{L}$) ve ötiroidi ($263,68\pm 76,62/\text{L}$) evrelerdeki trombosit değerlerine kıyasla anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0,001$). (Şekil 1)



Şekil 2.SAT hastalarında hipotiroidi, ötiroidi, hipertiroidi evrelerindeki N/L değerleri

Hipertiroidi evresindeki N/L oranı ($2,70 \pm 1,31$) değerleri ile hipotiroidi ($1,98 \pm 1,02$) ve ötiroidi ($1,96 \pm 1,64$) evrelerdeki N/L oranlarına göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p < 0,001$). (Şekil 2)



Şekil 3.SAT hastalarında hipotiroidi, ötiroidi, hipertiroidi evrelerindeki P/L değerleri

Hipotiroidi evredeki P/L değerleri ($121,83 \pm 44,43$) ve ötiroidi evredeki P/L değerleri ($125,66 \pm 62,99$), hipertiroidi evredeki P/L değerlerine ($171,30 \pm 47,13$) kıyasla anlamlı ölçüde düşük bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 3).

	HİPOTİROİDİ	ÖTİROİDİ	HİPERTİROİDİ	p
TSH (0,27-5,6 µIU/mL)	6,6[2,99-11,5]	2,64[1,83-4,49]	0,01[0,01-0,01]	<0,001
Serbest T4 (0,93-1,7 ng/dL)	0,83±0,2	1,15±0,16	2,82±1,55	<0,001
ALT (7-35 U/L)	19,10±12,06	21,07±17,59	31,67±28,35	0,019
AST (10-38 U/L)	18,75±5,01	18,55±7,49	22,47±11,55	0,242
Glukoz (70-110 mg/dl)	102,37±18,58	115,63±43,8	116,62±34,92	0,159
Kalsiyum (8,4-10,5 mg/dl)	9,57±0,42	9,51±1,32	9,56±0,43	0,663
Lökosit (4-10,5 /mm ³)	7,35±2,66	6,99±1,99	8,63±2,48	<0,001
Nötrofil (2,1-8,89/mm ³)	4,25±2,18	3,94±1,77	5,53±2,06	<0,001
Lenfosit (1,26-3,31 /mm ³)	2,33[1,8-2,75]	2,21[1,8-2,74]	2,2[1,71-2,73]	0,109
Hemoglobin(11,9-14,6gr/dl)	12,88±1,49	13,16±1,69	12,10±1,32	<0,001
HCT (35-45 %)	38,32±3,82	39,06±4,71	36,38±3,55	0,002
MCV (82,9-98 fl)	82,32±6,17	83,92±6,44	81,76±5,27	0,025
Trombosit (173-390 109/L)	259,81±67,1	263,68±76,62	360,74±96,98	<0,001
MPV (9,1-11,9 fL)	9,28±1,44	9,19±1,33	9,28±1,36	0,951
PCT (0,18-0,39 %)	0,23±0,07	0,23±0,06	0,32±0,09	<0,001
NLR	1,98±1,02	1,96±1,64	2,70±1,31	0,001
PLR	121,83±44,43	125,66±62,99	171,30±47,13	<0,001
Sedim (8-15 mm/saat)	22,08±19,55	20,78±21,95	72,08±29,33	<0,001

Şekil 4. SAT hastalarında hipotirodi, ötiroidi, hipertirodi evrelerindeki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi yada Friedman testi kullanıldı. Veri ortalama, standart sapma ya da Ortanca[Ç1-Ç3] şeklinde sunulmaktadır.)

Lökosit, nötrofil, hemoglobin, HCT, MCV, MPV, trombosit, PCT, N/L, P/L, hipertirodi evresinde anlamlı olarak yüksek bulundu. (Şekil 4)

Hipotirodi evresindeki PCT değerleri (% 0,23±0,07) ile ötiroidi evresindeki PCT değerleri (%0,23±0,06) ile benzerdi. Ama hipertirodi evresindeki PCT değerleri (% 0,32±0,09) bu iki evreye göre önemli ölçüde daha yüksekti (p<0,001).

