



T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

VİTAMİN D SEVİYELERİNİN GRAVES HASTALIğININ
SEYRİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma Akyol

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

VİTAMİN D SEVİYELERİNİN GRAVES HASTALIğININ
SEYRİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Fatma Akyol

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İlkey akır

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, her daim yol gösterici, bizlere genel dahiliyeyi sevdiren ve yuvamızda hissettiren kıymetli hocam Prof. Dr. Abdalbaki KUMBASAR'a,

Tez çalışmam süresince değerli katkılarıyla beni yönlendiren, yol gösteren sevgili tez hocam Doç. Dr. İlkay ÇAKIR'a,

Akademik katkısı bir yana, desteğini her daim hissettiğim değerli Doç. Dr. Betül ERİŞMİŞ'e,

Bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet HURŞİTOĞLU, Doç. Dr. Müge BİLGE, Doç. Dr. Şengül Aydın YOLDEMİR, Prof. Dr. Mürvet YILMAZ, Doç. Dr. Arzu ÖZDEMİR, Doç. Dr. Fatma Sibel KOÇAK YÜCEL, Prof. Dr. Meral MERT, Doç. Dr. Sema ÇİFTÇİ, Yrd. Doç. Dr. Emine GÜLTÜRK, Doç. Dr. Fehmi HİNDİLERDEN, Doç. Dr. Serkan İPEK, Doç. Dr. Selda ÇELİK ve Doç. Dr. Mehmet YÜRÜYEN'e,

Klinik tecrübelerinden faydalandığım Uzm. Dr. Deniz YILMAZ, Uzm. Dr. Faruk KARANDERE, Uzm. Dr. İsmet BAHTİYAR, Uzm. Dr. Ezgi ŞAHİN, Uzm. Dr. Hülya Çetin ÇİĞDEM, Uzm. Dr. Osman Serdal ÇAKMAK, Uzm. Dr. Hamide PİŞKİNPAŞA, Uzm. Dr. Muhammet Emin KUTU ve tüm uzmanlarıma,

Asistanlık sürecini acısıyla tatlısıyla birlikte omuzladığımız, çalışmaktan keyif aldığım canım eşkıdemlerim Dr. Kübra ARIKAN, Dr. Gülru Birce SÖNMEZÖZ ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Sevgi ve emekleri ile bugünlere gelmemi sağlayan en büyük destekçim canım annem, babam ve kardeşlerime sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Fatma AKYOL

İstanbul/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Graves Hastalığı	2
2.1.1. Graves Hastalığı Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Patogenez	2
2.1.4. Etyoloji.....	4
2.1.5. Klinik Bulgular	5
2.1.6. Graves Oftalmopatisi	5
2.1.7. Graves Dermopatisi	7
2.1.8. Laboratuvar, Görüntüleme Yöntemleri ve Tanı.....	7
2.1.9. Tedavi	8
2.1.10. Klinik Seyir.....	10
2.2. Vitamin D.....	12
2.2.1. Vitamin D Tanımı ve İşlevleri	12
2.2.2. Vitamin D Sentez ve Metabolizması	12
2.2.3. Vitamin D'nin İskelet Dışı Etkileri	15
2.2.4. Vitamin D Üretimini Etkileyen Faktörler	16
2.2.5. Vitamin D İhtiyacı ve Replasmanı	17
2.3. Graves Hastalığı ve Vitamin D.....	18
3.GEREÇ VE YÖNTEM	19

3.1. Biyokimyasal Analiz.....	21
3.2. İstatiksel Analiz	21
4.BULGULAR	22
5.TARTIŞMA	37
6.SONUÇLAR	44
7.KAYNAKLAR.....	45
8.EKLER.....	52
9.ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	54



KISALTMALAR DİZİNİ

AF: Atrial Fibrilasyon

anti-TPO: Anti-tiroperoksidaz Antikoru

anti-TG: Anti-tiroglobulin Antikoru

ark.: Arkadaşları

ATA: Amerikan Tiroid Birliği

ATİ: Antitiroid ilaç

CAS: Klinik Aktivite Skoru

CYP27A1: 25-hidroksilaz enzimi

CYP27B1: 1- α hidroksilaz enzimi

c-AMP: Siklik Adenozin Monofosfat

DBP: Vitamin D Bağlayan Protein

DC: Dentritik Hücree

EOK: Ekstraoküler kaslar

GAG: Glikozaminoglikan

GH: Graves Hastalığı

GO: Graves Oftalmopatisi

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

MED: Minimal Eritem Dozu

MHC: Major Histokompatibilite Kompleksi

MMZ: Metimazol

OITH: Otoimmün Tiroid Hastalıkları

preVD3: previtamin D3

proVD3: provitamin D3

PTU: Propiltiourasil

RAİ: Radyoaktif İyot

sT3: Serbest Triiodotironin

sT4: Serbest Tetraiodotironin

TBG: Tiroksin Bağlayıcı Globülin

Tg: Tiroglobulin

Th1: Hücresel İmmün Yanıt

Th2: Humoral İmmün Yanıt

Treg: Düzenleyici T Hücre

TRAb: TSH Reseptör Antikoru

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

TSHR: Tiroid Uyarıcı Hormon Reseptörü

TSHSAb: TSH Reseptör Stimülan Antikor

TSHBAb: TSH Reseptör Blokan Antikor

TSHNAb: TSH Reseptör Nötral Antikor

TTx: Total Tiroidektomi

T1DM: Tip1 Diyabetes Mellitus

USG: Ultrasonografi

UVB: Ultraviyole B

VDRE: Vitamin D Yanıt Elemanı

VDR: Vitamin D Reseptör

VD2: Ergokalsiferol

VD3: Kolekalsiferol

1,25(OH)2D3: 1,25-dihidroksikolekalsiferol

25(OH)D: 25-hidroksivitamin D

25(OH)D2: 25-hidroksiergokalsiferol

25(OH)D3: 25-hidroksikolekalsiferol

7-DHC: 7-dehidrokolesterol



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Klinik Aktivite Skoru kriterleri, Mourits ve ark. 1989

Tablo 2: Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı

Tablo 3: Tanı Anındaki Laboratuvar Değerleri ve Hastalık Seyri

Tablo 4: Tanı Anındaki 25(OH)D Gruplarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 5: Tanı Anındaki 25(OH)D Gruplarının Tanı Anındaki Laboratuvar Değerleri ve Hastalık Seyri

Tablo 6: Oftalmopati Varlığı ile Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı

Tablo 7: Oftalmopati Varlığı ile Laboratuvar Değerleri ve Hastalık Seyri

Tablo 8: Seyirde 25(OH)D Replasmanı ile Demografik ve Klinik Karşılaştırma

Tablo 9: Seyirde 25(OH)D Replasmanı ile Laboratuvar Değerleri ve Hastalık Seyri

Tablo 10: Tanı Anındaki 25(OH)D ile Laboratuvar ve Hastalık Seyir Korelasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Vitamin D Sentez Şeması

Şekil 2: TRAb pozitif olguların Vitamin D düzeyine göre sınıflandırması

Şekil 3: Tanı Anındaki 25(OH)D Düzeyi ile sT3 Seviyeleri

Şekil 4: Tanı Anındaki 25(OH)D Düzeyi ile sT3/sT4 Seviyeleri

Şekil 5: Tanı Anındaki 25(OH)D Düzeyi ile TRAb Seviyeleri

Şekil 6: Tanı Anındaki 25(OH)D ile sT3 Düzey Korelasyonu

Şekil 7: Tanı Anındaki 25(OH)D ile sT3/sT4 Düzey Korelasyonu

Şekil 8: Tanı Anındaki 25(OH)D ile TRAb Düzey Korelasyonu

Şekil 9: Tanı Anındaki 25(OH)D ile Anti-TPO Düzey Korelasyonu

Şekil 10: Tanı Anındaki 25(OH)D ile Remisyona Ulaşma Süresi Korelasyonu

Şekil 11: Tanı Anındaki 25(OH)D ile Tanı Alma Yaşı Korelasyonu

ÖZET

Amaç: Graves hastalığı (GH), Tiroid Uyarıcı Hormon Reseptörüne (TSHR) karşı antikor gelişimi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hastalık yönetiminde antitiroid ilaçlar (ATİ) ile medikal, radyoaktif iyot (RAI) ve tiroidektomi ile ablatif tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Antiroid ilaç ile tedavi sonrası hastaların ancak 1/3'ünde kalıcı remisyona sağlanabilmektedir. Vitamin D çok sayıda genin ekspresyonunu düzenleyen, immünmodülatör etkileri ile dikkat çeken steroid yapıda bir prohormondur. Otoimmün Tiroid Hastalıkları (OITH) da dahil olmak üzere pek çok otoimmün hastalıkta vitamin D seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda Graves tanısı alan olguların vitamin D düzeyleri ile otoimmünite, nüks öngördürücü klinik ve laboratuvar parametrelerinin ilişkisi ve vitamin D replasmanının hastalık seyrine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2017 ile Haziran 2022 tarihleri arasında hastanemiz Endokrinoloji polikliniğinde GH tanısı olan hastalar retrospektif olarak incelendi. TRAb negatif Graves tanısı alan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Olgular tanı anındaki serum 25(OH)D düzeylerine göre, Graves oftalmopati varlığına göre ve hastalık seyrinde vitamin D replasmanı alıp almama durumuna göre gruplara ayrıldı. Gruplar klinik, laboratuvar ve hastalık seyir parametreleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 148 TRAb pozitif yeni tanı Graves hastasının 41'i (%27.20) erkek 107'si (%72.29) kadın, yaş ortalaması 41,09±11,32 idi. Olguların 45'inde (%30.4) vitamin D eksik (<10 ng/ml), 53'inde (%35.8) vitamin D yetersiz (10-20 ng/ml) ve 50'sinde (%33.8) vitamin D yeterli saptandı. 25(OH)D düzeyi <10 olan grupta sT3, sT3/sT4 oranı, TRAb, anti-TPO düzeyleri; 25(OH)D düzeyi 10-20 ng/ml ve ≥20 ng/ml olan gruplara göre daha yüksek saptandı. Tanı anındaki 25(OH)D düzeyi ile sT3, sT3/sT4 oranı, TRAb, anti TPO ve remisyona ulaşma süreleri arasında ters yönlü korelasyon saptandı (sırasıyla p=0.017, p=0.002, p<0.001, p=0.027, p=0.014). Graves oftalmopatisi olan grup ile olmayan grupta 25(OH)D düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Graves oftalmopatisi olan 49 (%33.1) olguda; oftalmopatisi olmayan gruba oranla istatistiksel açıdan anlamlı olarak TSH düzeyleri daha düşük, TRAb düzeyleri daha yüksek saptandı (p=0.035, p<0.001).

Oftalmopati olmayan olgularda remisyon daha yüksek oranda saptandı (p=0.004). Ortalama 23.61±10.59 ay ATİ kullanımı sonrası olguların 66'sı (%58.9) ortalama 27.29±7.26 ayda remisyonla ulaşırken, 46'sı (%41.1) remisyonla ulaşamadı. ATİ tedavisine ek olarak kolekalsiferol replasmanı alan grupta ihtiyaç duyulan kümülatif ATİ doz ve kullanım süresi, remisyon ve nüks gelişme süresinde replasman almayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Mevcut çalışmada vitamin D eksikliği olan hastalarda GH'nın prognoz öngördürücüsü olan TRAb, sT3/sT4 düzeyleri daha yüksek, remisyonla ulaşma süreleri ise daha uzun olduğu gözlemlendi. Bu verilere dayanarak vitamin D eksikliğinin GH süreci üzerine olumsuz etkileri olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Graves Hastalığı, Otoimmünite, sT3/sT4, TRAb, 25(OH)D düzeyi

ABSTRACT

Aim: Graves' disease (GH) is an autoimmune disease characterized by the development of antibodies against the Thyroid Stimulating Hormone Receptor (TSHR). In disease management, there are treatment options including medical treatment with antithyroid drugs (ATİ), ablative treatment with radioactive iodine (RAI) and total thyroidectomy. Permanent remission can be achieved in only 1/3 of patients after treatment with antithyroid drugs. Vitamin D is a steroidal prohormone that regulates the expression of many genes and attracts attention with its immunomodulatory effects. Vitamin D levels have been shown to be low in many autoimmune diseases, including Autoimmune Thyroid Diseases (OITH). In our study, we aimed to investigate the relationship between vitamin D levels and clinical and laboratory parameters predictive of autoimmunity and relapse in cases diagnosed with Graves' disease, and the effect of vitamin D replacement to the course of the disease.

Materials and Methods: Patients diagnosed with GH in the Endocrinology outpatient clinic of our hospital between June 2017 and June 2022 were examined retrospectively. Cases diagnosed with TRAb-negative Graves were not included in the study. The cases were divided into groups based on serum 25(OH)D levels at diagnosis, the presence of Graves' ophthalmopathy and whether they received vitamin D replacement during the course of the disease. The groups were compared in terms of clinical, laboratory and disease course parameters.

Results: Of the 148 TRAb-positive newly diagnosed Graves' patients included in the study, 41 (27.20%) were male and 107 (72.29%) were female and the average age was 41.09 ± 11.32 years. Vitamin D deficiency (<10 ng/ml) was found in 45 (30.4%) of the cases, vitamin D was insufficient (10-20 ng/ml) in 53 (35.8%) patients and vitamin D was sufficient in 50 (33.8%) patients. fT3, fT3/fT4 ratio, TRAb, and anti-TPO levels were found to be higher in the group with 25(OH)D level <10 ng/ml compared to the groups with 25(OH)D level 10-20 ng/ml and ≥ 20 ng/ml. An inverse correlation was detected between baseline 25(OH)D level and fT3, fT3/fT4 ratio, TRAb, anti-TPO, and time to remission ($p=0.017$, $p=0.002$, $p<0.001$,

p=0.027, p=0.014, respectively). There was no significant difference in 25(OH)D levels between the group with Graves' ophthalmopathy and the group without. When the cases with Graves' ophthalmopathy; was compared with the group without ophthalmopathy, TSH levels were statistically significantly lower and TRAb levels were higher (p=0.035, p<0.001). Remission was detected at a higher rate in cases without ophthalmopathy (p = 0.004). Following use of ATI for an average 23.61±10.59 months, 66 (58.9%) of the cases achieved remission in an average of 27.29±7.26 months, while 46 (41.1%) did not achieve remission. In the group receiving cholecalciferol replacement in addition to ATI treatment, when compared to the group not receiving replacement; no significant difference was detected in the required cumulative ATI dose and duration of use, remission and relapse development time.

Conclusion: In this study, it was observed that TRAb and fT3/fT4 levels, which are predictors of GH prognosis, were higher in patients with vitamin D deficiency, and the time to achieve remission was longer. Based on these data, it may be said that vitamin D deficiency has negative effects on the GH process.

Keywords: Graves' Disease, Autoimmunity, fT3/fT4, TRAb, 25(OH)D level

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dolaşımda tiroid hormon seviyelerinin artması tirotoksikoz, bu artışının tiroid bezindeki hormon sentezinden kaynaklanması ise hipertiroidi olarak tanımlanmaktadır. İyot eksikliğinin endemik olmadığı gelişmiş toplumlarda hipertiroidizmin en sık nedeni Graves Hastalığıdır (GH).

Graves hastalığı tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörlerinin, TSH Reseptör Antikoru (TRAb) aracılığıyla hiperstimülasyonu sonucu tiroid bezinde büyüme, tiroid hormonlarının aşırı sentez ve sekresyonu ile karakterize otoimmün hastalıktır. Tiroid bezi ve orbita dokusundaki ortak antijen olan TSH reseptörünün (TSHR) otoimmün uyarısı ile hastalığın klasik triadı olan diffüz guatr, tirotoksikoz ve oftalmopati gelişir.

Yağda eriyen vitamin D, kimyasal yapı olarak steroid yapıdaki hormonlar ile benzerlik gösterir. Hedef hücrelerin sitoplazma ve nükleusu içinde bulunan vitamin D reseptörü (VDR) aracılığı ile genomik düzeyde etki gösterir. Tüm hücrelerde değişen miktarda VDR eksprese edilmekle birlikte son dönemde yapılan çalışmalarla özellikle bağışıklık hücrelerinde eksprese edilen VDR üzerinde yoğunlaşmaktadır. Çalışmalar vitamin D'nin bilinen klasik kalsiyum ve kemik homeostazı etkileri dışında doğal ve kazanılmış bağışıklık hücreleri üzerinde immünomodülatör etkileri de olduğunu ortaya koymaktadır.

Vitamin D'nin otoimmün hastalıklar, maligniteler, enfeksiyon hastalıklarının patogeneğinde rol oynadığı gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Hashimoto tiroiditi (HT) ve GH gibi OITH'da vitamin D düzeylerinin daha düşük olduğu, vitamin D alımının tiroid antikör düzeylerini azaltabildiği gösterilmiştir. Graves hastalığında vitamin D düzeylerinin klinik seyire etkisi, vitamin D ile TRAb titreleri arasındaki ilişkisi, vitamin D replasmanın hastalık şiddeti ve terapötik yanıtta katkısı ilgi uyandırmaktadır.