5.TARTIŞMA

Ortalama trombosit hacmi (MPV), dolaşımdaki trombositlerin ortalama hacmidir ve inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinen trombosit aktivasyonunun bir belirteçidir (93).Arpaci D. ve ark.(94) Hashimoto Tiroiditinde MPV parametresini kontrol grubu ile kıyaslamış ancak anlamlı fark bulamamıştır. Çarlıoğlu ve ark. (95) Hashimoto hipotiroidisi olan ötiroid hastalardaki MPV oranlarının sağlıklı kişilere göre daha yüksek olduğunu tespit etmiştir. Çalışmamızda hastaların MPV değerleri ötiroid, hipotiroidi ve hipertiroidi evrelerinde ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Literatürdeki çalışmalar ve bizim bulgularımız değerlendirildiğinde MPV değerinin bir inflamasyon belirteci olarak kabul görsede SAT tanılı hastaların takip ve evre tayininde anlamlı olmayacağı düşünülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen hastaların AST, glukoz, kalsiyum, lenfosit değerleri ötiroid, hipotiroidi ve hipertiroidi evrelerinde dökümanite edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Irvine ve ark. (96) periferik kanda lökosit ve nötrofil sayılarını incelendiği bir çalışmada 104 tirotoksik (Graves hastalığı) hasta, benzer yaş ve cinsiyetteki 107 normal denekle karşılaştırılmıştır. Tirotoksik hastalardaki lökosit ve nötrofil sayıları anlamlı oranda düşük saptanmıştır. Çalışmamızda SAT hastalarının herbir evrede lökosit sayıları incelenmiş olup hipertiroidi evresinde, hipotiroidi ve ötiroidi evresine göre lökosit değerinde anlamlı oranda yükseklik olduğu tespit edildi ($p <0,001$). İncelenen hastalıkların ikisi de hipertiroidik olmasına rağmen lökosit parametrelerinde tespit edilen farkın hipertiroidin mekanizası ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Graves hastalığında tiroid bezinin aşırı çalışması sonucu gelişen hipertiroidi hali mevcuttur, ancak SAT hastalarında inflamasyon sonucu hasar gören tiroitlerden serbestlenen hormonlar sonucu gelişen bir hipertiroidi hali bulunur.

Çalışmamızda incelenen SAT tanılı hastalarda hipertiroidi evresinde ölçülen nötrofil değeri, hipotiroidi ve ötiroidi evrelerindeki nötrofil değerlerinden anlamlı oranda yüksek saptanmıştır ($p <0,001$). Otoimmün tiroid hastalıklarına eşlik edebilen pernisiyöz aneminin nötropeni gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (97). Panossi ve ark. (98) Graves Hastalığında anormal granülopoez ve kemik iliği granülosit rezervindeki azalmanın nötropeni gelişme mekanizmasında rol oynadığını göstermişlerdir. Shaw B. ve ark. (99) tiroid hormonlarının, hematopoezin erken evrelerinde pluripotent kök hücrelerin olgunlaşmasını ve

farklılaşmasını doğrudan inhibe eden bir etkiye sahip olabileceğinden şüphelenmişlerdir. Çeşitli çalışmalarda hipertiroidi hastalarında nötrojeni prevalansı %14,1 ile %30 arasında bulunmuştur (10, 100, 101). Aggerwal ve ark. (102) 209 Graves hastalarının %29'unun tanı anında nötrojenik olduğunu bildirmişlerdi. Bu çalışmada ve önceki birkaç küçük ölçekli çalışmada, hastaların tedavi ile ötiroid hale gelmesinden sonra nötrojeninin de düzeldiği gösterilmiştir (96, 100, 103). Mevcut literatürle uyumsuz görünen bu sonucun sebebinin literatürde SAT hastalarında nötrofil sayısının incelendiği çalışmaların sınırlı sayıda olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. SAT hastalığı klinik seyir ve patofizyoloji olarak otoimmün tiroid hastalıklarından farklıdır. İnflamatuar süreçte nötrofil sayısının artması sonrasında hipotiroidi ve ötroidi evrelerinde nötrofil değerlerinin normale dönmesinin SAT için patognomonik olma potansiyeli taşıdığı düşünülmüştür ancak bu konuda daha büyük ölçekli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hipertiroidi evresi trombosit değerleri, hipotiroidi ve ötiroidi evrelerdeki trombosit değerlerine kıyasla anlamlı oranda yüksek bulundu ($p < 0,001$). Tiroid hastalıklarının trombosit üzerine etkisini araştıran çalışmaları incelediğimizde Yaylacı ve ark. (104) tiroid nodüllü hastalarda, nodülün malign olup olmamasının trombosit gibi hematolojik parametreler üzerine etkisi olmadığını bildirmiştir. Ahmed S ve ark. (105) tiroid disfonksiyonunun trombositler dışında tüm kan parametrelerini etkilediği sonucuna varmıştır. Fan Z. ve ark. (106) SAT grubu ile kontrol grubunun kıyaslandığı bir çalışmada; SAT grubunda WBC ve PLT anlamlı olarak daha yüksek ve MPV açıkça daha düşük bulunmuştur. Bu durumun hastalığın erken dönemlerinde monositlerin ve trombositlerin aktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Ancak yapılan bu çalışmada SAT evrelerindeki PLT değerleri kıyaslanmamıştır. SAT evrelerindeki PLT değerlerini karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

SAT patofizyolojisinde nötrofillerin, lenfositlerin, monositlerin ve makrofajların aktif rol oynadığı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada SAT'li hastalarda PLR ve NLR, Graves Hastalığı, Toksik adenom ve kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (107). NLR ve PLR son zamanlarda birçok inflamatuvar, kardiyovasküler ve malign hastalıkta yeni inflamatuvar belirteçler olarak araştırılmıştır (108, 109). Bilge M. ve ark. (110) ötiroid Hashimoto tiroidi hastaları ile yaptığı bir çalışmada NLR ve PLR sağlıklı gruptan anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. NLR'nin progresyon ve mortaliteyi tahmin etmek için kullanılabilirliğini ve bazı hastalıklar için bir hastalık aktivitesi göstergesi olarak kullanılabilirliği yönünde görüşler de vardır (111). Arpacı D. ve ark. (94) Hashimoto tiroidi hastalarında sağlıklı kontrollere göre NLR ve PLR anlamlı olarak daha yüksek bulundu ve tiroid otoantikorları ile korele bulundu. Çin'de yapılan bir çalışmada 1012 sağlıklı kontrol

grubu ile 1599 yeni tanı konmuş tirotoksikozlu hastanın NLR ve PLR değerleri karşılaştırılmıştır. Tirotoksikozlu hastaların 978i Graves, 452si Hashimoto ve 169u SAT hastasından oluşmuştur. NLR ve PLR değerleri SAT hastalarında kontrol grubu, Graves grubu ve Hashimoto grubundan daha yüksek bulunmuştur. NLR değerinin WBC ve ESR ile pozitif kolerasyon gösterdiği tespit edilmiştir. PLR değerinin ise sT4 ve ESR ile pozitif kolerasyon gösterdiği bulunmuştur. Sonuç olarak NLR ve PLR değerlerinin SAT hastalığının otoimmün tirotoksikozlardan ayırımında tanısız değer taşıdıklarını göstermiştir (112). Türkiye'de yapılan çalışmada 75 subakut tiroidit hastası 75 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış ve sadece NLR parametresi açısından incelenmiştir. Bu çalışma sonucunda NLR (3.56 ± 2.64) Subakut tiroidit grubunda kontrol grubuna ($1.41 \pm 0,9$) kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur(113). Dagdeviren ve ark.(114) yaptıkları çalışmada, lenfositik tiroiditte ve papiller tiroid karsinomunda NLR'nin yüksek olduğuna, bu oranın malign ve benign tiroid hastalıkları ayırımında kullanılabilecek bir parametre olarak değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmişlerdir. Yapılan bir çalışmada 86 Graves hastası ve 112 kontrol grubu kıyaslanmış; NLR, Graves'de kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulunmuş (115). Bizim çalışmamızda hipertiroidi evresindeki NLR oranı, hipotirodi ve ötiroidi evrelerdeki NLR oranlarına göre istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p < 0,001$). SAT hastalarının hipertiroidi evresinde tespit edilen NLR yüksekliği, NLR parametresinin inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceğine dair mevcut olan literatürü desteklediği düşünülmüştür. Ancak SAT hastalığı evrelerinde NLR değerini inceleyen çalışma bulunmaması ve mevcut çalışmaların diğer otoimmün tiroiditli hastalar ile sağlıklı kontrol gruplarını karşılaştırıyor olması nedeniyle net değerlendirme yapılamamıştır. Bu sebeple NLR değerinin SAT tanısında kullanılmaya uygun olup olmadığı değerlendirilememiştir. Çalışmamız NLR parametresinin SAT tanılı hastanın evresinin belirlenmesinde yardımcı olabileceği göstermektedir.

Dasgupta ve ark.(116) yaptıkları çalışmada PLR, ötiroid kontrollere kıyasla hem Graves Hastalığı hem de SAT hastalarının tirotoksikoz dönemleri kıyaslandığında anlamlı oranda düşük görüldü ($P < 0,001$). Keskin ve ark.(117) ötiroid Hashimoto tiroidi hastaları ile yaptığı çalışmada NLR ve PLR sağlıklı gruptan anlamlı oranda yüksek bulmuştur. Cengiz H. ve ark.(118). SAT 'lı hastalarda hastalığın akut döneminde NLR ve PLR değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu gösterdi ve NLR ve PLR parametrelerinin hastalığın takibinde faydalı olacağını, hastalığın akut fazındaki inflamatuvar yükü doğru bir şekilde ortaya koyacağını ve yaygın akut faz reaktanları ile korele olacağını belirtti. Calapkulu M. ve ark. (119) sağlıklı kontrol deneklerine kıyasla SAT hastalarında daha yüksek PLR ve NLR değerleri ve daha düşük bir MPV değeri gösterdi. Bizim çalışmamızda hipertiroidi evresindeki PLR, hipotiroidi

ve ötiroidi evredeki PLR değerleri değerlerine göre istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p < 0,001$).