Bu çalışmada yeni tanı Graves hastalarında vitamin D düzeylerinin saptanması; vitamin D düzeyleri ile TRAb düzeyleri, oftalmopati varlığı, kullanılan ATİ dozu, remisyon girme oranlarının araştırılması ve vitamin D replasmanın hastalık seyrine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Graves Hastalığı

2.1.1. Graves Hastalığı Tanım ve Tarihçe

Graves hastalığı, iyot eksikliğinin olmadığı gelişmiş ülkelerde hipertiroidinin en sık nedenidir (1). Tirotoksikoz, diffüz guatr, oftalmopati ve TSH reseptör antikörlerinin (TRAb) varlığı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hastalık doğası gereği remisyon ve alevlenmeler ile seyretmektedir.

Caleb Hillier Parry 1825 yılında ve Robert James Graves 1835 yılında ilk vakalarını bildirmiştir (2). Carl von Basedow 1840 yılında 'guatr, ekzoftalmi, taşikardi' üçlü bulgusu tanımını yapmıştır. Hastalık tüm bu hekimlere ithafen Basedow Graves Hastalığı adını almıştır (3).

2.1.2. Epidemiyoloji

Genel toplumda hipertiroidi prevalansı % 1.3 olarak bildirilirken, bu oran yaşlı kadınlarda %4-5'e çıkmaktadır (4). Toplumda yaklaşık 10 kişiden 1'i otoimmün hastalıktan etkilenir, günümüzde özellikle modern toplumlarda otoimmün hastalık prevalansı artmaktadır (5). Otoimmün zeminde gelişen hipertiroidi kliniği olan Graves hastalığı yıllık insidansı 14-50/100.000'dir. Her yaşta görülebilmekle birlikte en sık 30-50 yaş arasında görülür. Yaşam boyu kadınlarda hastalık gelişme riski erkeklere göre 6:1 oranında daha yüksektir (6,7).

2.1.3. Patogenez

Tiroid epitel hücrelerinde eksprese edilen TSHR, GH'nda ana otoantijen olarak bilinmektedir. TSHR; başlıca tiroisit, adiposit, fibroblast, kemik hücresinde bulunan plazma zar yüzeyine sabitlenmiş 7 transmembran alanı içeren G-protein bağlı bir reseptördür. Bu reseptör sinyal iletiminde siklik adozin monofosfat (c-AMP) ve fosfotidilinositol yolunu kullanarak tiroid hormon üretimini, salgılanmasını ve tiroid bezinin büyümesini sağlar (8). TSHR'e yönelik antikor, TSHR'ye

bağlanarak tiroid dokusunda sodyum-iyodid simport kanalını aktive ederek iyot tutulumunu artırır. Yapılan çalışmalarda kemirgenlerde TSHR'ün aşılama yoluyla indüklenebilmesine rağmen bu canlılarda GH gelişmemiştir. Graves hastalığı insana özgü bir patolojidir (9).

TRAb, immunoglobulin G1 yapısında oligoklonal bir antikordur. Bu antikorun TSHR stimulan antikor (TSHSAb), TSHR blokan antikor (TSHBAb) ve TSHR nötral antikor (TSHNAb) olmak üzere 3 tipi tanımlanmıştır (10). TRAb insanlarda otoimmün tiroid hastalığına, özellikle de Graves hastalığına özgüdür. Gravesteki hipertiroidizm kliniğinden esas sorumlu olarak TSHSAb bildirilmektedir (11). Bazı Graves hastalarında ise hem TSHSAb hem de TSHBAb bulunur ve gelişecek kliniğin bu farklı antikorlar arasındaki dengeye bağlı olduğu düşünülür. Farklı zamanlarda hem Hashimoto tiroiditi hem de Graves hipertiroidizm kliniği gelişen hastaları bu patofizyoloji ile açıklamak mümkündür. Bu durum bazen Graves alternans olarak adlandırmaktadır (12). Hashimoto hastalarının %10-15'inde TSHBAb bulunabilir. TSHNAb, TSHR bağlanmasına etki etmez ancak hücre sinyalizasyonunu ve apoptozunu uyaramaktadır (13).

Tiroglobulin (Tg), tiroid folikül hücrelerinden sentezlenip, tiroid hormonları ile seruma salınan bir proteindir. Tiroid peroksidaz ise tiroid epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan, tiroid hormon sentezinde rol oynayan enzimdir. Bunlara karşı gelişen poliklonal yapıdaki anti-tiroidperoksidaz antikor (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin antikor (anti-TG) tiroid otoimmünitesinin belirteçleri olarak kabul edilir.

Hastalık seyrinde çoğunlukla T lenfositleri baskın olmakla birlikte, T ve B lenfosit birikimi nedeni ile tiroid bezi diffüz olarak büyür. T lenfositlerinin majör histokompatibilite kompleksi (MHC) genleri tarafından kodlanan insan lökosit antijen (HLA) sınıf II moleküllerine bağlı yabancı peptidleri veya kendi peptid fragmanlarını algılaması ile immün yanıt oluşur. Hem hücresel immün yanıt (Th1) hem humoral immün yanıt (Th2) rol almakla birlikte patogenez Th2 ağırlıklıdır.

Graves hastalığında tiroid bezinde %18-31 oranında nodül bildirilmiştir (14,15). Bu tiroid nodüllerinde TSHR'nin somatik mutasyonları sorumlu tutulur. Ancak TSHR'nin bir onkogen olabileceğine dair iddialar kanıtlanmamıştır (8).

Graves oftalmopatisinde (GO) ise ana otoantijen orbital fibroblastlarda eksprese edilen TSHR'dir. TSHR, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörü ile fonksiyonel bir kompleks oluşturur (16). Orbital fibroblast ve adiposit TSHR, IGF-1 reseptörleri, T hücreleri ve makrofajlar TRAb tarafından aktive edilir ve orbital inflamasyon başlar. Orbital inflamasyon, fibroblast proliferasyonu, adipogenez ve hyaluronik asit başta olmak üzere glikozaminoglikanların (GAG) birikmesiyle hem ekstraoküler kasların (EOK) hem de orbital bağ dokusunun hacmi artar, ekstraoküler kas disfonksiyonu gelişir (17).

2.1.4. Etiyoloji

Graves hastalığı etiyolojisinde TSHR'ne karşı immün tolerans kaybına yol açan genetik ve çevresel faktörlerin bir araya gelerek neden olduğu düşünülmektedir. Hastalarda HLA-DR otoimmün gen lokuslarıyla birlikte CTLA4, CD40, PTPN22 gibi bağışıklık sistem düzenleyici genler ve TSH reseptör ve Tg gibi tiroid spesifik proteinleri kodlayan genlerde polimorfizm tespit edilmiştir (18). Kadınlarda daha sık görülme nedeni olarak östrojenin immünolojik reaktiviteyi tetiklediği görüşüyle birlikte menopozdan sonra da bu duyarlılığın devam etmesi; etiyolojide seks steroidlerinden ziyade ekstra X kromozomu olduğunu düşündürmektedir.

Emosyonel stres, viral enfeksiyon, sigara, iyot alımı, amiodoron, interferon alfa, alemtuzumab gibi ilaçlar da etiyolojide sorumlu tutulan başlıca çevresel faktörlerdir.

Sigara, proinflamatuvar ve immünsupresif etkilerle otoimmünitede rol oynayabilir. Sigara kullanımında iyot alımından bağımsız olarak sempatik sistem aktivasyonu ile sT4 ve sT3 artışı, buna ikincil olarak serum TSH'da doza bağımlı olarak hafif bir düşüş gözlenir. Tütün dumanında bulunan tiyosiyanat, tiroid bezinde iyodür alımını yarışmalı olarak inhibe ederek tiroid bezinde hafif boyut artışına neden olur (19). Sigara kullanımını genetik olarak yatkın bireylerde Graves hastalığı gelişiminde, oftalmopati varlığı ve şiddetinde ayrıca hastalık nüksünde etkili değiştirilebilir, önemli bir risk faktörüdür (20).

Yapılan çalışmalarda enfeksiyöz bir ajan olan *Yersinia enterocolitica*'nın moleküler taklit yoluyla GH'nın indüklenmesinde rol oynadığı öne sürülmüştür (21).

2.1.5. Klinik Bulgular

Sıklıkla görülen semptomlar kilo kaybı, sıcak intoleransı, aşırı terleme, çarpıntı, dispne, tremor, irritabilite, artmış susama hissi ve iştah artışıdır. Oftalmopati, infiltratif dermopati ve guatr otoimmün sendromun birer parçası iken diğer bulgular tiroid hormon fazlalığına bağlı gelişmektedir. Yaşlı hastalar çarpıntı, atrial fibrilasyon (AF), efor dispnesi gibi tamamen kalp hastalığını düşündürecek semptom ve bulgularla başvurabilir. Yine yaşlı hastalarda klasik adrenerjik hipertiroidizm tablosu dışında depresyon, letarji, davranış bozukluğunun eşlik ettiği "apatetik tirotoksikoz" olarak adlandırılan tablo görülebilir.

2.1.6. Graves Oftalmopatisi

Tiroid dışı en yaygın bulgu, GO'dir. Aynı zamanda Graves orbitopatisi, tiroid göz hastalığı veya tiroide eşlik eden oftalmopati olarak da adlandırılmaktadır. Graves hastalarının %25-50'sinde GO mevcuttur. Hassas görüntüleme yöntemleri ile incelendiğinde tüm hastalarda orbita ile ilgili değişiklik izlenebilmektedir (21). Klinik olarak tek taraflı Graves oftalmopatisi nadiren görülse de, orbital görüntülemeler genellikle asimetric bilateral hastalığın varlığını doğrular.

Graves oftalmopatisi ile hipertiroidizmin başlangıcı arasındaki zamansal ilişki vardır. Göz tutulumu yaklaşık %20 hastada hipertiroidizm başlangıcından önce, %40 eş zamanlı, %20 tanıdan sonraki 6 ay içinde çıkar. Graves oftalmopatisi olan hastaların yaklaşık %10'unda hipertiroidizm olmamasına rağmen, çoğunluğunda otoimmün tiroid hastalığının laboratuvar kanıtları vardır. Bu hastalar "ötiroid Graves" hastalığı olarak adlandırılır. Bazen de hipotiroidiye eşlik edebilir (21,22).

Genetik, kadın cinsiyet, sigara kullanımı, RAİ tedavisi, yüksek TRAb seviyeleri GO için risk faktörüdür. Bunlardan sigara kullanımı, GO için en güçlü değiştirilebilir risk faktörüdür. En sık görülen semptomlar gözde kuruluk, yanma,

iritasyon, yabancı cisim hissi ve bazen de anormal sulanmadır. Orbital yağ doku ve EOK'da ödem, hacim artışı retrobulber basınç artışına neden olur. Proptozis (ekzoftalmus) ve periorbital ödem karakteristik bulgulardır. Genişlemiş EOK'lar hareket bozukluğu ve diplopiye neden olmaktadır. Yüksek orbita basıncı düşmez ise, optik sinire direkt basınç ile optik nöropati ve görme kaybı gelişebilir.

Oftalmopatinin aktivitesi ve tedaviye cevabını değerlendirmek için klinik aktivite skoru (CAS) kullanılır. Son 3 ay içinde muayenesi olmayan hastada ilk 7 kriterden ≥ 3 olması, son 3 ay içinde muayenesi olan hastada 10 kriterden ≥ 4 olması aktif hastalık olarak kabul edilir. Hastalığın aktif evresinde glukokortikoid, immünomodülatör tedaviye yanıt verme olasılığı daha yüksektir.

Tablo 1: Klinik Aktivite Skoru kriterleri, Mourits ve ark. 1989

Klinik Aktivite Skoru Kriterleri	
İlk vizitte	
1	Glob üzerinde ya da arkasında ağrı ve baskı hissi
2	Göz hareketleriyle ağrı
3	Göz kapağı eritemi
4	Konjonktivada diffüz kızarıklık
5	Göz kapaklarında şişlik
6	Kemozis
7	Karinkülde şişlik
Tekrarlayan vizitlerde	
8	Son 1-3 ayda proptoziste 2 mm ve daha fazla artış
9	Son 1-3 ayda görme keskinliğinde 1 ve daha fazla Snellen sırası azalma
10	Son 1-3 ayda göz hareketlerinde herhangi bir yönde 5 derece ve daha fazla azalma

2.1.6. Graves Dermopatisi

Tiroid dermopatisi, lokalize pretibial miksödem olarak da bilinir. Pretibial bölgede kabarık, eritematöz veya kahverengi hiperpigmente, portakal kabuğu görünümünde gode bırakmayan ödem şeklindedir. Graves hastalarının %5 kadarında, GO olan hastalarının %15 kadarında görülebilmektedir. Tiroid dermopatisi hemen daima GO'sine eşlik eder, artmış otoimmünite ile ilişkilendirilir ve bu hastalarda çoğunlukla dolaşımda yüksek TRAb seviyeleri saptanır (23).

2.1.7. Laboratuvar, Görüntüleme Yöntemleri ve Tanı

Günümüzde tiroid fonksiyon testleri otomatik immünometrik kemilüminesan üçüncü nesil ölçümler ile hassas olarak ölçülebilmektedir. Bu hassas ölçüm teknikleri ile serum serbest tiroid hormon düzeylerindeki küçük değişiklikler, TSH düzeylerinde büyük değişikliklere neden olur (24). Dolaşımda serum TSH düzeylerinin baskılı, serbest tetraiodotironin (sT4) ve/veya serbest triiodotironin (sT3) düzeylerinin yüksek olması tirotoksikoz tanısını koydurur.

Tiroid bezinde % 93 oranında T4 hormonu, %7 oranında T3 hormonu üretilir. Periferel dokularda T4'ün deiodizasyonu ile metabolik olarak aktif form olan T3 hormonu üretilir. Tiroid bezinde otonomi artışı ile karakterize Graves hipertiroidisinde daha ziyade T3 hormon hakimiyeti mevcuttur. Hipertiroidi tirotoksikoz ayırımında serum total T3(ng/dl)/total T4(µg/dl) oranının >20 ng/µg ve serum sT3/sT4 oranının >0,3 olması hipertiroidi lehinedir. Bu oran tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) konsantrasyonundan etkilenebilmekle birlikte tirotoksikoz ayırıcı tanısında faydalıdır (25,26).

Graves hastalığında anti-TPO %60-90, anti TG %30 oranında pozitif saptanmaktadır. Anti-TPO pozitifliği olan OITH'nda çoğunlukla anti-TG düzeyleri de yüksek saptanır. Anti-TPO negatif iken anti-TG düzeyi yüksek OITH sıklığı %5 civarındadır (27).

TRAb pozitifliği ise GH için %97-99 oranında sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Yeni tanı konulan GH'nın %95'inden fazlasında TRAb pozitif saptanmaktadır. Hassas testlerle ölçüm yapıldığında hemen hemen tüm Graves hastalarında ölçülebilir titrede TRAb düzeyi saptanır (28). TRAb; hipertiroidizmin

otoimmün etyoloji ayırıcı tanısında, sintigrafi çekilemeyen gebe hipertiroidi ayırıcı tanısında, GH tanısı ile başlanan ATİ tedavisinde remisyonu öngörmeye yardımcı, faydalı, pratik ve ucuz bir laboratuvar parametresidir.

Laboratuvar tetkiklerinde ek olarak karaciğer enzim yüksekliği, hiperkalsemi, hipokalemi, anemi de görülebilmektedir.

Tiroid ultrasonografi (USG) görüntülerinde hipoekojenite varlığı ve artmış tiroid kanlanması GH için tipik iki bulgudur. Doppler USG ile saptanan tiroid vaskülarizasyon ve kanlanma artışı, artmış tiroid hacmi ile ilişkilendirilir. Bu görünüm 'tiroid inferno paterni' yani tiroid cehennemi olarak adlandırılır (29). Diffüz tiroid bezi büyümesiyle birlikte %18-31 oranında tiroid bezinde nodül bildirilmiştir. Ultrasonografi kullanımının yaygınlaşması ve hasta takibinin devamında bu oran giderek artmaktadır (14).

Etyolojiye yönelik ayırıcı tanı için istenen tiroid sintigrafisinde diffüz tutulum, nodüllü GH'nda ise nodülde hipoekojen tutulum; RAI tutulumunda artış beklenir. Tirotoksikoz tablosunda, USG bulguları destekliyorsa özellikle göz bulguları varsa sintigrafi olmaksızın GH tanısı konulabilir (27).

2.1.7. Tedavi

Graves hastalığı tedavisinde semptomların kontrol altına alınması ve hipertiroidinin düzeltilmesi amaçlanmaktadır. Çoğunlukla beta adrenerejik uyarıma bağlı gelişen semptomların tedavisinde non-selektif beta bloker olan propranolol tercih edilir. Beta blokerlerin kontrendike olduğu ya da tolere edilemediği durumlarda kalsiyum kanal blokeri olan verapamil ve diltiazem kullanılacak seçenekler arasındadır.