Anemi ve diğer kan anormallikleri, tiroid fonksiyon anormalliklerinde, özellikle hipotiroidizmde yaygındır ve çoğu hasta, tiroid hormon replasmanı ve tiroid fonksiyonunun normalleştirilmesinden sonra düzelir (120, 121).Çalışmamızda hemoglobin değerleri hipertiroidi evresinde hipotiroidi ve ötiroidi evrelerine kıyasla anlamlı oranda yüksek bulundu ($p < 0,001$).



6.SONUÇ

Sonuç olarak SAT hastalarının hastalığın 3 evresindeki NLR, trombosit sayısı parametreleri hipertiroidi evresinde, ötiroidi ve hipotiroidi evrelerindeki değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. Bununla birlikte her üç evrede ölçülen MPV parametresinde anlamlı farklılık saptanmadı. Trombosit sayısı, NLR, MPV gibi parametrelerin SAT tanısı ve takibinde kullanılabilmesi için hasta sayısının daha fazla olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



7.KAYNAKLAR

1. Steuane J, Kauffmann G, A Historical Perspective On Surgery Of The Thyroid AndParathyroid Glands. Otolaryngol. Clin. Am. 2008; 41:1059-1067.
2. Kabalak T, Tiroid El Kitabı. Tiroid bezi anatomisi ve embriyolojisi, Güven Bilimsel 2009;1:1-12
3. Pintar J.E Normal development of the hypothalamic-pituitary-throid axis. Lewis E.Braverman %Robert D. Utiger. The Thyroid. Lippincott 2000;8:6.
4. Goldman, Ausiello, Ünal. Cecil Medicine 23. Baskı (Türkçe) 2011;23 :1698-713.
5. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine 2015;2:1452-54
6. Gray H. Anatomy of the Human Body 2000;20:1985-8
7. Larsen ID, Davies TF, Schlumberger MJ. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. Williams Textbook of Endocrinology 2008;10:299-332.
8. Dorion D, Lemaire D. Thyroid anatomy. e-Medicine Specialities, Clinical Procedures, Anatomy 2008)sayfa ?).
9. Akçakaya A, Koç B, Ferhatoğlu F. TiroidAnatomisi ve Cerrahi Yaklaşım. Ok Meydanı Tıp Dergisi. 2012; 28:1-9.
10. Hilger AW, Thompson SD, Smallman LA, Watkinson JC. Papillary carcinoma arising in a thyroglossal duct cyst: a case report and literature review. The Journal of Laryngology & Otology. 1995; 109(11):1124-7.
11. Livolsi VA. Developmental biology and anatomy of the tyroid, including the aberrant thyroid. In: Savetsky L. Surgical Pathology of the Thyroid. Philadelphia: W B Saunders, 1990: 123-45.
12. Werner and Ingbar's The Thyroid: a fundamental and clinical text.8th ed/edited by Lewis E.Braverman, Robert D.Utiger 2000;52-80,579-586,1044-1048
13. LaFranchi SH, Hanna CE, Kappy MS et al. The thyroid gland and its disorders. Principles and Practice of Pediatric Endocrinology, Charles C. Thomas, Springfield, IL, 2005;343
14. Kaynaroğlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Temel Cerrahi, 2. baskı.: Ed:Sayek İ, Ankara: Güneş Kitabevi 1996: 1523-1530.
15. Fancy T, Gallagher D 3rd, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Otolaryngol Clin North Am. 2010 Apr;43(2):221-7, vii.
16. Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition – Part 16, Section1: Endocrinology. s. 2283.