Hipertiroidi kontrolünde antitiroid ilaçlar (ATİ), cerrahi ve radyoaktif iyot (RAI) tedavi seçenekleri mevcuttur. İdeal bir tedavi yöntemi bulunmamakla birlikte her üçünün de avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Kuzey Amerikada tedavide RAI ilk sırada tercih edilirken, Avrupa ve Asyada ATİ ilk sırada tercih edilmektedir (30). Remisyon ve nükslerle dalgalı seyri olan otoimmün GH tedavisinde arzu edilen, hastalığı kontrol altında tutmak ve aynı zamanda işlevsel bir tiroid dokusu

bırakmaktır. Gelecekte patogeneze yönelik immünoterapi yöntemleri tedavide önemli bir seçenek olabilir.

Antitiroid ilaç olarak bilinen tionamid bileşikleri propiltiourasil (PTU), karbimazol ve onun aktif metaboliti metimazoldür (MMZ). Tirozin peroksidaz enzimini inhibe eder, iyotun organifikasyonunu azaltır ve tiroid hormon sentezini bloke ederler. Yapılan çalışmalarda ATİ'nin intratiroidal lenfosit apoptozisini indüklediği, dolaşımında yardımcı T hücre sayısında azalarak intratiroidal immün modifikasyon ile immüsupresif etkilere sahip olabileceği gösterilmiştir (31,32). Propiltiourasil ek olarak periferik dokularda T4-T3 dönüşümünü inhibe eder. Metimazol 10 kata kadar daha potenttir, yan etki profili daha güvenlidir. Metimazol yarı ömrü 4-6 saat, PTU'nun ise 75 dakikadır. Uzun yarı ömrü, daha az gastrointestinal yan etki profili ile MMZ günde tek doz ile tedaviye olanak sağlar.

İlk trimesterdeki gebeler hariç Amerikan Tiroid Birliği (ATA) kılavuzu ATİ olarak MMZ önermektedir. Başlangıç dozu MMZ için 10-40 mg/gün, PTU için 150-300 mg/gün olup ilaç dozu hipertiroidinin şiddetine göre karar verilir

Metimazol 5-6 mg dozu ile PTU'nun 100 mg dozu yaklaşık olarak eşdeğerdir (1:15-20). Etki mekanizması olarak yeni hormon sentezini inhibe ettikleri için ötiroidi yaklaşık 3-8 haftada sağlanır. Bu süreçte beta bloker kullanımı ile adrenerjik semptomlarda gerileme sağlanabilir. İlimli tirotoksikozu olan, şiddetli GO'si olmayan, düşük TRAb titreli, düşük tiroid hacimli remisyon şansı yüksek hastalarda birincil tedavi olarak ATİ tercih edilmektedir. Radyoterapi veya cerrahi öncesi hazırlık tedavisinde de kullanılmaktadır.

ATİ kullanımı sırasında deri döküntüsü, kaşıntı, ürtiker, artralji gibi minör yan etkiler görülebileceği gibi agranülositoz, toksik hepatit, pankreatit, ANCA ilişkili vaskülit gibi daha ciddi majör yan etkiler görülebilir. Minör yan etki ciddiyetine göre antihistaminik ile ATİ kullanımına devam ya da diğer ATİ ilaca geçilmesi önerilir. Majör yan etki gelişmesi halinde ise ATİ kullanımı sonlandırılır, çapraz reaksiyon olasılığı nedeni ile diğer ATİ geçiş kontrendikedir.

Radyoaktif olarak oral yolla verilen iyot-131 bağırsaklardan hızla emilerek kana karışır ve hipertiroidi durumunda iyot alımının daha da artmış olduğu tiroid

dokusuna tutunur. Beta ışınları ile tiroid hücrelerinde tahribata, tiroid dokusunda ablasyona yol açar. Uygulanacak RAI dozu hipertiroidinin şiddeti, tiroid hacmi ve iyot uptake'ine göre hesaplanır. Gebelik ve emzirme RAI için mutlak kontrendikasyondur. ATİ ile remisyon şansı düşük ya da nüks etmiş, GO'si ve malignite öyküsü olmayan hastalarda RAI tercih edilir.

Günümüzde cerrahi olarak total tiroidektomi (TTx) önerilmektedir. Eşlik eden diferansiye tiroid karsinomu veya kuvvetli şüphesi varsa santral lenf nodu diseksiyonu eklenmesi de değerlendirilmelidir. Tiroid cerrahi başarısında operatör önemli olup, yılda 100'den fazla tiroidektomi yapılan deneyimli endokrin cerrahları tercih edilmelidir. Cerrahi sonrası kalıcı hipotiroidi, beklenen ve istenilen sonucudur. Rezidü doku kalması halinde nüks vakaları tekrar görülebilmektedir. GO varlığında, eşlik eden malignite şüphesinde, büyük hacimli tiroid varlığında, eşlik eden primer hiperparatiroidizm varlığında cerrahi tercih edilir.

Ablatif tedavi kararı verilen hastalarda RAI veya cerrahi seçimi hasta özellikleri gözden geçirilerek ve hastanın görüşü alınarak bireysel karar verilmelidir.

Graves tedavisinde patogenezi hedefleyen immünoterapi yöntemleri umut vadetmektedir. Küçük ve kontrollü artan TSHR peptid antijenine maruz bırakma ile immüntolerans kazandırma çalışmaları denenmektedir. B lenfosit immünmodülasyonuna yönelik olarak anti CD20 monoklonal antikoru Rituksimab, anti CD40 monoklonal antikoru İscalimab, BAFF monoklonal antikoru Belimumab ve TSHR sinyalizasyonuna yönelik olarak TSH reseptör blokan antikoru K1-70 ile çalışmalar yapılmaktadır. Gelecekte patogeneze yönelik tedaviler geleneksel tedaviler ile harmanlanabilir. Patogeneze yönelik tedavi ile kalıcı hipotiroidi ve de hipertiroidi nüksü geliştirmeden, kür sağlayıcı tedavi mümkün olabilir (33,34).

2.1.8. Klinik Seyir

Graves hastalığı remisyon ve nükslerle seyretmekle birlikte, ilk hipertiroidizm atağı sonrası kalıcı remisyon da gelişebilmektedir (27). Antitiroid ilaç tedavi sonrası yaklaşık %20-30 oranında kalıcı remisyon ulaşılır (35). Antitiroid ilaç ile tedavinin en önemli dezavantajı nüks oranlarının %30-70 oranlarında olmasıdır.

Tedavi süresi, nüks riskini belirleyen etmenlerden biridir. Geniş kontrol grupları ile yapılan çalışmalarda 12 aylık titrasyonlu rejimin, 6 aylık rejime göre daha düşük nüks oranlarına sahip olduğu ancak tedaviyi 18 aydan fazla uzatmanın ek fayda sağlamadığı gösterilmiştir (36). Antitiroid tedavi sırasında serum TRAb titresi kademeli olarak azalma eğilimindedir. Tedavi bitimindeki TRAb ölçümünün prognostik değeri oldukça yüksektir, TRAb negatifleşmeden tedavi sonlandırılması önerilmemektedir. ATA kılavuzunda 12-18 aylık tedavi kürü sonrası TSH ve TRAb titresi normal aralıkta ise tedavi sonlandırılmasını önerilmektedir. Yüksek titrelerde kalıcı TRAb pozitifliği, sonraki nüksün güçlü göstergesidir (37). Bir kür MMZ tedavisini tamamlayan hasta hala hipertiroidik ise ablatif tedavilere geçilebileceği gibi hasta isteği de o yönde ise düşük doz MMZ ile uzun dönem tedavi önerilebilir.

ATİ ile majör yan etki gelişiminde veya ATİ'nin yeterli süre ve doz kullanım sonrası nüks gelişiminde beklenmeden cerrahi veya RAİ gibi ablatif bir tedavi yöntemi tavsiye edilmektedir. Tedavi bitiminden yıllar sonra bile nüks görülebilmektedir. Hastaların tedavi kesildikten sonraki ilk 2 yıl ve sonrasında yılda bir kez nüks açısından takip edilmesi önerilmektedir (32).

Graves hastalığı tanı anındaki sT3/sT4 oranlarının, hastalarda ATİ tedavisinin sonuçlarını öngörmeye bağımsız faktörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sT3/sT4 oranı ile TRAb titrasyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (26).

Nüks ile ilişkili en sık görülen faktörler fiziksel veya psikolojik stresli olaylardır. Erkek cinsiyet, genç yaş, sigara kullanımı, yüksek TRAb düzeyleri, artmış tiroid hacmi ve artmış idrar iyot atılımının nüks ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (38). Genomik olarak PTPN22 SNP genleri ve veya birden fazla HLA polimorfizminin (DRB1-03, DQB1-02 ve DQA1-05) olması yüksek nüks oranları ile ilişkilendirilmiştir (39,40). Sigarayı bırakmanın GH'ında nükse karşı koruma sağladığı da gösterilmiştir.

2.2 Vitamin D

2.2.1. Vitamin D Tanımı ve İşlevleri

Vitaminler, organizma tarafından yeterli miktarda sentezlenemediği için diyetle eser miktarda ihtiyaç duyulan organik bileşiklerdir. Yağda eriyen steroid yapıdaki vitamin D, vücutta sentezlenip hedef dokuya reseptörleri üzerinden etki etmesi ve feedback mekanizmaları ile dolaşım sistemindeki düzeyinin kontrolünden dolayı hormon olarak kabul edilmektedir (27).

Vitamin D; kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizmasında aktif rol oynar. Kemik mineralizasyonunu sağlar. Son yıllarda yapılan çalışmalar vitamin D'nin iskelet sistemi dışındaki etkileri üzerinde yoğunlaşmaktadır. Hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, apoptozis ilişkili genler başta olmak üzere genom üzerine etkileri, bağışıklık sistemi üzerindeki immünomodülatör etkilerini ortaya konulmuştur (41).

Vitamin D eksikliğinin romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, enflamatuvar bağırsak hastalığı, multipl skleroz, tip 1 diyabet (T1DM) ve OITH dahil olmak üzere otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler ve tüberküloz gibi enfektif hastalıklarının patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Ve vitamin D takviyesinin bu hastalıkların başlamasını ve/veya gelişimini önlemede katkı sağlayabileceği fikri ön plana çıkmıştır (42–44)

2.2.2. Vitamin D Sentez ve Metabolizması

Vitamin D'nin önemli bir kısmı (%80-90) ultraviyole B (UVB) ışınları etkisiyle ciltte sentezlenir. Güneşten gelen 290 ve 315 nm dalga boyundaki UVB ışınları epidermisi geçer ve buradaki 7-dehidrokolesterolün (7-DHC, proVD3) çift bağları tarafından absorbe edilir, bunun sonucunda epidermisteki inaktif proVD3 fotokimyasal olarak previtamin D3 (preVD3) dönüşür. Uzun süreli güneş ışığı maruziyetinde, preVD3 alternatif iki inert izomer (lumisterol ve tachysterol) şekline veya yeniden proVD3'e dönüşebilir. Bu sayede güneş ışığına uzun süreli maruziyet

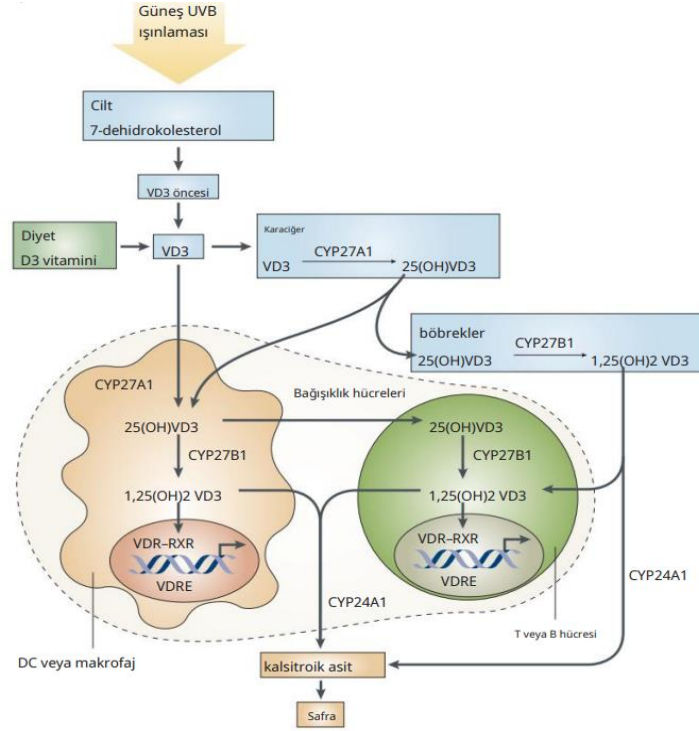
ile vitamin D intoksikasyonu gelişmez. Oluşan kolekalsiferol (VD3) miktarı UV ışınlarının miktarı ile doğru orantılı, ciltteki pigmentasyon ile ters orantılıdır. Deride oluşan bu VD3, vitamin bağlayan proteinlerle (DBP) karaciğere taşınır.

Vitamin D'nin bir diğer kaynağı diyetdir (%10- 20). Hayvansal besinlerden alınan kolekalsiferol (VD3) ve bitkisel besinlerden alınan ergokalsiferol (VD2), ince bağırsaktan safra asitleri yardımı ile absorbe edilir ve şilomikronlar içinde portal dolaşım aracılığı ile karaciğere taşınır. Gerek deride sentezlenen gerek az miktarda sindirim sisteminden emilen D vitamini, biyolojik olarak inaktiftir. Karaciğere geldikten sonra ortak metabolik yolak ile enzimatik dönüşümlere uğrarlar.

Karaciğer hepatositlerinde 25-hidroksilaz enzimi (CYP27A1) ile hidroksilasyona uğrar ve 25-hidroksiergokalsiferol [25(OH)D2] veya 25-hidroksikolekalsiferol [25(OH)D3]'e dönüşür. Vitamin D'nin dolaşımdaki ana formu olan 25(OH)D, kalsidiol olarak da bilinir. Yarılanma ömrü 3 haftadır. Uzun yarılanma ömrü ile 25(OH)D düzeyi, vitamin D havuzu düzeylerini değerlendirmek için en güvenilir parametredir. Yağda çözünen bir vitamin olarak 25(OH)D3, kaslarda ve yağ dokusunda depolanabilir.

25(OH)D3, DBP aracılığıyla böbrek proksimal tübüllerine taşınır. Burada 1- α hidroksilaz enzimi (CYP27B1) tarafından ikinci kez hidroksillenerek 1,25-dihidroksikolekalsiferol [1,25(OH)2D3] 'e dönüştürülür. Vitamin D'nin biyolojik olarak en aktif formu olan 1,25(OH)2D, kalsitriol olarak da bilinir. 1,25(OH)2D yarı ömrü 4-6 saattir, dolaşımdaki düzeyleri feedback mekanizmaları ile sıkı kontrol edilir, dolaşımdaki düzeyleri 25(OH)D'den 1000 kat daha düşüktür ve ideal ölçüm için uygun değildir.

24-hidroksilaz (CYP24A1) ise 1,25(OH)2D3'ü safra ile atılan inaktif metaboliti kalsitroik aside katabolize eder (45)



Şekil 1: Vitamin D Sentez Şeması (45)

Vitamin D reseptörü (VDR) ilk kez sıçan tiroid foliküler hücrelerinde tanımlanmıştır. Tüm çekirdekli hücrelerde değişen konsantrasyonlarda VDR ifade edilir. Tek tip olan VDR bir transkripsiyon faktörüdür. Bağışıklık sistemi hücreleri olan makrofaj, dendritik hücreler (DC), T ve B hücreleri; VDR ve vitamin D hidroksilasyonunu katalizleyen CYP27A1 ve CYP27B1 enzimlerini eksprese eder. Böylece tüm bu hücreler vitamin D'nin sadece aktif metabolitine değil, aynı zamanda vitamin D öncüllerine de yanıt verebilir ve lokal olarak 1,25(OH)2D3 üretebilir (45,46). 1,25(OH)2D3 dokularda parakrin ve hücre içi endokrin fonksiyonları olan bir hormondur.

Hipokalsemide artan paratiroid hormonu (PTH), renal 1- α hidroksilaz enzimini indükleyerek 1,25(OH)2D3 sentezini artırır. 1,25(OH)2D3 ise PTH sentez ve sekresyonunu inhibe ederek 1,25(OH)2D3 sentezinin negatif geri beslenmesini sağlar. Fosfatürik hormon olan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23), renal - α hidroksilaz enzimini inhibe eder.

1,25(OH)2D, hedef hücrelerdeki nükleer reseptör ailesinin bir üyesi VDR aracılığı ile vitamin D yanıt elemanı (VDRE) olarak adlandırılan spesifik DNA dizisi öğelerine bağlanır. Bu bağlanma retinoik asit reseptörü (RXR) ile etkileşime yol açan bir konformasyonel modifikasyonu indükler. Hedef hücre DNA'sına VDR/VDR homodimerleri veya VDR/RXR heterodimerleri olarak bağlanarak özel protein sentezlerine yol açar. VDR'lerin aktivasyonu; hücresel proliferasyonu azaltır, farklılaşmayı ve apoptozu indükler, anjiyogenezi etkiler ve bağışıklık sistemini modüle eder doğuştan gelen sistemi harekete geçirir ve kazanılmış bağışıklık tepkisini düzenler ve vitamin D'nin iskelet sistemi dışı etkileri ortaya çıkar.

2.2.3. Vitamin D'nin İskelet Dışı Etkileri

Son yıllarda iskelet dışı etkileri ile tanımlanan vitamin D, immünomodülatör bir hormondur. Özellikle kanser, bağışıklık sistemi, kas fonksiyonları, kardiyovasküler ve metabolik sistem üzerine etkileri saptanmıştır.

Vitamin D eksikliğinde kolon, meme, prostat kanseri risk artışı saptanmıştır. Sadece serum vitamin D düzeyi değil, VDR genindeki polimorfizmleri de kanser riski ve sonuçları ile ilişkilendirilmiştir (47). Ancak vitamin D replasmanlarının kanseri önlediğine dair yeterli veri bulunmamaktadır.

Kardiyovasküler sistemde 1,25(OH)2D3 renin sentezini inhibe eder. Vitamin D eksikliğinde renin üzerindeki inhibitör etkinin ortadan kalkması, sekonder paratiroid hormon artışı nedeni ile kan basıncında artış ve endotel disfonksiyonu gelişir. Yapılan deneysel çalışmalarda VDR ve CYP27B1 geni eksik farelerde renin yüksekliği ilişkili hipertansiyon, kardiyak hipertrofi gözlenmiştir. Ayrıca vasküler endotelial ve düz kas hücrelerinde 1,25(OH)2D3 maruziyeti ile azalmış trombogenez artmış fibrinoliz gibi kardiyoprotektif etki gözlemlenmiştir.

Vücutta enfeksiyonlara karşı ilk savunma hattı doğal immün sistem aracılığıyla oluşturur. Doğal immün yanıt hücrelerinde bulunan VDR; hücrelerin kemotaksik fagositik yeteneklerini artırır, antimikrobiyal peptid olan defensin katesidin transkripsiyonu uyarır, monosit ve makrofajları aktive eder.

Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonunda vitamin D'nin bu mekanizmalar ile makrofajların basili öldürme yeteneğini arttırdığı düşünülmektedir (48).

Vitamin D ve otoimmünite arasındaki ilişki ilk olarak deneysel çalışmalar ile başlamıştır. VDR ve CYP27B1 geni eksik farelerde bağışıklık sistem büyük ölçüde normal iken predispozan faktörlere maruz kaldıklarında İBH, MS, T1DM, OITH gibi otoimmün hastalıklara karşı artmış duyarlılık saptanmıştır (49). Klinik çalışmalarda T1DM, multipl skleroz, romatoid artrit, Crohn, psoriasis, OITH gibi otoimmün hastalıkların görülme sıklığı ile vitamin D eksikliği ilişkilendirilmiştir (43,44,50). Psoriasis tedavisinde topikal olarak 1,25(OH)2D3 analogu olan kalsipotriol tedavi etkinliği kanıtlanmıştır (51,52).

2.2.4. Vitamin D Üretimini Etkileyen Faktörler

Vitamin D sentezi kişisel ve çevresel faktörlerden etkilenir. Cilt rengi, yaş, giyim tarzı, güneş koruyucu kullanımı, obezite kişisel faktörlerdir. Enlem, mevsim, günün saati, atmosferdeki ozon miktarı, aerosoller çevresel faktörlerdir.

Güneş ışınlarının yer yüzeyine geliş açısı ile ilişkili olarak Kuzey yarımkürede bulunan ülkemizin bulunduğu enlemlerde en iyi vitamin D sentezi Mayıs-Kasım ayları arasında, günün 10.00-15.00 saatleri arasında gerçekleşir. Vitamin D düzeyleri yaz sonu en yüksek seviyelerde bulunurken, kış sonu en düşük seviyelerde bulunmaktadır.

Cilde koyu rengini veren melanin, güneşe karşı ilk koruyucumuzdur. Ciltte melanin miktarı artıkça aynı doz ışınlama ile daha az miktarda preVD3 üretilmektedir. Yaşlandıkça epidermisteki 7-DHC konsantrasyonu azaldığı için VD3 sentezi azalır. Giysiler, UV ışınları ile cilt arasında bariyer oluşturarak güneş gören cilt alanını azaltır. Güneş koruyucu kremler, cam veya tülün arkasından güneşlenmek UVB ışınlarının geçişini engelleyerek vitamin D sentezini azaltır. Obezitede vitamin D'nin yağ dokuda birikmesi nedeni ile vitamin D seviyesi düşer. Şişman yetişkinlerde karın adipoz dokusunda 4-400ng/gr vitamin D olduğu ve adipoz doku miktarının, vitamin D doku dağılımını etkileyebileceği bildirilmiştir (53).

Ciltte hafif pembelik oluşturacak güneş ışığı, minimal eritem dozu (MED) olarak bilinir. Yazın uygun saatlerde tüm vücudun güneş ışığı ile MED oluşturacak şekilde karşılaşması (~1 MED) durumunda, deride oral alınan yaklaşık 20.000 IU vitamin D dozuna eşdeğer düzeyde vitamin D sentezi gerçekleşir. Sadece el, kol ve bacakların güneşe maruz kalması (~0.5 MED) durumu ise yaklaşık 3000 IU vitamin D sentezi sağlar. Cilt rengi açık olan bir insanda MED 15 dakikada ulaşılabilirken, koyu ciltli bir kişide bu süre 3-4 kat daha uzun olabilir (54).

2.2.5. Vitamin D İhtiyacı ve Replasmanı

Serum 25(OH)D'nin optimal düzeyi hakkında görüş birliği bulunmamaktadır. TEMD 2022 osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları kılavuzunda kemik sağlığı için 25(OH)D >20 ng/ml (50 nmol/L) yeterli, 10-20 ng/ml (25-50 nmol/L) vitamin D yetersiz, <10 ng/ml (25 nmol/L) eksiklik olarak tanımlanmıştır. Günümüzde vitamin D eksikliği küresel bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (50). Kemik dışı (pleiotropik) etkileri için de optimal 25(OH)D düzeyi belirlenmemekle birlikte, 30-50 ng/ml düzeyinde olması önerilmektedir (55).

Yetişkinlerde günlük optimal vitamin ihtiyacı 800-1500 IU/gün, hedef serum 25(OH)D düzeyi 20-50 ng/ml'dir. 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml altında olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır. Yükleme 6-8 hafta boyunca haftada bir kez 50 000 IU vitamin D verildikten sonra, günde 1500-2000 IU idame ile devam edilmelidir. 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml olduğunda günde 800-1500 IU oral yol ile idame edilebilir. Obezlerde, vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç (GK, antiepileptik ilaç) kullananlarda, malabsorbsiyon sendromlarında doz 2-3 kat fazla olmalıdır. Günlük güvenli D vitamini limiti 4000 IU/gün'dür. Kronik granülom ile seyreden hastalıklarda (sarkoidoz, tüberküloz, kronik fungal infeksiyonlarda) ekstrarenal 1,25(OH)D yapımı olabileceğinden serum kalsiyum yakından takip edilmelidir (54).

2.3. Graves Hastalığı ve Vitamin D

Graves hastalığı, tiroid bezinde T hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterize otoimmün endokrin bir hastalıktır. Hastalığın erken evresinde Th1 aracılı inflamatuvar yanıt baskınken, ileri evrede Th2 aracılı immünite rol oynar.

Vitamin D doğal immün sistemi harekete geçirir, edinsel immün sistemi düzenleyerek bağışıklık toleransına teşvik ile immünomodülatör etki gösterir. 1,25 (OH)2D3, T-hücre proliferasyonu ve sitokin üretimini modüle eder. T hücrelerinin Th1 ve Th17 fenotipinden ziyade Th2 fenotipinde farklılaşmasına neden olur. Th1 sitokinlerinin (IL2 ve IFN γ) üretimini inhibe eder ve Th2 sitokin (IL-4) üretimini artırır. Düzenleyici T-hücre (Treg) üretimini artırır. Naif T hücreleri çok düşük VDR düzeyi gösterirken, aktive olan T hücrelerinde VDR düzeyi artar. Vitamin D'nin Th1 yanıtını baskılaması, GH patogenezinde koruyucu faktör olabileceğini düşündürmektedir (41,56).

VDR geninin polimorfizmleri, vitamin D aktivitesini azaltabilir. Yapılan meta-analiz çalışmalarında çeşitli etnik gruplarda VDR ve CYP27B1 gen polimorfizmleri ile otoimmün tiroid bozuklukları arasında önemli bir bağlantı olduğunu bildirmiştir (57–59) Asya ırkında VDR gen polimorfizminin GH duyarlılığına zemin hazırladığı saptanmıştır (58). Yamashita ve ark. ilk kez 2001 yılında Graves hastalarında, artmış vitamin D eksikliği prevalansını ortaya koymuştur (60).

TSHR-adenovirüs aşılması ile deneysel olarak GH indükleme çalışmalarında, vitamin D'den yoksun bırakılan BALB/c fareleri daha yüksek oranda Graves hipertiroidizmi geliştirdiği bildirilmiştir. GH'da genetik faktörlere göre daha az oranda olmakla birlikte vitamin D eksikliğinin hastalık gelişiminde etkili olduğu, gelişecek hipertiroidizmin insidansını ve şiddetini arttırabileceği gösterilmiştir. Vitamin D'nin insanlarda da aynı etkilere sahip olması muhtemeldir (9,61).

Tüm bunlar GH ile vitamin D düzeyi arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak vitamin D eksikliğinin hastalığın patogenezinde bir faktör mü yoksa hastalığın bir sonucu mu olduğu bilinmemektedir.

Son veriler, vitamin D takviyesinin tiroid fonksiyonunu iyileştirmek ve gelişen otoimmün tiroid hastalıklarından korunmak için güvenli ve ekonomik bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde otoimmün tiroid hastalığı ve vitamin D takviyesi konusundaki çalışmalar sınırlıdır. Vitamin D takviyesinin otoimmün tiroid hastalığının tedavisi veya önlenmesi üzerindeki yararlı etkisi yalnızca deneysel hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (9,61).

Şu anda Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından vitamin D eksikliğinde, standart tedavi yaklaşımı dışında fizyolojik değerlerinin üzerinde replasman önerisi bulunmamaktadır. Graves hastalığının önlenmesi veya tedavisinde vitamin D takviyesi önerilmesi lehinde veya aleyhinde hiçbir kılavuz mevcut değildir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine Haziran 2017 ile Haziran 2022 tarihleri arasında başvuran, yeni Graves Hastalığı tanısı alan ve aynı zamanda vitamin D düzeyi bakılmış olan hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.06.2022 tarih ve 2022-12-10 nolu karar ile izin alındı. (EK-1).

Yeni başlangıçlı Graves hastalığı tanısı konan 18 yaş üzerindeki, tanı aldığı dönemdeki 2 ay sürecine ait vitamin D düzeyine ulaşılabilen 176 hasta çalışmaya dahil edildi. Tanı öncesinde tiroide yönelik geçirilmiş cerrahi, RAI tedavi öyküsü olan, vitamin D seviyelerini etkileyecek ek hastalığı (primer hiperparatiroidi, nefrotik sendrom, lenfoma, malabsorbsiyon) olanlar, aktif psikiyatrik hastalığı olanlar ve gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Yeni başlangıçlı Graves hastalığı tanısı alan 176 hastadan, TRAb negatif olan 48 hastanın verileri çalışmaya dahil edilmedi.

TRAb pozitif olan 148 hasta tanı anındaki 25(OH)D düzeylerine göre 10 ng/mL altı (grup 1 - eksik) 45 hasta, vitamin D düzey 10-20 ng/mL (grup 2 - yetersiz) 53 hasta ve vitamin D düzey 20 ng/mL üzeri (grup 3 - yeterli) 50 hasta olarak 3 gruba ayrıldı. Grupların cinsiyet, tanı yaşı, tanı mevsimi (ilkbahar, yaz, sonbahar, kış), sigara kullanımı, oftalmopati varlığı, CAS skoru, tiroid USG'ndeki nodül varlığı, TSH, sT3, sT4, sT3/sT4 oranı, TRAb titreleri, anti-TPO, anti-TG düzeyleri, ATİ kullanma süresi ve kümülatif dozu, remisyona ulaşma süresi ve oranları karşılaştırıldı.

Hastalar GO açısından tecrübeli göz hekimlerince muayene edilerek oftalmopati varlığı, oftalmopati saptanması halinde CAS skoru (1-4) hesaplanarak kaydedildi. Graves oftalmopatisi varlığına göre Graves oftalmopatisi olan 49 hasta ve Graves oftalmopatisi olmayan 99 hasta olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup cinsiyet, tanı yaşı, tanı mevsimi (ilkbahar, yaz, sonbahar, kış), sigara kullanımı, oftalmopati varlığı, CAS skoru, tiroid USG'ndeki nodül varlığı, TSH, sT3, sT4, sT3/sT4 oranı, TRAb titreleri, 25(OH)D düzeyleri, anti-TPO, anti-TG düzeyleri, ATİ kullanma süresi ve kümülatif dozu, remisyona ulaşma süresi ve oranları karşılaştırıldı.

Hastaların tıbbi kayıtlarından hastalık seyrinde vitamin D replasmanı alıp almadığı incelenerek hastalık seyrinde vitamin D replasmanı alan 62 hasta, vitamin D replasmanı almayan 50 hasta olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup tanı anındaki TRAb titreleri, 25(OH)D düzeyleri, ATİ kullanma süresi ve kümülatif dozu, remisyona ulaşma süresi ve oranları karşılaştırıldı.

Hastalarda tanı anındaki 25(OH)D düzeyleri ile tanı yaşı, CAS skoru, TSH, sT3, sT4, sT3/sT4 oranı, TRAb titreleri, anti-TPO, anti-TG, ATİ kullanma süresi ve kümülatif dozu, remisyona ulaşma süresi ve oranları arasındaki korelasyon incelendi.

En az 12 ay ATİ tedavisi alan ve ötiroidi elde edilen hastalar ATİ tedavisi kesildikten sonra en az 6 ay klinik ve laboratuvar olarak ötiroid sağlandı ise remisyona girdiği kabul edildi. Remisyona ulaşan hastalar, özellikle remiyon sonrası ilk 6 ay 3 ayda bir, sonraki 6 ay bir olacak şekilde ilk 2 yıl izlenmesi amaçlandı. İzlemlerde hipertiroidi kliniği geliştirip TSH baskılanan hastalar nüks olarak kabul edildi. Çalışmanın retrospektif özelliğinden dolayı remisyona ulaşan hastaların tamamının remiyon sonrası 2 yıllık periyodunun incelenmesi mümkün olmadı.

3.1. Biyokimyasal Analiz

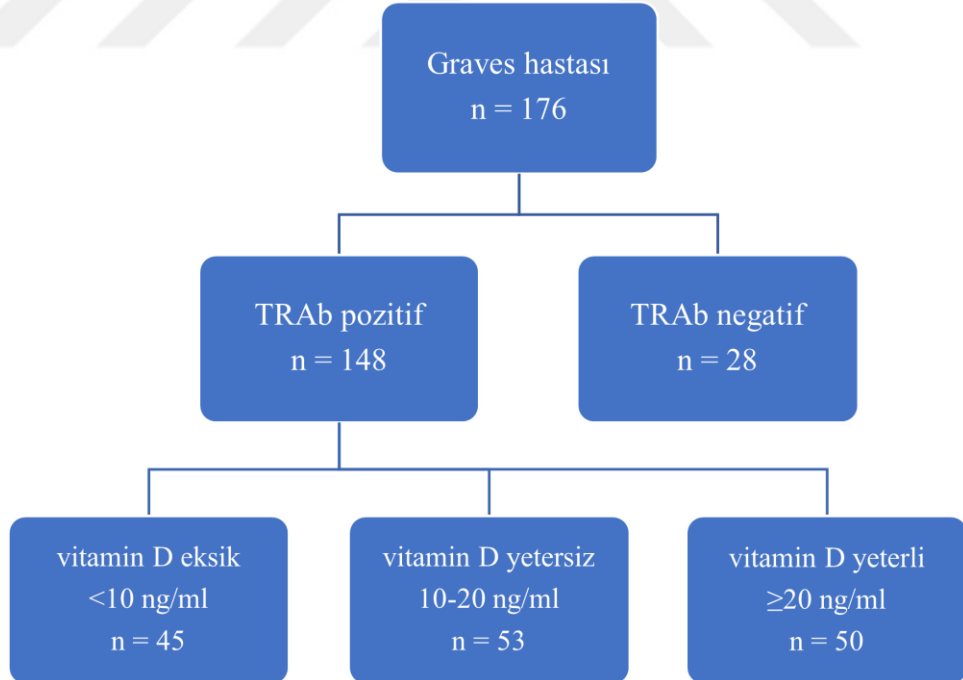
Hastalardan 12 saat açlık sonrası sabah alınan periferik kanda TSH, sT3, sT4, anti-TPO, anti-TG, TRAb titreleri, 25(OH)D düzey analizleri elektrokemilüminesans (ECLIA) yöntemi ile Cobas e-601 (Roche, Germany) cihazı ile aynı firmanın kitleri kullanılarak yapılmıştır. Testlerin referans değerleri; TSH 0.27-4.8 mIU/l, sT4 0.79-1.59 ng/dl, sT3 2.04-4.4 ng/dl, anti-TPO 0-34 IU/mL, anti-TG 0-115 IU/mL idi. Serum TRAb>1.75 IU/L pozitif olarak değerlendirildi.