17. Arıncı, K.E.A. Tiroid Anatomisi, in Anatomi, Güneş Kitabevi: Ankara. 2001; 349-351.
18. Dillmann, W. The Thyroid ve Chronic lymphocytic thyroiditis (Hashimoto Thyroiditis), in Cecil Textbook of Medicine 21st W.B. Saunders Company. 1999;1245.
19. Ross, D.S. Thyroid hormone synthesis and physiology.2012.
20. Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Vakfı. Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi T.K.B.B.V. Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi: 7, Deomed Yayıncılık, İstanbul 2011.
21. Burtis CA, A.E., Fundamentals of Clinical Chemistry. Vol. 5. 2005;430
22. Van Sande J, Parma J, Tonacchera M, et al. Somatic and germline mutations of the TSH receptor gene in thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:2577- 2585.
23. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G. İç Hastalıkları cilt 2 3. Baskı Ankara: Güneş Kitabevi, S:1967-2219.
24. William F Ganong. Ganong Medical Physiology 16nded, Prentice Hall Int. Inc. USA, Part IV. 2002: 308-356.
25. Physiology Arthur C Guyton. Textbook of Medical Physiology 7. Edition Part XIII 2001: 1291-1301
26. Klein, I. and K. Ojamaa, Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1994. 78(5): 1026-1027.
27. Attia, J., P. Margetts, and G. Guyatt, Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: a systematic review. Archives of internal medicine, 1999;159(7): 658-665.
28. Lauritano, E.C., et al., Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007;92(11): 4180-4184.
29. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri. (11. Basım). 2007: 931-943
30. DeGowin'in Semiyoloji Kitabı. Dokuzuncu baskı. Türkçe. s. 178-302.
31. Jameson JL, Weetmōan AP. Diseases of the thyroid gland. Harrison's principal's of internal medicine, 2004. 16th edition. Part 14: 320.
32. Klee GG, Hay İD. Biochemical testing of thyroid function. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1997; 26 (4): 763-75.
33. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid çalışma grubu. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu 2020. s 89
34. Cappola AR. The Thyrotropin Reference Range Should Be Changed in Older Patients. JAMA. 2019 Nov 26;322(20):1961-1962.

35. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec;92(12):4575-82.
36. Kawa M.P., Grymuła K., Paczkowska E., Baškiewicz-Masiuk M., Dąbkowska E., Koziółek M., Tarnowski M., Kłos P., Dziedziejko V., Kucia M., Syrenicz A., Machalinski B. Clinical relevance of thyroid dysfunction in human haematopoiesis: biochemical and molecular studies. *Eur. J. Endocrinol.* 2010;162(2):295–305.
37. Chu JY, Monteleone JA, Peden VH, Graviss ER, Vernava AM. Anemia in children and adolescents with hypothyroidism. *Clin Pediatr (Phila).* 1981 Nov;20(11):696-9.
38. Franzese A, Salerno M, Argenziano A, Buongiovanni C, Limauro R, Tenore A. Anemia in infants with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Endocrinol Invest.* 1996 Oct;19(9):613-9.
39. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Should women with abnormal serum thyroid stimulating hormone undergo screening for anemia? *Arch Pathol Lab Med.* 2008 Mar;132(3):321-2.
40. Horton L, Coburn RJ, England JM, Himsworth RL. The haematology of hypothyroidism. *Quarterly Journal of Medicine.* 1976;45(177):101–123.
41. Fein HG, Rivlin RS. Anemia in thyroid diseases. *Med Clin North Am.* 1975 Sep;59(5):1133-45.
42. Corrocher R, Quereña M, Stanzial AM, de Sandre G. Microcytosis in hyperthyroidism: haematological profile in thyroid disorders. *Haematologica.* 1981;66(6):779–786.
43. Bashir H., Bhat M.H., Farooq R., Majid S., Shoib S., Hamid R., Mattoo A.A., Rashid T., Bhat A.A., Wani H.A., Masood A. Comparison of hematological parameters in untreated and treated subclinical hypothyroidism and primary hypothyroidism patients. *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2012;26(4):172–178.
44. Franchini M., Montagnana M., Manzato F., Vescovi P.P. Thyroid dysfunction and hemostasis: an issue still unresolved. *Semin. Thromb. Hemost.* 2009;35(3):288–294.
45. Panzer S., Haubensstock A., Minar E. Platelets in hyperthyroidism: studies on platelet counts, mean platelet volume, 111-indium-labeled platelet kinetics, and platelet-associated immunoglobulins G and M. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990;70(2):491–496.
46. Avanzas P, Quiles J, López de Sá E, Sánchez A, Rubio R, García E, et al. Neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2004; 97(1):155-6.
47. Lima C.S.P., Zantut Wittmann D.E., Castro V., Tambascia M.A., Lorand-Metze I., Saad S.T., Costa F.F. Pancytopenia in untreated patients with Graves' disease. *Thyroid.* 2006;16(4):403–409.
48. Axelrod AR, Berman L. The bone marrow in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Blood.* 1951;6(5):436–453.