3.2. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc. Chicago IL, USA®) versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Verilerin normal dağılım göstermediği durumlarda 2'li gruplar Mann Whitney U testi ile 2'den fazla gruplar ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Yeni tanı alan 176 Graves hastasında 148 (%84.09) olgu TRAb pozitif, 28 (%15.91) olgu TRAb negatif saptandı. Analize TRAb pozitif 148 (%84.09) olgu verileri dahil edildi. Olguların 41'i (%27.20) erkek, 107'si (%72.29) kadındı. Ortalama tanı alma yaşı $41,09 \pm 11,32$ olarak saptandı. Olguların 37'si (%25) ilkbaharda, 42'si (%28.38) yaz mevsiminde, 38'i (%25.68) sonbaharda ve 31'i (%20.95) kış mevsiminde tanı almıştı. Olguların 44'ü (%29.73) sigara kullanırken, 104 (%70.3) sigara kullanmamaktaydı. Olguların 49'unda (%33.1) Graves oftalmopatisi bulguları mevcuttu. Oftalmopatisi olan olguların CAS skoru 1.27 ± 1.38 olarak saptandı. Yapılan tiroid USG'nde 51'inde (%34.5) olguda tiroid nodülü saptandı.



Şekil 2: TRAb pozitif olguların Vitamin D düzeyine göre sınıflandırması

Olgular tanı anındaki 25(OH)D düzeylerine göre vitamin D eksik (<10 ng/ml), vitamin D yetersiz (10-20 ng/ml) ve vitamin D yeterli (≥ 20 ng/ml) olarak 3 gruba ayrıldı. Vitamin D eksik 45 (%30.4), vitamin D yetersiz 53 (%35.8) ve vitamin D yeterli 50 (%33.8) olgu saptandı.

Tablo 2: Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı

		n (%)
Cinsiyet	Erkek	41 (%27.7)
	Kadın	107 (%72.3)
Tanı alma yaşı (yıl)	<i>Ort±Ss</i>	41.09±11.32
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	42,5 (18-65)
Tanı mevsimi	İlkbahar	37 (%25.0)
	Yaz	42 (%28.4)
	Sonbahar	38 (%25.7)
	Kış	31 (%20.9)
Sigara	Yok	104 (%70.3)
	Var	44 (%29.7)
Oftalmopati varlığı	Yok	99 (%66.9)
	Var	49 (%33.1)
CAS skoru	<i>Ort±Ss</i>	1.27±1.38
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1 (0-4)
Tiroid USG nodül	Yok	97 (%65.5)
	Var	51 (%34.5)
25(OH)D (ng/ml)	<10 (eksik)	45 (%30.4)
	10-20 (yetersiz)	53 (%35.8)
	≥ 20 (yeterli)	50 (%33.8)

CAS: Klinik Aktivite Skoru USG: Ultrasonografi 25(OH)D: 25-hidroksivitamin D

Olguların tanı anındaki ortalama TSH, sT4, sT3, sT3/sT4, TRAb değeri, anti TPO, anti TG ve 25(OH)D değeri Tablo 2’de detaylı olarak verilmiştir. Takiplerinde 62 (%55.3) olgunun 25(OH)D replasmanı aldığı, 50 (%44.7) olgunun 25(OH)D replasmanı almadığı saptandı. Hasta bazında kullanılan ATİ ortalama kümülatif dozu MMZ için 6155.56±6887.48 mg, PTU için 35727.27±33913.39 olarak saptandı. Total ATİ kullanım süresi 23.61±10.59 ay olarak saptandı. Olguların 66’sı (%58.9) remisyona ulaşırken, 46’sı (%41.1) remisyona ulaşamadı. Remisyona girme süresi 27.29±7.26 ay olarak saptandı. Remisyona ulaşan hastaların 8’sinde (% 12.1) nüks saptandı. Nüks gelişme süresi ortalama 8.5±6.91 aydı.

Tablo 3: Tanı Anındaki Laboratuvar Değerleri ve Hastalık Seyri

	Ort±ss	Medyan (min-maks)
TSH (mIU/L)	0.013±0.009	0.015 (0.001-0.050)
sT4 (ng/dL)	3.99±5.30	3.11 (0.6-55.1)
sT3 (ng/L)	11.93±8.37	8.18 (2.8-32.5)
sT3/sT4 oranı (ng/L)/(ng/L)	0.35±0.13	0.36 (0.01-1.04)
TRAb (IU/L)	10.6±10.74	6.95 (1.76-63.2)
Anti TPO (IU/mL)	303.24±364.72	137.5 (0.4-1155)
Anti TG (IU/mL)	216.92±514.54	22.5 (0.01-4000)
25(OH)D (ng/ml)	17.48±10.65	15.38 (3-61)
Seyirde 25(OH)D replasmanı	Evet	62 (%55.3)
	Hayır	50 (%44.7)
ATİ kümülatif doz (mg)	MMZ	6155.56±6887.48
	PTU (mg)	35727.27±33913.39
		28500 (3000-99000)
Total ATİ kullanım süresi (ay) (n=148)	23.61±10.59	22 (8-76)
Remisyon	Evet	66 (%58.9)
	Hayır	46 (%41.1)
Remisyon ulaşma süresi (ay) (n=66)	27.29±7.26	26.5 (18-49)
Remisyona ulaştı ise, nüks	Evet	8 (%12.1)
	Hayır	58 (%87.9)
Nüks gelişme süresi (ay) (n=8)	8.5±6.91	5.5 (2-21)

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon sT4: Serbest Tetraiodotironin sT3: Serbest Triiodotironin

TRAB: TSH Reseptör Antikoru anti TPO: Anti-tiroperoksidaz Antikoru anti TG:Anti-tiroglobulin Antikoru

25(OH)D: 25-hidroksivitamin D ATİ: Antitiroid ilaç MMZ: Metimazol PTU: Propiltiourasil

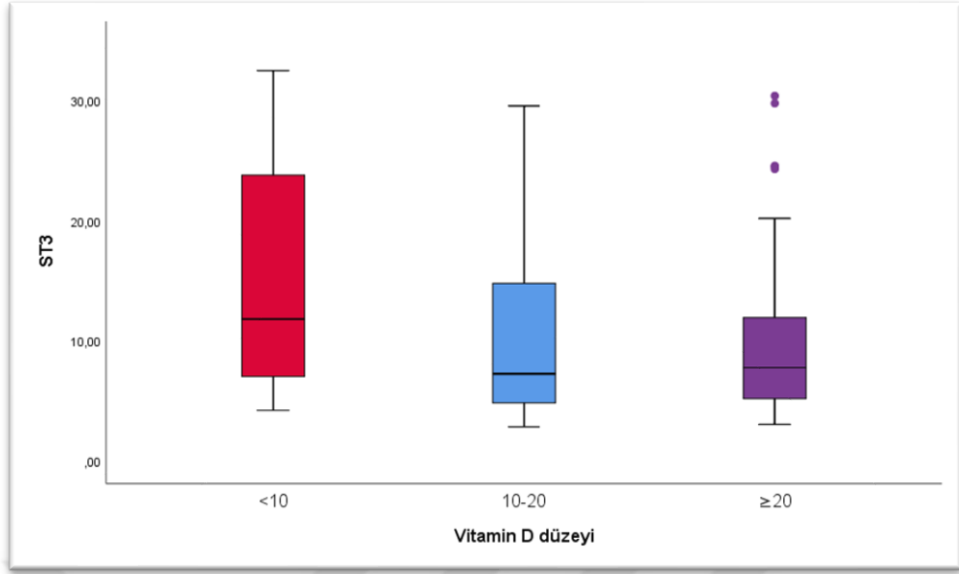
TRAb pozitif hastalar tanı anındaki 25(OH)D düzeylerine göre; vitamin D eksik (<10 ng/ml), vitamin D yetersiz (10-20 ng/ml) ve vitamin D yeterli (\geq 20 ng/ml) olarak 3 gruba ayrıldı ve grupların cinsiyet, tanı mevsimi, sigara kullanımı, oftalmopati varlığı, tiroid USG’de nodül varlığı, remisyon ve nüks oranları karşılaştırıldı. 25(OH)D düzeylerinin kışın <10 ng/ml olma oranının daha yüksek, sonbaharda 10-20 ng/ml arası ve \geq 20 ng/ml olma oranlarının daha yüksek olduğu saptandı.

Tablo 4: Tanı Anındaki 25(OH)D Gruplarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

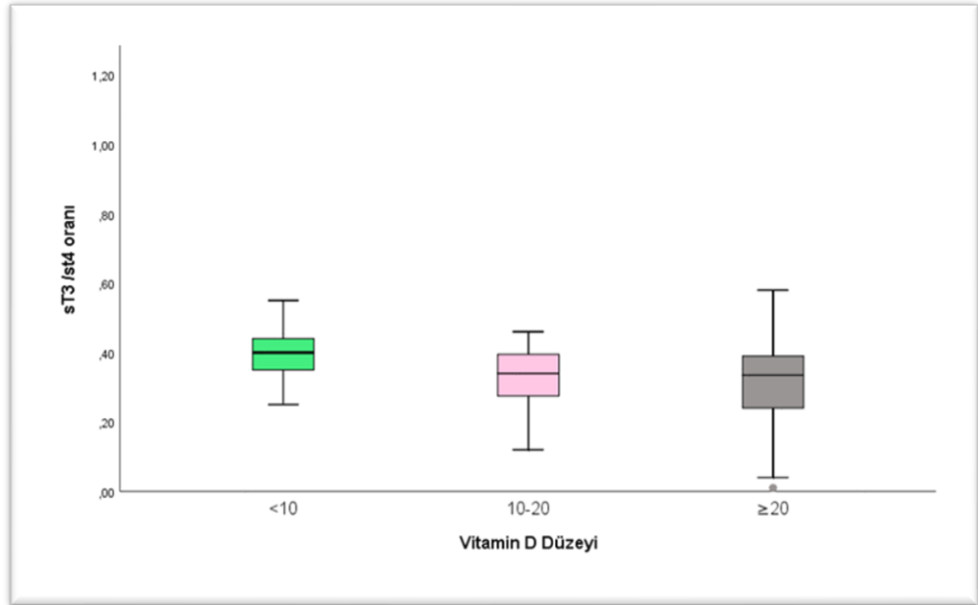
		25(OH)D Düzeyi (ng/ml)			p
		<10 Eksik n (%)	10-20 Yetersiz n (%)	\geq 20 Yeterli n (%)	
Cinsiyet	Erkek	9 (%21.9)	17 (%41.5)	15 (%36.6)	0.373
	Kadın	36 (%33.6)	36 (%33.6)	35 (%32.8)	
Tanı mevsimi	İlkbahar	10 (%27)	15 (%40.5)	12 (%32.5)	<0.001
	Yaz	15 (%35.7)	15 (35.7)	12 (%28.6)	
	Sonbahar	2 (%5.2)	18 (%47.4)	18 (%47.4)	
	Kış	18 (%58.1)	5 (%16.1)	8 (%25.8)	
Sigara	Yok	32 (%30.8)	38 (%36.5)	34 (%32.7)	0.909
	Var	13 (%29.5)	15 (%34.1)	16 (%36.4)	
Oftalmopati	Yok	27 (%27.3)	35 (%35.3)	37 (%37.4)	0.346
	Var	18 (%36.7)	18 (%36.7)	13 (%26.6)	
Tiroid nodül	USG Yok	30 (%30.9)	32 (%32)	35 (%36.1)	0.580
	USG Var	15 (%29.4)	21 (%41.2)	15 (%29.4)	
Remisyon	Hayır	15 (%32.6)	18 (%39.1)	13 (%28.3)	0.881
	Evet	22 (%33.4)	23 (%34.8)	21 (%31.8)	
Nüks	Hayır	18 (%31)	20 (%34.5)	20 (%34.5)	0.398
	Evet	4 (%50)	3 (%37.5)	1 (%12.5)	

Ki-Kare Testi

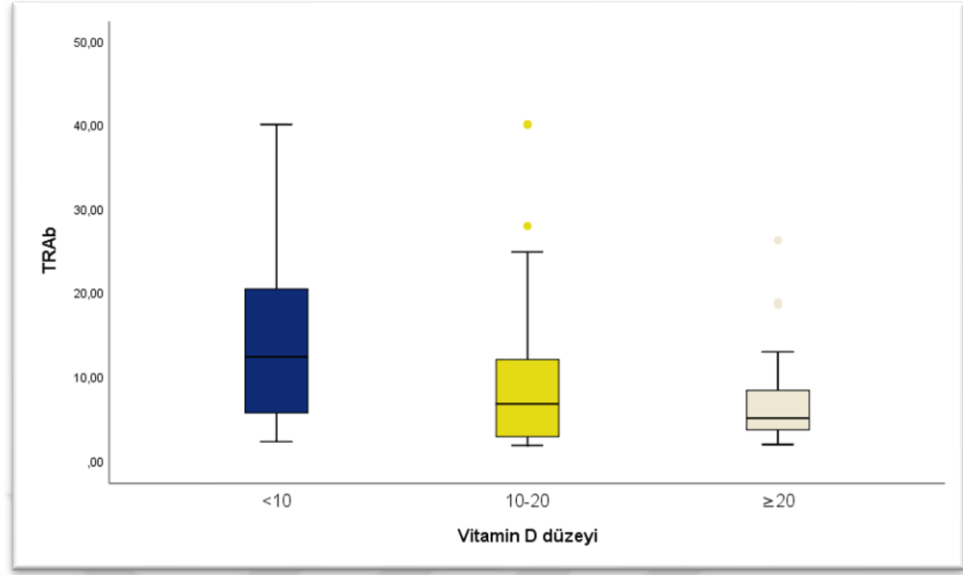
25(OH)D: 25-hidroksivitamin D USG: Ultrasonografi



Şekil 3: Tanı Anındaki 25(OH)D Düzeyi ile sT3 Seviyeleri



Şekil 4: Tanı Anındaki 25(OH)D Düzeyi ile sT3/sT4 Seviyeleri



Şekil 5: Tanı Anındaki 25(OH)D Düzeyi ile TRAb Seviyeleri

Vitamin D eksik (<10 ng/ml), vitamin D yetersiz (10-20 ng/ml) ve vitamin D yeterli (≥20 ng/ml) grupları; tanı alma yaşı, CAS skoru, TSH, sT4, sT3, sT3/sT4, TRAb, anti TPO, anti TG düzeyleri, ATİ kümülatif dozu, total ATİ kullanım süresi, remisyona ulaşma süresi ve nüks gelişme süreleri açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında sT3, sT3/sT4 oranı, TRAb, anti TPO değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptandı.

25(OH)D düzeyi <10 olan grupta sT3, sT3/sT4 oranı, TRAb, anti-TPO düzeyleri 25(OH)D düzeyi 10-20 ve ≥20 olan gruplara göre daha yüksek saptandı. Tanı anındaki 25(OH)D düzeyleri ile sT3, sT3/sT4 oranı, TRAb seviyeleri sırasıyla Şekil 1, Şekil 2 ve Şekil 3'te verilmiştir. Yapılan post-hoc analizi sonucu Anti TG, ATİ kümülatif dozu, total ATİ kullanım süresi, remisyona ulaşma süresi ve nüks gelişme süreleri ile 25(OH)D düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Tablo 5: Tanı Anındaki 25(OH)D Gruplarının Tanı Anındaki Laboratuvar Değerleri ve Hastalık Seyri

	25(OH)D Düzeyi (ng/ml)			p	
	<10 Eksik	10-20 Yetersiz	≥20 Yeterli		
	Medyan (min-maks)	Medyan (min- maks)	Medyan (min-maks)		
Tanı alma yaşı (yıl)	38 (18-62)	42 (18-65)	44 (18-64)	0.055	
CAS skoru	1 (0-4)	1 (0-4)	1 (0-4)	0.787	
TSH (mIU/L)	0.015 (0.001- 0.05)	0.015 (0.001- 0.05)	0.01 (0.001- 0.05)	0.069	
sT4 (ng/dL)	3.4 (1-55.1)	2.4 (1-7.77)	3.2 (0.6-30.3)	0.209	
sT3 (ng/L)	11.8 (4.18- 32.5)	7.23 (2.8-32.5)	7.75 (3-30.4)	0.007	
sT3/sT4 oranı (ng/L)/(ng/L)	0.4 (0.03- 1.04)	0.34 (0.12- 0.46)	0.34 (0.01- 0.58)	0.002	
TRAb (IU/L)	12.3 (2.2- 63.2)	6.7 (1.76-59.4)	5.02 (1.85- 26.2)	<0.001	
Anti TPO (IU/mL)	252 (0.4- 1155)	94 (1.8-1144)	111 (0.8- 1155)	0.049	
Anti TG (IU/mL)	16 (0.01- 1783)	22 (0.1-2253)	31 (0.3-4000)	0.622	
ATİ kümülatif doz	MMZ (mg)	4500 (1350- 28800)	4875 (750- 58500)	4237.5 (1725- 29775)	0.186
	PTU (mg)	15750 (3000- 99000)	63000 (36000- 90000)	16500 (4500- 28500)	0.169
Total ATİ kullanım süresi (ay) (n=148)	23.5 (9-45)	22 (10-48)	19 (8-76)	0.560	
Remisyon ulaşma süresi (ay) (n=66)	28 (18-45)	27 (18-49)	24 (18-42)	0.097	
Nüks gelişme süresi (ay) (n=8)	7.5 (2-16)	4 (3-21)	7 (7-7)	0.974	

Kruskal Wallis Testi

25(OH)D: 25-hidroksivitamin CAS: Klinik Aktivite Skoru TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

sT4: Serbest Tetraiodotironin sT3: Serbest Triiodotironin TRAB: TSH Reseptör Antikoru

anti TPO: Anti-tiroperoksidaz Antikoru anti TG:Anti-tiroglobulin Antikoru

ATİ: Antitiroid ilaç MMZ: Metimazol PTU: Propiltiourasil

Olgular oftalmopati varlığına göre iki gruba ayrılarak cinsiyet, tanı mevsimi, sigara kullanımı, tiroid USG’de nodül varlığı, seyirde 25(OH)D replasmanı, remisyon ve nüks oranları karşılaştırıldı. Oftalmopati varlığı ile remisyon arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Oftalmopati olmayan olgularda remisyon daha yüksek oranda saptandı.

Tablo 6: Oftalmopati Varlığı ile Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı

		Oftalmopati		p
		Yok	Var	
		n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Erkek	26 (%63.4)	15 (%36.6)	0.578
	Kadın	73 (%68.2)	34 (%31.8)	
Tanı mevsimi	İlkbahar	24 (%64.9)	13 (%35.1)	0.964
	Yaz	29 (%69.1)	13 (%30.9)	
	Sonbahar	26 (%68.4)	12 (%31.6)	
	Kış	20 (%64.5)	11 (%35.5)	
Sigara	Yok	74 (%71.1)	30 (%28.9)	0.090
	Var	25 (%56.8)	19 (%43.2)	
Tiroid USG nodül	Yok	61 (%62.9)	36 (%37.1)	0.153
	Var	38 (%74.5)	13 (%25.5)	
Seyirde 25(OH)D replasmanı	Yok	29 (%58)	21 (%42)	0.287
	Var	42 (%67.7)	20 (%32.3)	
Remisyon	Yok	24 (%52.2)	22 (%47.8)	0.040
	Var	47 (%71.2)	19 (%28.8)	
Nüks	Yok	43 (%74.1)	15 (%25.9)	0.157
	Var	4 (%50)	4 (%50)	

Ki-Kare Testi

USG: Ultrasonografi

25(OH)D: 25-hidroksivitamin D

Oftalmopati varlığına göre ayrılan iki grup tanı alma yaşı, TSH, sT4, sT3, sT3/sT4 oranı, TRAb, Anti TPO, Anti TG, 25(OH)D düzeyi, ATİ kümülatif dozu, total ATİ kullanım süresi, remisyona ulaşma süresi ve nüks gelişme süresine göre karşılaştırıldı. Oftalmopati varlığı ile TSH ve TRAb değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış olup oftalmopatisi olan grupta TSH düzeyleri daha düşük, TRAb düzeyleri ise daha yüksek saptandı.

Tablo 7: Oftalmopati Varlığı ile Laboratuvar Değerleri ve Hastalık Seyri

	Oftalmopati		p	
	Yok	Var		
	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)		
Tanı alma yaşı	43 (18-64)	41 (18-65)	0.651	
TSH (mIU/L)	0.015 (0.001-0.05)	0.01 (0.001-0.05)	0.035	
sT4 (ng/dL)	3.14 (0.6-30.3)	3.08 (1.11-55.1)	0.440	
sT3 (ng/L)	7.7 (2.8-32.5)	10.35 (3.68-32.5)	0.096	
sT3/sT4 oranı (ng/L)/(ng/L)	0.35 (0.01-1.04)	0.38 (0.03-0.54)	0.197	
TRAb (IU/L)	5.43 (1.76-59.4)	11.3 (1.82-63.2)	<0.001	
Anti TPO (IU/mL)	155 (0.4-1155)	116 (1.6-1144)	0.599	
Anti TG (IU/mL)	20 (0.1-2253)	30 (0.01-4000)	0.533	
25(OH)D (ng/ml)	15.7 (3.1-61)	15 (3-48.3)	0.419	
ATİ kümülatif doz	MMZ (mg)	4350 (750-58500)	4725 (1950-28800)	0.098
	PTU (mg)	33750 (4500-99000)	18000 (3000-28500)	0.221
Total ATİ kullanım süresi (ay) (n=148)	22 (8-76)	21 (10-45)	0.694	
Remisyon ulaşma süresi (ay) (n=66)	27 (18-49)	26 (18-38)	0.691	
Nüks gelişme süresi (ay) (n=8)	11.5 (4-21)	3.5 (2-11)	0.110	

Mann Whitney U Testi

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon sT4: Serbest Tetraiodotironin sT3: Serbest Triiodotironin

TRAb: TSH Reseptör Antikoru anti TPO: Anti-tiroperoksidaz Antikoru anti TG:Anti-tiroglobulin Antikoru

25(OH)D: 25-hidroksivitamin ATİ: Antitiroid ilaç MMZ: Metimazol PTU: Propiltiourasil

Olgular hastalık seyrinde 25(OH)D replasmanı alıp almamasına göre iki gruba ayrılarak cinsiyet, tanı mevsimi, sigara kullanımı, tiroid ultrasonografisinde nodül varlığı, remisyon ve nüks oranları karşılaştırıldı. 25(OH)D replasmanı alan ve replasman almayan iki grupta istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 8: Seyirde 25(OH)D Replasmanı ile Demografik ve Klinik Karşılaştırma

		Seyirde 25(OH)D replasmanı (n=112)		p
		Yok	Var	
		n(%)	n(%)	
Cinsiyet	Erkek	15 (%48.4)	16 (%51.6)	0.622
	Kadın	35 (%43.2)	46 (%56.8)	
Tanı mevsimi	İlkbahar	13 (%44.9)	16 (%55.1)	0.363
	Yaz	15 (%45.5)	18 (%54.5)	
	Sonbahar	15 (%55.6)	12 (%44.4)	
	Kış	7 (%30.4)	16 (%69.6)	
Sigara	Yok	30 (%39)	47 (%61)	0.073
	Var	20 (%57.1)	15 (%42.9)	
Tiroid USG nodül	Yok	34 (%48.6)	36 (%51.4)	0.280
	Var	16 (%38.1)	26 (%61.9)	
Remisyon	Yok	24 (%52.2)	22 (%47.8)	0.181
	Var	26 (%39.4)	40 (%60.6)	
Nüks	Yok	21 (%36.2)	37 (%63.8)	0.154
	Var	5 (%62.5)	3 (%37.5)	

Ki-Kare Testi

25(OH)D: 25-hidroksivitamin D

USG:Ultrasonografi

Seyirde 25(OH)D replasmanına göre iki gruba ayrılan olgularda tanı alma yaşı, TSH, sT4, sT3, sT3/sT4 oranı, TRAb, Anti TPO, Anti TG, 25(OH)D düzeyi, ATİ kümülatif dozu, total ATİ kullanım süresi, remisyona ulaşma süresi ve nüks gelişme süresine göre karşılaştırıldı ve herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 9: Seyirde 25(OH)D Replasmanı ile Laboratuvar Değerleri ve Hastalık Seyri

	Seyirde 25(OH)D replasmanı (n=112)		p	
	Yok	Var		
	Medyan (min-maks)	Medyan (min-maks)		
Tanı alma yaşı	39 (18-65)	44 (18-64)	0.293	
CAS skoru	1 (0-4)	1 (0-4)	0.388	
TSH (mIU/L)	0.015 (0.001-0.04)	0.015 (0.001-0.05)	0.730	
sT4 (ng/dL)	2.96 (0.6-55.1)	2.86 (0.97-30.3)	0.637	
sT3 (ng/L)	10.18 (3.09-32.5)	7.6 (3-32.5)	0.891	
sT3/sT4 oranı (ng/L)/(ng/L)	0.37 (0.03-1.04)	0.36 (0.01-0.6)	0.475	
TRAb (IU/L)	7.88 (1.76-59.4)	4.98 (1.85-63.2)	0.195	
Anti TPO (IU/mL)	196 (2.1-1155)	123 (0.8-1155)	0.210	
Anti TG (IU/mL)	17.1 (0.01-2253)	22 (0.1-2138)	0.729	
25(OH)D (ng/ml)	14.85 (5.6-42.2)	14.7 (3-61)	0.984	
ATİ kümülatif doz	MMZ (mg)	4800 (750-58500)	4237.5 (1200-28800)	0.237
	PTU (mg)	32250 (13500-90000)	18000 (3000-99000)	0.450
Total ATİ kullanım süresi (ay) (n=148)	23 (8-76)	20.5 (9-46)	0.130	
Remisyon ulaşma süresi (ay) (n=66)	28 (18-49)	25 (18-44)	0,216	
Nüks gelişme süresi (ay) (n=8)	7 (3-21)	4 (2-11)	0.368	

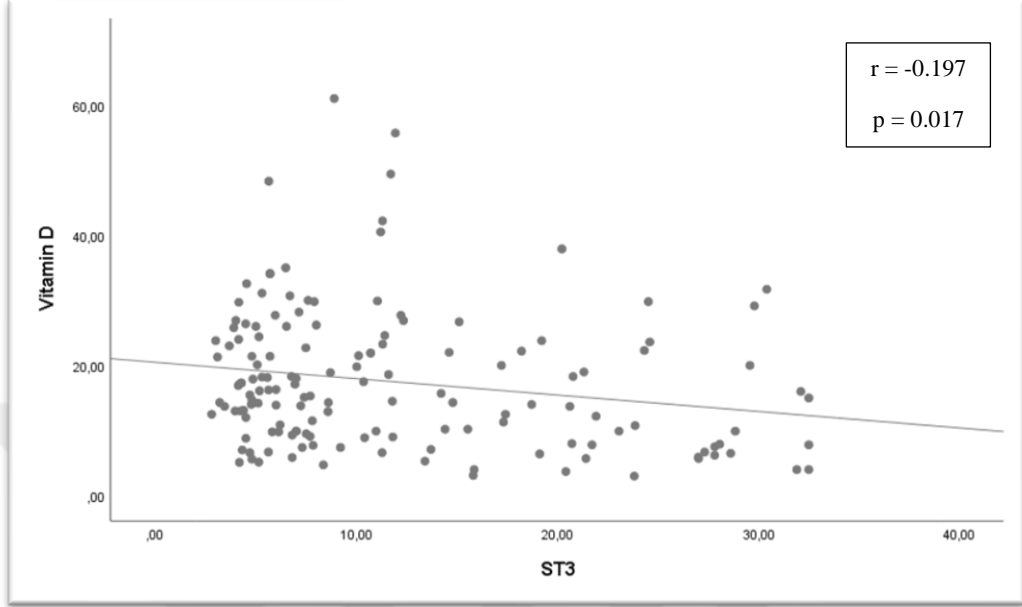
Mann Whitney U Testi

25(OH)D: 25-hidroksivitamin CAS: Klinik Aktivite Skoru TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

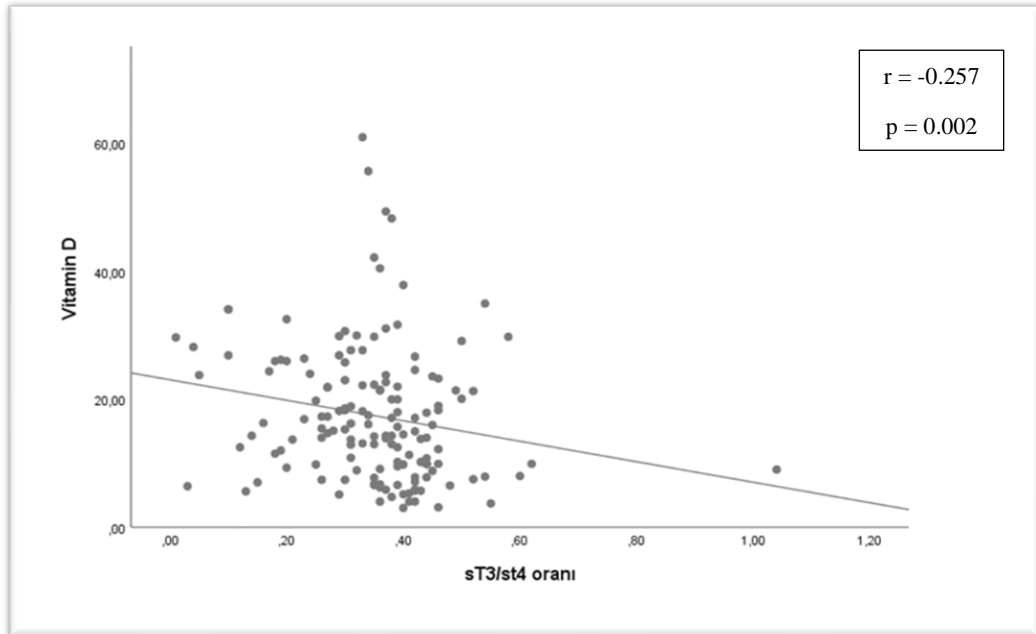
sT4: Serbest Tetraiodotironin sT3: Serbest Triiodotironin TRAB: TSH Reseptör Antikoru

anti TPO: Anti-tiroperoksidaz Antikoru anti TG:Anti-tiroglobulin Antikoru

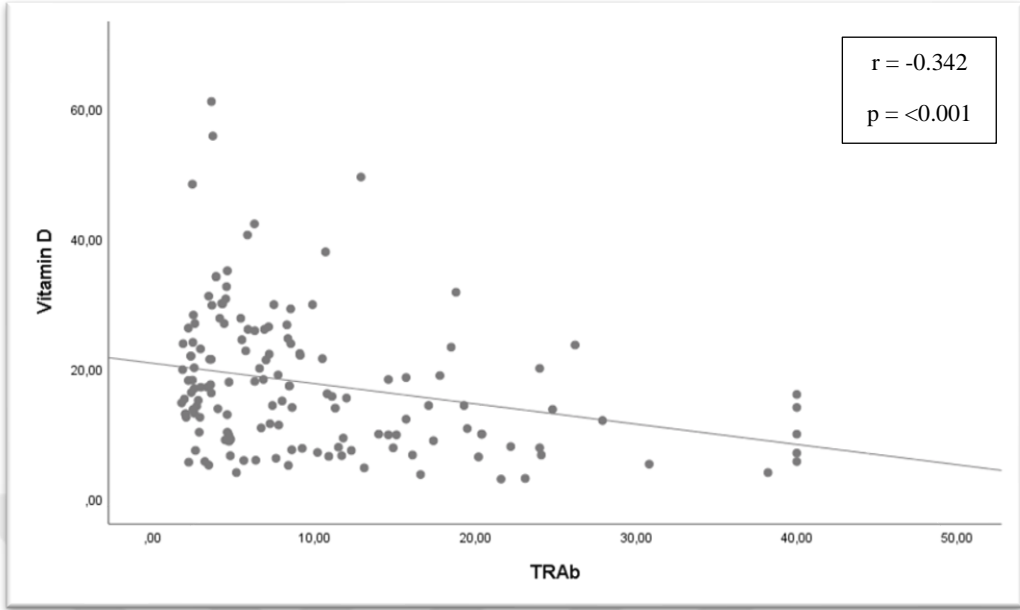
ATİ: Antitiroid ilaç MMZ: Metimazol PTU: Propiltiourasil