49. Iddah M.A., Macharia B.N., Ng'wena A.G., Keter A., Ofulla A.V. Thyroid hormones and hematological indices levels in thyroid disorders patients at moi teaching and referral hospital, Western kenya. *ISRN Endocrinol.* 2013;2013(15):385-940.
50. Yilmaz H., Ertuğrul O., Ertuğrul B., Ertuğrul D. Mean platelet volume in patients with subclinical hypothyroidism. *Platelets.* 2011;22(2):143–147.
51. Tehdit GA Ortalama trombosit hacminin kullanışlılığı. *Clin. Lab. Med.* 1993; 13 (4): 937–950.
52. Van Doormaal JJ, Van der Meer J, Oosten HR, et Hypothyroidism leads to more small-sized platelets in circulation. *Thrombosis and haemostasis* 1987;58: 964-965.
53. Ford HC, Carter JM. Moderate, chronic hypothyroidism does not lead to more small-sized platelets in the circulation. *Thromb Haemost* 1988; 60:524
54. Lippi G., Danese E., Montagnana M., Nouvenne A., Meschi T., Borghi L. Mean platelet volume is significantly associated with serum levels of thyroid-stimulating hormone in a cohort of older euthyroid subjects. *Endocr. Res.* 2015;40(4):227–230.
55. Moore MM, Chua W, Charles KA, Clarke SJ. Inflammation and cancer: causes and consequences. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 87(4):504-8
56. Uysal E., Ceylan S.M., Sezgin E., Bakir H., Gurer A.O., Aksoy B., Bastemir M. Evaluation of Hemocytometer Parameters as Potential Biomarkers in Benign Multinodular Goiter and Papillary Thyroid Carcinoma. *Iran. Red Crescent Med. J.* 2017;19(12):e582-95.
57. Machairas N., Kostakis I.D., Prodromidou A., Stamopoulos P., Feretis T., Garoufalia Z., Damaskos C., Tsourouflis G., Kouraklis G. Trends in white blood cell and platelet indices in a comparison of patients with papillary thyroid carcinoma and multinodular goiter do not permit differentiation between the conditions. *Endocr. Res.* 2017;42(4):311–317
58. Kutluturk F, Gul SS, Sahin S, Tasliyurt T. Comparison of Mean Platelet Volume, Platelet Count, Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio in the Euthyroid, Overt Hypothyroid and Subclinical Hyperthyroid Phases of Papillary Thyroid Carcinoma *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19(6):859-865.
59. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(12):5076-82.
60. Xiang GD, He YS, Zhao LS, Hou J, Yue L, Xiang HJ. Impairment of endothelium-dependent arterial dilation in Hashimoto's thyroiditis patients with euthyroidism. *Clin Endocrinol.* 2006; 64(6):698-702

61. Lee WS , Kim TY . Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Inflammatory Biomarkers in Rheumatoid Arthritis . Arch Pathol Lab Med 2010 ; 134 : 505 – 506
62. Nishizaki Y , Yamagami S , Suzuki H et al. Red Blood Cell Distribution Width as an Effective Tool for Detecting Fatal Heart Failure in Superelderly Patients . Internal Med 2012 ; 51 : 2271–2276
63. Aktas G , Alcelik A , Tekce BK et al. Mean Platelet Volume and Red Cell distribution width in Hepatosteatosi s . National Journal of Medical Research 2013 ; 3 : 264–266
64. Karabulut A , Uzunlar B . Correlation Between Red Cell Distribution Width and Coronary Ectasia in the Acute Myocardial Infarction . Clin Appl Thromb-Hem 2012 ; 18 : 551–552
65. Yesil A , Senates E , Bayoglu IV et al. Red Cell Distribution Width: A Novel Marker of Activity in Inflammatory Bowel Disease . Gut Liver 2011 ; 5 : 460 – 467
66. Braun E , Domany E , Kenig Y et al. Elevated red cell distribution width predicts poor outcome in young patients with community acquired pneumonia . Crit Care 2011 ; 15
67. Montagnana M, Lippi G, Targher G, Salvagno GL, Guidi GC. The red blood cell distribution width is associated with serum levels of thyroid stimulating hormone in the general population. Int J Lab Hematol. 2009 Oct;31(5):581-2.
68. Hu Z-D , Chen Y , Zhang L et al. Red blood cell distribution width is a potential index to assess the disease activity of systemic lupus erythematosus . Clin Chim Acta 2013 ; 425 : 202 – 205
69. Bremner AP , Feddema P , Joske DJ et al. Significant association between thyroid hormones and erythrocyte indices in euthyroid subjects . Clin Endocrinol 2012 ; 76 : 304 – 311
70. Pearce, E.N., A.P. Farwell, and L.E. Braverman, Thyroiditis. New England Journal of Medicine, 2003;348(26): 2646-2655.
71. Fountoulakis, S. and A. Tsatsoulis, On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. Clinical endocrinology, 2004;60(4): 397-409.
- 72:Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab. 2012 ;97(2):334-42.
- 73:Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid. 2011; 21(10):1081-125.