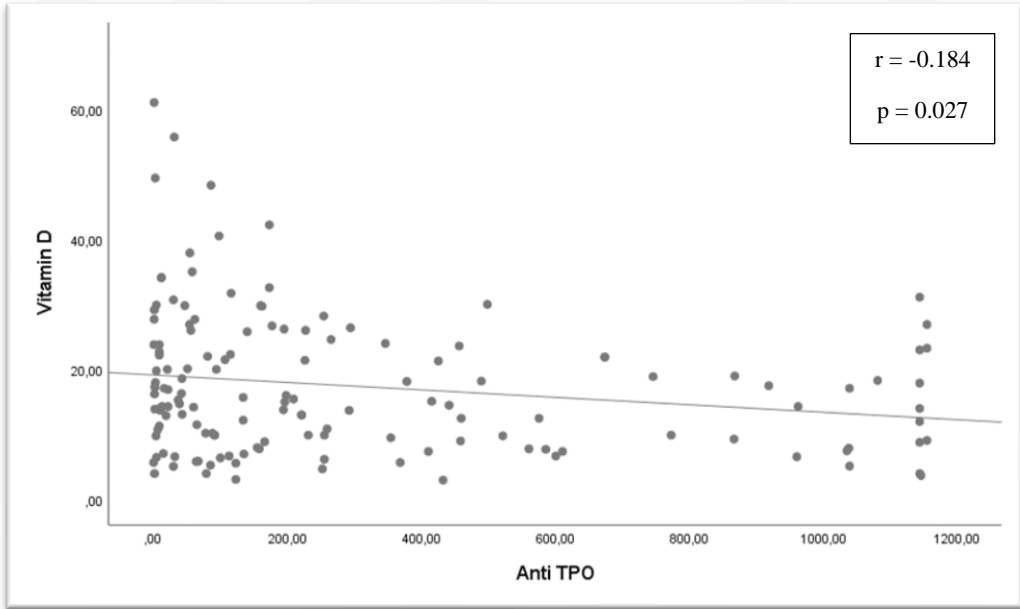
Şekil 6: Tanı Anındaki 25(OH)D ile sT3 Düzey Korelasyonu



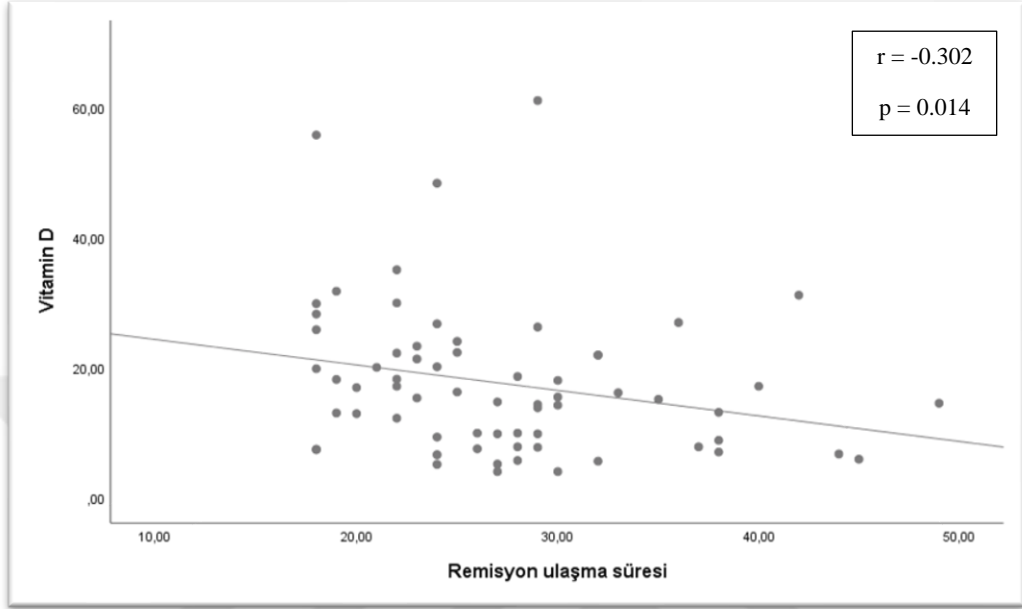
Şekil 7: Tanı Anındaki 25(OH)D ile sT3/sT4 Düzey Korelasyonu



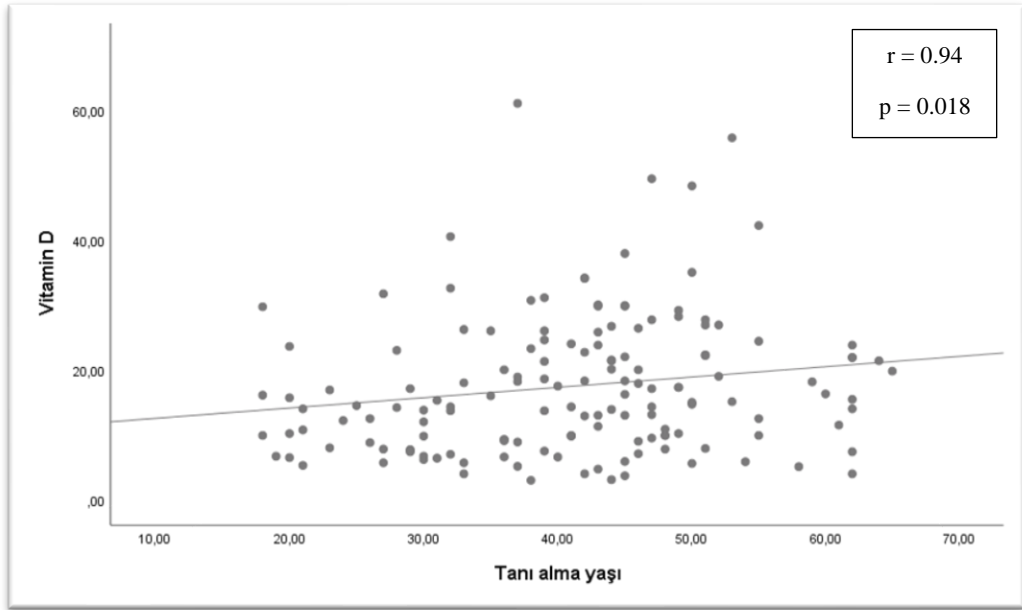
Şekil 8: Tanı Anındaki 25(OH)D ile TRAb Düzey Korelasyonu



Şekil 9: Tanı Anındaki 25(OH)D ile Anti-TPO Düzey Korelasyonu



Şekil 10: Tanı Anındaki 25(OH)D ile Remisyona Ulaşma Süresi Korelasyonu



Şekil 11: Tanı Anındaki 25(OH)D ile Tanı Alma Yaşı Korelasyonu

Tanı anındaki 25(OH)D düzeyleri ile tanı alma yaşı, TSH, sT4, sT3, sT3/sT4 oranı, TRAb, Anti TPO, Anti TG, 25(OH)D düzeyi, ATİ kümülatif dozu, total ATİ kullanım süresi, remisyona ulaşma süresi ve nüks gelişme süresi arasındaki ilişki incelendi. 25(OH)D düzeyi ile sT3, sT3/sT4 oranı, TRAb, anti TPO, remisyona ulaşma süreleri arasında ters yönlü korelasyon saptanırken tanı alma yaşı ile arasında aynı yönlü korelasyon bulundu.

Tablo 10: Tanı Anındaki 25(OH)D ile Laboratuvar ve Hastalık Seyir Korelasyonu

	25(OH)D (ng/ml)	
	r	p
Tanı alma yaşı	0.194	0.018
CAS skoru	-0.041	0.781
TSH (mIU/L)	-0.077	0.355
ST4 (ng/dL)	-0.047	0.574
ST3 (ng/L)	-0.197	0.017
sT3/sT4 oranı (ng/L)/(ng/L)	-0.257	0.002
TRAb (IU/L)	-0.342	<0.001
Anti TPO (IU/mL)	-0.184	0.027
Anti TG (IU/mL)	0.050	0.570
ATİ kümülatif doz	MMZ (mg)	-0.184
	PTU (mg)	0.082
Total ATİ kullanım süresi (ay)	-0.097	0.313
Remisyona ulaşma süresi (ay)	-0.302	0.014
Nüks gelişme süresi (ay)	0.108	0.799

Spearman Korelasyon Testi

25(OH)D: 25-hidroksivitamin CAS: Klinik Aktivite Skoru TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

sT4: Serbest Tetraiodotironin sT3: Serbest Triiodotironin TRAb: TSH Reseptör Antikoru

anti TPO: Anti-tiroperoksidaz Antikoru anti TG: Anti-tiroglobulin Antikoru

ATİ: Antitiroid ilaç MMZ: Metimazol PTU: Propiltiourasil

5. TARTIŞMA

Mevcut çalışmada, GH şiddeti ve seyri ile vitamin D seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Graves hastalığının genç kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak olguların %72.29'u (n=107) kadın, kadın/erkek oranı 2.69, ortalama tanı yaşı $41,09 \pm 11,32$ olarak saptandı.

Vitamin D eksikliği ülkemizde oldukça yaygındır. Türkiye'nin Hekimoğlu ve ark. tarafından yapılan prevalans çalışmasında, kış mevsimin sonunda 20 yaş üzeri yetişkinlerin %74.9'unda 25(OH)D düzeylerini <20 ng/mL saptanmıştır. Türkiye'nin kentsel, denize kıyısı olmayan bölgelerinde ve kadınlarda prevalans daha yüksek oranlarda bildirilmiştir (62). Yine ülkemizde 25(OH)D düzeylerine ilişkin bir çalışmada 25(OH)D eksiklik prevalansı en yüksek 20-30 yaş grubu arasında bulunmuştur. 40 yaş üzeri grupta ise, 10-40 yaş grubuna oranla daha yüksek 25(OH)D düzeyleri saptanmıştır (63). Çalışmamızda genel popülasyona benzer şekilde, Graves olgularının tanı alma yaşı ile 25(OH)D düzeyi arasında aynı yönlü korelasyon saptandı ($r=0.194$, $p=0.018$). Artan yaş ile 25(OH)D düzeylerinde artış; yaş alan bireylerin hastane başvurularının fazlalığı, vitamin D replasman kullanımı, kentsel çalışma hayatından ziyade kırsal alanda geçirilen zaman fazlalığı ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda yeni tanı Graves olguların %66.2'sinde vitamin D düzeyleri yetersiz ve eksik düzeyde (≤ 20 ng/ml), %33.8'inde ise vitamin D yeterli düzeyde (≥ 20 ng/ml) saptandı. Olguların tanı anındaki medyan 25(OH)D düzeyi 15.38 ng/ml idi.

Literatürde bulgularımızla örtüşen birçok çalışma bulunmaktadır. Daha önceki çalışmalarda otoimmün tiroid hastalıklarında normal popülasyona oranla 25(OH)D seviyeleri daha düşük bildirilmiştir (64–67). 2011 yılında Kivity ve ark. OITH ve vitamin D düzeylerine yönelik çalışmasında, Graves ve Hashimoto hastalarından oluşan 50 OITH hastasının 25(OH)D <10 ng/ml olan grubunda, >10 ng/ml olan grubuna oranla daha fazla anormal tiroid hormon fonksiyonu saptamıştır ($p=0.059$) (68).

Yeni başlangıçlı Graves hastalarında, serum 25(OH)D düzeylerinin sağlıklı popülasyona oranla daha düşük olduğu ilk kez Yamashita ve ark. tarafından 208 Japon hasta grubunda gösterilmiştir (60). Benzer şekilde Mangaraj ve ark. yeni tanı konulan 84 Graves hastasında, sağlıklı kontrol grubuna oranla 25(OH)D düzeylerini daha düşük saptamışlardır ($p=0.019$) (69). 2015 yılında Çin’de Ma ve ark. kış mevsiminde tanı alan 70 Graves, 70 Hashimoto hastasını retrospektif olarak incelemişler ve çok değişkenli lojistik destek analizde serum 25(OH)D düzeyindeki her 5 nmol/L artışı, Graves ve Hashimoto riskinde sırasıyla 1,55 ve 1,62 kat azalma ile ilişkilendirilmiştir (64). 2022 yılında yapılan sistematik bir derlemede; yıllara göre sırasıyla Kivity ve ark., Yasuda ve ark., Ünal ve ark., Ma ve ark., Planck ve arkadaşlarının çalışmaları incelenmiştir. Çalışmalarda birbiri ile benzer şekilde, totalde 443 Graves hastasında, sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde düşük 25(OH)D düzeyleri saptanmıştır (64–68,70). Ke ve ark. OITH ile 25(OH)D ilişkisini araştırmak üzere 51 yeni tanı Graves, 61 yeni tanı Hashimoto, 63 tedavi altında ötiroid Hashimoto ve 51 sağlıklı kontrol ile çalışma grubu oluşturmuştur. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Hashimoto ve ötiroid Hashimoto grubunda daha düşük 25(OH)D düzeyleri saptanmıştır ancak literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak Graves grubunda kontrol grubuna göre 25(OH)D düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p=0.808$). Yazarlar bu farklılığın nedenini tam olarak açıklayamadıklarını ifade etmişlerdir (71).

Anti-TPO ve anti-TG tiroid otoimmünite göstergesi olan tiroid otoantikorlarıdır. Graves hastalığında anti-TPO % 60-90, anti-TG % 30 oranında pozitif saptanmaktadır. Çalışmamızda olguların tanı anı serum 25(OH)D düzeyleri ile anti-TG arasındaki anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak Graves hastalarında daha yüksek oranda pozitifliği saptanan anti-TPO’nun, 25(OH)D düzeyi eksik olan grupta yetersiz ve yeterli olan gruba oranla daha yüksek düzeylerde olduğu görüldü ($p=0.049$). Ek olarak tanı anındaki serum 25(OH)D düzeyi ile anti-TPO arasında ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0.184$, $p=0.027$). Türkiye’de Ünal ve ark. OITH ile yaptıkları çalışmada 254 Hashimoto, 27 Graves ve 124 kontrol olgusu ile 3 grup oluşturmuştur. En yüksek 25(OH)D yetersizliği %85.2 oranı ile Graves grubunda saptanmıştır. 25(OH)D ile anti-TPO arasında ($r=-0.17$, $p=0.003$) ve 25(OH)D ile anti-TG arasında ($r=-0.13$, $p=0.025$) ters yönlü korelasyon saptanmış böylece

literatürde ilk kez hem Hashimoto hem Graves hastalarında 25(OH)D ile anti-TPO ve anti-TG arasında ters yönde korelasyon gösterilmiştir (70). Diğer yayınlara bakıldığında ise Zhang ve ark., Ma ve ark., Mangaraj ve ark., Planck ve ark. çalışmalarında Graves hastalarında 25(OH)D düzeyleri ile anti-TPO ve anti-TG arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (64,65,69,72).

TRAb, Graves patogenezinin sorumlu tutulan otoantikordur ve otoimmüitenin iyi bir belirteçidir. Hastalığın tanısında, şiddetinde, oftalmopati varlığında ve nüksünü öngördürmede önemli bir parametre olarak değerlendirilmektedir. Çalışmamızda yeni tanı Graves olgularının 25(OH)D düzeyi eksik olan grubunda, yetersiz ve yeterli grubuna göre TRAb düzeyleri daha yüksek saptandı ($p<0.001$). Ek olarak çalışmamızda 25(OH)D düzeyi ile TRAb seviyeleri arasında ters yönlü korelasyon saptandı ($r=-0.34$, $p<0.001$). Çalışmamıza benzer şekilde Çin’de Zhang ve ark. yaz ve sonbahar mevsiminde tanı alan 70 Graves hastası ile yaptıkları çalışmada TRAb pozitif hastalarda ($n=35$), TRAb negatif ($n=35$) ve sağlıklı kontrol grubuna ($n=70$) oranla daha düşük 25(OH)D düzeyleri saptamıştır. TRAb pozitif grupta antikör seviyeleri ile 25(OH)D düzeyleri arasında ters yönlü korelasyon saptanmıştır ($r=-0.5$; $p<0.05$). TRAb negatif grupta, 25(OH)D düzeyi ile TRAb titresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (72). Yine Çin’de Ma ve ark. kış mevsiminde tanı alan 70 Graves hastasında, tanı anındaki 25(OH)D düzeyleri ile TRAb titresi arasında ters yönde zayıf korelasyon saptamıştır ($r=-0.25$, $p=0.036$) (64). Bu çalışmalardan farklı olarak Hindistan’da Mangaraj ve ark. mevsim fark etmeksizin 84 yeni tanı Graves hastası ile yaptığı çalışmada, 25(OH)D (<10 ng/ml) düzeyine sahip olguların en yüksek TRAb titrelerine sahip olma eğiliminde olduğunu ve TRAb pozitiflik oranının 25(OH)D <20 ng/ml grubunda %100, 25(OH)D >20 ng/ml grubunda %37.5 olduğunu saptamıştır. Ancak 25(OH)D düzeyleri ile tiroid hormonları, TRAb titreleri ve tiroid hacmi arasında anlamlı korelasyon gösterememişlerdir (69). Planck ve ark. farklı etnik köken içeren örneklemde mevsim fark etmeksizin, yeni tanı 293 Graves hastasında çalışma yapmıştır. Tanı anındaki 25(OH)D düzeyleri ile tiroid hormonları, tiroid otoantikörleri TRAb ve anti-TPO arasında anlamlı ilişki gösterememişlerdir. Yazarlar bunun nedeninin; etnisite farklılığı, çalışma grubundaki olgu sayısının fazlalığı, çalışmaya katılan

olguların hepsinin TRAb pozitif olması ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (65).