74. Stuckey BG, Kent GN, Allen JR. The biochemical and clinical course of postpartum thyroid dysfunction: the treatment decision. *Clinical endocrinology*. 2001; 54(3):377-83.
75. Jackson IMD, H.J., Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3 ed, ed. B. KL. Lippincott Williams&Wilkins.2002; 456-458.
76. Tunbridge WM, V.M., Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000;29: 239-253.
77. Amino N, Hidaka Y. Chronic (Hashimoto's) Thyroiditis. De Groot LJ, Jameson JL (eds): *Endocrinology*. 5th edition Elsevier Saunders Co. Philadelphia 2006; 2055-69.
78. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335(2): 99-107.
79. Kobayashi A, Kuma K, Matsuzuka F, et al. Thyrotoxicosis after needle aspiration of thyroid cyst. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 21.
80. Espiritu RP, Dean DS. Parathyroidectomy-induced thyroiditis. *Endocr Pract*, 2010; 16: 656.
81. Martino E, Buratti L, Bartalena L, Mariotti S, Cupini C, Aghini-Lombardi F, Pinchera A. High prevalence of subacute thyroiditis during summer season in Italy. *J Endocrinol Invest*. 1987 Jun;10(3):321-3.
82. Ohsako N, Tamai H, Sudo T, Mukuta T, Tanaka H, Kuma K, Kimura A, Sasazuki T. Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocyte antigen typing. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Dec;80(12):3653-6.
83. Lazarus JH. Silent thyroiditis and subacute thyroiditis. In: *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 7th Ed, Braverman LE, Utiger RD (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1996;577
84. Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May;88(5):2100-5.
85. Woolf PD: Thyroiditis. *Medical Clinics of North America* 1985; 69: 1035-48.
86. Volpe Rve ark.: Thyroid function in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 65-78.
87. Ingbar SH: The thyroid gland. Wilson JD, Foster DW (eds.) *Williams Textbook of Endocrinology*, seventh edition, WB Saunders Comp, Philadelphia 1985; 682-815.
88. Maxine A. Papadakis, Stephen J. McPhee. *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment* 2013;1121

89. Pearce EN, Bogazzi F, Martino E, Brogioni S, Pardini E, Pellegrini G, Parkes AB, Lazarus JH, Pinchera A, Braverman LE. The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. *Thyroid*. 2003 Jul;13(7):643-8.
90. Matsumoto Y, Amino N, Kubota S, Ikeda N, Morita S, Nishihara E, Ohye H, Kudo T, Ito M, Fukata S, Miyauchi A. Serial changes in liver function tests in patients with subacute thyroiditis. *Thyroid*. 2008 Jul;18(7):815-6.
91. Wehl AC, Daniels GH, Ridgway EC, Maloof F. Thyroid function tests during the early phase of subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977 Jun;44(6):1107-14.
92. Park SY, Kim EK, Kim MJ, Kim BM, Oh KK, Hong SW, Park CS. Ultrasonographic characteristics of subacute granulomatous thyroiditis. *Korean J Radiol*. 2006 Oct-Dec;7(4):229-34.
93. Levine SN: Current concepts of thyroiditis. *Arch Intern Med* 1983; 143:1952-6.
94. Arpacı D, Guro G, Ergenc H, Yazar H, Tocoglu AG, Ciftci IH, et al. A Controversial New Approach to Address Hematological Parameters in Hashimoto's Thyroiditis. *Clin Lab*. 2016;62(7):1225–1231.
95. Carlioglu A, Timur O, Durmaz SA, Ayhan ME. Mean platelet volume in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015 Apr;26(3):282-4.
96. Irvine WJ, Wu FC, Urbaniak SJ, Toolis F. Peripheral blood leucocytes in thyrotoxicosis (Graves' disease) as studied by conventional light microscopy. *Clin Exp Immunol*. 1977 Feb;27(2):216-21.
97. Kyritsi EMA, Yiakoumis X, Pangalis GA, Pontikoglou C, Pyrovolaki K, Kalpadakis C, Mavroudi I, Koutala H, Mastrodemou S, Vassilakopoulos TP, Vaiopoulos G, Diamanti-Kandarakis E, Papadaki HA, Angelopoulou MK. High Frequency of Thyroid Disorders in Patients Presenting With Neutropenia to an Outpatient Hematology Clinic STROBE-Compliant Article. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jun;94(23):e886.
98. Ponassi A, Morra L, Caristo G, Parodi GB, Biassoni P, Sacchetti C. Disorders of granulopoiesis in patients with untreated Graves' disease. *Acta Haematol*. 1983;70(1):19-23.
99. Shaw B, Mehta AB. Pancytopenia responding to treatment of hyperthyroidism: a clinical case and review of the literature. *Clin Lab Haematol*. 2002 Dec;24(6):385-7.
100. Bistrom O. On the morphology of blood and bone marrow in thyrotoxicosis. *Acta Chir Scand* 1946; 94: 11–88.
101. Eakin DL, Peake RL, Weiss GB. Effect of therapy on the neutropenia of hyperthyroidism. *South Med J*. 1983 Mar;76(3):335-7, 340.
102. Aggarwal N, Tee SA, Saqib W, Fretwell T, Summerfield GP, Razvi S. Treatment of hyperthyroidism with antithyroid drugs corrects mild neutropenia in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Dec;85(6):949-953.

103. Ladwig P, Coles R, Fischer E, Spurrett B. Thyrotoxicosis in pregnancy presenting as pancytopenia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1995 Nov;35(4):457-60.
104. Yaylaci S, Tosun O, Sahin O, Genc AB, Aydin E, Demiral G, Karahalil F, Olt S, Ergenc H, Varim C. Lack of Variation in Inflammatory Hematological Parameters between Benign Nodular Goiter and Papillary Thyroid Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(4):2321-3.
105. Ahmed SS, Mohammed AA. Effects of thyroid dysfunction on hematological parameters: Case controlled study. *Ann Med Surg (Lond).* 2020 Jul 11;57: 52-55
106. Fan Z, Tang S. Mean Platelet Volume and Platelet Count are Elevated in Patients with Subacute Thyroiditis. *Clin Lab.* 2017 Sep 1;63(9):1487-1492.
107. Taşkaldiran I, Omma T, Önder ÇE, vd. Tirotoksikozun farklı etiyolojik nedenlerinde nötrofil-lenfosit oranı, monosit-lenfosit oranı ve trombosit-lenfosit oranı. *Turk J Med Sci .* 2019;49(6):1687-1692.
108. Liu JF, Ba L, Lv H, Lv D, Du JT, Jing XM, Yang NJ, Wang SX, Li C, Li XX. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2016 Dec 12;6: 38551.
109. Shi L, Qin X, Wang H, Xia Y, Li Y, Chen X, Shang L, Tai YT, Feng X, Acharya P, Acharya C, Xu Y, Deng S, Hao M, Zou D, Zhao Y, Ru K, Qiu L, An G. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma *Oncotarget.* 2017 Mar 21;8(12):18792-18801.
110. Bilge M, Yesilova A, Adas M, Helvacı A. Neutrophil- and Platelet- to Lymphocyte Ratio in Patients with Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019 Sep;127(8):545-549.
111. Kaya A, Kurt M, Tanboga IH, Işık T, Günaydın ZY, Kaya Y, Topçu S, Sevimli S. Relation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of stable coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014 Jul;20(5):473-7
112. Xuejiang GU, Senmin WU, Jing XU, Yilian HONG, Lijuan YANG, Yi LIN. Implication of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with thyrotoxicosis: significance in differential diagnosis. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism;* 2017(12):491-496
113. Kilinc F, Pekkolay Z, Tuzcu SA, Gozel N, Tuna MM, Tuzcu AK. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of subacute thyroiditis. *Progr Nutr [Internet].* 2018 Sep. 23;20(3):510-5.
114. Dağdeviren M, Akkan T, Yapar D, Karakaya S, Dağdeviren T, Ertuğrul D, Altay M. Can neutrophil/lymphocyte ratio be used as an indicator of inflammation in patients with hyperthyroidism? *J Med Biochem.* 2020 Jan 10;39(1):7-12.

115. Turan E. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and hematologic parameters in patients with Graves' disease. *Bratisl Lek Listy*. 2019;120(6):476-480
116. Dasgupta R, Atri A, Jebasingh F, Hepzhibah J, Christudoss P, Asha H, Paul TV, Thomas N. Platelet-Lymphocyte Ratio as a Novel Surrogate Marker to Differentiate Thyrotoxic Patients with Graves Disease from Subacute Thyroiditis: a Cross-Sectional Study from South India. *Endocr Pract*. 2020 Sep;26(9):939-944.
117. Keskin H, Kaya Y, Cadirci K et al. Elevated neutrophil-lymphocyte ratio in patients with euthyroid chronic autoimmune thyroiditis. *Endocr Regul* 2016; 50: 148–153.
118. Cengiz H, Varim C, Demirci T, Cetin S. Hemogram parameters in the patients with subacute thyroiditis. *Pak J Med Sci*. 2020 Jan-Feb;36(2):240-245.
119. Calapkulu M, Sencar ME, Sakiz D, Duger H, Unsal IO, Ozbek M, et al. The prognostic and diagnostic use of hematological parameters in subacute thyroiditis patients. *Endocrine*. 2019:1-6.
120. Cinemre H. Hematologic effects of levothyroxine in iron-deficient subclinical hypothyroid patients: a randomized, double-blind, controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metabol*. 2009;94(1):151–156.
121. Fatima Q., Dotasara P., Gauri L.A. Hematological profile IN primary hypothyroidism. *International Journal of Medical and Biomedical Studies*. 2020;4(1)