Tiroid hormon seviyeleri ile vitamin D düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığı da dikkat çeken bir konudur. Tiroid bez hiperfonksiyonu ile karakterize Graves hastalığında T3 hormon yüksekliği baskındır. T3 hormon yüksekliği hipertiroidizmin ciddiyeti ile ilişkilidir. Graves hastalığında sT3/sT4 oranı hipertiroidi şiddetini ve nüksü öngördürmede faydalı bir gösterge olarak kabul edilir (26,73). Literatürde Graves hastalığı ve 25(OH)D düzeylerine yönelik yapılan 4 ayrı çalışma incelendiğinde normal popülasyona oranla Graves hastalarında daha düşük gözlenen 25(OH)D düzeylerinin; TSH, sT3 ve sT4 ile ilişkisi gösterilemediği görülmektedir (64,65,69,72). Ali ve ark. 2022 yılında 90 Graves hastası ile yaptığı çalışmada 25(OH)D düzeyleri ile TSH, tT3, tT4, sT3, sT4 arasında korelasyon saptamışlardır. Çalışmadaki en güçlü bağlantı 25(OH)D düzeyi ile sT3 arasındaki ters korelasyondur ($r=-0.451$, $p<0.005$) (74). Çalışmamızda tiroid hormonları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, tanı anındaki 25(OH)D düzeyi ile sT4 arasında anlamlı ilişki saptanmadı ancak 25(OH)D düzeyi eksik olan grupta, yetersiz ve yeterli olan gruba oranla daha yüksek sT3 ($p=0.007$) düzeyleri saptandı. Bildiğimiz kadarıyla literatürde Graves hastalığında tanı anındaki sT3/sT4 oranı ile serum 25(OH)D düzeylerine yönelik veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda tanı anındaki serum 25(OH)D düzeyleri düşük olgularda, anlamlı düzeyde daha yüksek sT3/sT4 oranları saptandı ($p=0.002$). Ek olarak korelasyon analizinde 25(OH)D düzeyleri ile sT3 ($r=-0.197$, $p=0.017$), sT3/sT4 oranı ($r=-0.257$, $p=0.002$) ters yönde korelasyon saptandı.

Daha önceki çalışmalarda otoimmün hastalıkların seyrinin mevsimsel olarak değişebileceği öne sürülmüştür. Kuzey yarım kürede kış sonu ilkbahar başında 25(OH)D düzeyleri en düşük seviyelere ulaşır. Azalan 25(OH)D seviyelerinin otoimmün hastalıkların klinik şiddet ve aktivite artışı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (75). Birleşik Krallık'ta 22 milyonluk geniş ölçekli bir popülasyon ile yapılan otoimmün hastalıkların insidans çalışmasında; T1DM insidansının kış mevsiminde, vitiligo insidansının yaz mevsiminde artış gösterdiği saptanmış ancak Graves hastalığı insidansında anlamlı mevsimsel farklılık saptanmamıştır (76). Çalışmamızda 25(OH)D düzeylerinin kış mevsiminde <10 ng/ml, sonbaharda $10-20$ ng/ml arası ve ≥ 20 ng/ml olma oranlarının daha yüksek olduğu saptandı. Ancak

olguların tanı alma mevsimine bakıldığında %25'i ilkbahar, %28.38'i yaz, %25.68'i sonbahar ve %20.95'i kış mevsiminde olduğu ve literatür ile benzer şekilde Graves olguların tanı alma mevsiminde anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Graves hastalık insidansında anlamlı mevsimsel farklılığın olmayışı; sıcak mevsimlerde hipertiroidi kliniğinde görülen sıcak intoleransı artışı, kış mevsiminde viral enfeksiyon artışı ve bireylerin mevsimsel olarak değişebilen diyetle iyot miktarı gibi pek çok mevsimsel faktörün var olmasının etkili olabileceği düşünüldü.

Graves oftalmopatisi organ disfonksiyonuna neden olabilen yaşam kalitesi etkileyen, en sık görülen tiroid dışı bulgudur. Avustralya'da Lahooti ve ark. OITH olan 37 Graves, 69 Hashimoto ve OITH olmayan 82 Multinodüler Guatr olmak üzere 3 grup ile çalışma yapmıştır. Graves grubunda oftalmopati varlığında daha düşük 25(OH)D düzeyleri saptanmıştır ($p=0.08$) ancak Hashimoto grubunda oftalmopati varlığı ile 25(OH)D düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (77). Mısır'da Sheriba ve ark. tarafından GO olan 30 Graves hastası, oftalmopatisi olmayan 30 Graves hastası ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve GO olan grubun %100'ünde 25(OH)D eksikliği, oftalmopatisi olmayan Graves hasta grubunun %66.7'sinde eksiklik, %23.3'ünde yetersizlik saptanmıştır. GO olan grupta daha düşük TSH, daha yüksek sT3 ve sT4 düzeyleri ($p<0.05$), medikal tedavide ihtiyaç duyulan karbimazol dozunun daha yüksek ve uzun süreli ($p=0.001$) olduğu ve ek olarak GO olan grupta egzoftalmi derecesi ile 25(OH)D düzeyleri arasında ters korelasyon varlığı saptanmıştır ($p<0.01$) (78). 2020'de Heisel ve ark. benzer şekilde GO varlığında, 25(OH)D düzeylerini daha düşük saptamışlardır ($p=0.0056$) (79). Planck ve ark. 292 Graves hastasından oluşan daha büyük örneklemli çalışmasında, diğer çalışmalardan farklı olarak 25(OH)D düzeyleri ile GO varlığı arasında ilişki saptamamışlardır (65). Çalışmamızda Graves oftalmopatisi olan olguların TSH düzeyleri daha düşük ($p=0.035$), TRAb düzeyleri ise daha yüksek ($p<0.001$) düzeylerde saptandı. Oftalmopatisi olmayan olguların hastalık seyrinde, daha yüksek oranda remisyona ulaştığı görüldü ($p=0.040$). Ancak tiroid oftalmopatisi ile 25(OH)D düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Medikal tedavide gebeliğin ilk trimesteri haricinde öncelikle önerilen tiyonamid MMZ'dür. Çalışmamızda olguların %90.17'si MMZ, %9.83'ü PTU ile literatürle uyumlu olarak tedaviye başlandığı saptandı. Total ATİ kullanım süresi

ortalama 23.61 ± 10.59 aydı. Bilindiği kadarıyla literatürde tiyonamidler için ötiroidi sağlanana kadar kullanılan kümülatif ATİ doz hesabı bulunmamaktadır.

Çalışmamızda olguların ötiroidi sağlanana kadar kullanılan kümülatif ATİ doz MMZ için 6155.56 ± 6887.48 mg, PTU için 35727.27 ± 33913.39 mg idi. Olguların %58.9'u remisyona ulaştı. Remisyona ulaşma süreleri 27.29 ± 7.26 aydı. Remisyon sonrası seyri takip edilebilen 66 hastanın %12.1'inde (n=8) nüks saptandı. Ortalama nüks gelişme süresi 8.5 ± 6.91 aydı. Literatürde nüks oranları %30-70 arasında olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda daha düşük nüks oranının saptanması, olguların nüks için yüksek riskte olduğu ilk 2 yıllık takibinin henüz tamamlanmaması, hastaların remisyon sonrası kontrollere gelmemesi/verilerine ulaşamaması olabilir. Benker ve ark. 1998 yılında Graves tanısı ile medikal tedavi başlanacak hastaları randomize iki gruba ayırarak gerektiğinde levotiroksin takviyesi ile sabit 10 mg MMZ (n=156) ve sabit 40 mg MMZ (n=157) ile 12 ay tedavi etmiştir. Ortalama $4,3 \pm 1,3$ yıl takip süresi sonunda hasta gruplarının nüks oranlarında anlamlı fark gösterilmemiştir (p=0.517) (80). Bu çalışma ile yüksek doz MMZ tedavisinin hastalık seyrine ek katkısı olmadığı gösterilmiştir. Doz titrasyonlu rejim ile ATİ dozu titre edilen çalışmamızda, olguların remisyona ulaşmada ihtiyaç duyduğu kümülatif ATİ dozu hesaplanmıştır. Tanı anındaki serum vitamin D düzeylerine göre ayrılan eksik, yetersiz ve yeterli gruplarının takiplerinde ihtiyaç duyulan kümülatif MMZ, PTU dozunda ve ATİ kullanım süresinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Amerika'da 2022 yılında yaş ortalaması 67.1 olan 25.871 katılımcı otoimmün hastalık gelişimi açısından takip edilmiştir. Katılımcılar randomize çift kör gruplara ayrılarak 2000 IU/gün kolekalsiferol veya eşleştirilmiş plasebo ve 1000 mg/gün omega 3 yağ asiti veya eşleştirilmiş plasebo verilerek ortalama 5.3 boyunca takip edilmiştir. Takip sürecinde katılımcıların %18'inde en az bir otoimmün hastalık geliştiği bildirilmiş. Omega 3 yağ asiti olsun veya olmasın kolekalsiferol takviyesi otoimmün hastalık insidansını %22 oranında azaltırken, kolekalsiferol replasmanı olsun veya olmasın gün omega 3 yağ asiti takviyesi otoimmün hastalık insidansını %15 oranında azalttığı gösterilmiştir (81). Tüm bu bulgular eşliğinde Graves hastalık seyrinde de vitamin D replasmanının hastalık seyrine olumlu katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Kawakami ve ark. Japonya'da 30 Graves tanısı alan olguyu randomize iki gruba ayırarak yarısına MMZ ile diğer yarısına ise MMZ ek olarak 6

ay süreyle 1.5 mcg 1- α hidroksivitamin D3 takviyesi ile tedavi vermişlerdir. Her iki grupta da kullanılan kümülatif MMZ'e dozunda anlamlı farklılık gözlenmezken, 1- α hidroksivitamin D3 takviyesi alan grupta TSH, sT3, sT4 değerlerinin daha erken normaleştiği görülmüştür (82). Cho ve ark. tarafından tanı anında vitamin D eksikliği olan 210 Graves olgusundan 150'sine (%71) ATİ ilaç ile 60'ına (%29) ATİ ye ek olarak 25(OH)D \geq 20 ng/ml olacak şekilde günlük 1000–2000 IU kolekalsiferol replasmanı ile tedaviye başlanmıştır. Replasman alan ve almayan iki grupta benzer nüks oranları saptanırken (%38'e karşı %49, p=0.086), vitamin D replasmanı almayan grupta nüksün daha erken geliştiği saptanmıştır (p=0.016) (83). 2022 yılında Gallo ve ark. Yeni tanı 42 Graves olgusunu rastgele iki gruba ayırarak yarısına MMZ monoterapisi, diğer yarısına MMZ'le birlikte 6 ay 100 mcg/gün selenyum ve 7000 IU/hafta kolekalsiferol replasmanı yapmışlardır. Her iki grupta da ihtiyaç duyulan MMZ dozunda anlamlı değişiklik gözlenmezken, replasman yapılan grubun sT4 seviyelerinin daha hızlı normal aralığa ulaştığını saptanmıştır. Optimal selenyum ve 25(OH)D seviyeleri sağlandığında, MMZ tedavisinde ötiroidinin daha erken sağlanabildiğini ve etkinliğinin arttığı gösterilmiştir (84). ATİ tedavisi başlanan yeni tanı Graves olgularında vitamin D replasmanın remisyon üzerine etkilerini değerlendiren randomize, plasebo kontrollü ilk çalışma yeni yayınlanan D Vitamini ve Graves Hastalığı; Morbidite ve Relaps Azaltma (DAGMAR) çalışmasıdır. Kolekalsiferol 2800 IU/gün replase edilen grup ve plasebo grubu çift kör takip edilmiştir. Beyaz ırkta yapılan bu çalışmada yüksek doz vitamin D replasmanının hastalık remisyonuna anlamlı katkıda bulunmadığı gözlenmiştir (85). Çalışmamızda literatürde yeni yayınlanan çalışmaya benzer olarak kolekalsiferol replasmanı alan ve almayan iki grupta remisyon girme oranları, remisyon ulaşma süresi, nüks etme oranları (p=0.154) ve nüks gelişme süresinde anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0.181, p=0,216, p=0.154). Ancak retrospektif çalışmamızda, vitamin D replasmanı alan grubun aldığı replasman dozu ve süresi standardize edilemediğinden MMZ tedavisine olası katkısı ayrıntılı olarak değerlendirilememiştir.

Daha önce de belirtildiği üzere çalışmanın retrospektif doğası, uzun dönem takip gerektiren Graves hastalık seyrinde hastaların tedaviye uyum ve aynı

merkezden uzun süreli takibin her olguda mümkün olmaması, 25(OH)D replasmanının standardize edilememesi çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Literatürdeki çalışmaların çoğunluğunda Graves hastalarında vitamin D düzeylerinin düşük olduğu, hastalığın otoimmün belirteçleri ile vitamin D düzeyleri arasında ters yönlü ilişki olduğu gösterilmekle birlikte ilişki saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (68–70,72). Çalışmalar arasındaki çelişkili sonuçlar; farklı etnik köken ve küçük hasta gruplarının çalışılması ve VDR polimorfizmi ile ilişkili olabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda yeni tanı alan Graves hastalarının %30.4'ünde vitamin D düzeyleri eksik, %35.8'inde vitamin D düzeyleri yetersiz saptandı. Vitamin D düzeyi eksik grup diğer gruplarla karşılaştırıldığında sT3, sT3/sT4 oranı, TRAb ve anti-TPO seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Tanı anındaki serum 25(OH)D seviyeleri ile tanı anındaki sT3, sT3/sT4 oranı, TRAb, anti TPO seviyeleri ve remisyona ulaşma süreleri arasında ters yönlü korelasyon olduğunu gösterildi. Medikal tedavide ATİ kullanımına ek olarak vitamin D replasmanı ile hastaların ATİ kullanma süresi, total ATİ dozu, remisyona girme ve nüks oranları arasında ilişki gösterilemedi.

Vitamin D düzeyi eksik grupta sT3, sT3/sT4 oranı, TRAb ve anti-TPO seviyeleri anlamlı olarak yüksek olması ve tanı anındaki 25(OH)D düzeyleri ile TRAb ve sT3, sT3/sT4 düzeyleri arasındaki ters yönlü korelasyon saptanması, vitamin D eksikliği ile hastalık şiddeti arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Vitamin D seviyelerinin normal olduğu hastalarda daha hafif klinik seyir, daha kısa sürede remisyon görülebilir. Ancak Graves hastalarında hedeflenen vitamin D aralığı, vitamin D replasman desteğinin başlanma zamanı, süresi, formülasyonu ve dozunun netleştirilmesi için prospektif, çok merkezli ve daha geniş örneklem ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdan elde edilen verilere dayanarak Graves tanısı alan olguların vitamin D düzeylerinin ölçülmesini, eksiklik/yetmezliği olan olgularda replase edilmesinin hastalık seyrine olumlu katkılarının olacağını düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Brent GA. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* [Internet]. 2010 Jul;20(7):755–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20578899>
2. Weetman AP. Graves' Disease 1835–2002. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2003;59(Suppl. 1):114–8. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/67837>
3. Göring HD. Dr. med. Carl Adolph von Basedow – berühmter Arzt und Spross einer angesehenen Familie. *Aktuelle Derm* [Internet]. 2014 Jun 5;40(06):244–50. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0034-1365751>
4. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4 and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 Feb;87(2):489–99. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.87.2.8182>
5. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The World Incidence and Prevalence of Autoimmune Diseases is Increasing. *International Journal of Celiac Disease* [Internet]. 2016 May 5;3(4):151–5. Available from: <http://pubs.sciepub.com/ijcd/3/4/8/index.html>
6. Prummel MF. Graves' Disease, Hyperthyroidism in. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases* [Internet]. Elsevier; 2004. p. 354–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B0124755704005631>
7. Iddah MA, Macharia BN. Autoimmune Thyroid Disorders. *ISRN Endocrinol* [Internet]. 2013 Jun 26;2013:1–9. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/509764/>
8. Davies TF. Thyrotropin receptor-associated diseases: from adenomata to Graves disease. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2005 Aug 1;115(8):1972–83. Available from: <http://www.jci.org/cgi/doi/10.1172/JCI26031>
9. Nagayama Y, Kita-Furuyama M, Ando T, Nakao K, Mizuguchi H, Hayakawa T, et al. A Novel Murine Model of Graves' Hyperthyroidism with Intramuscular Injection of Adenovirus Expressing the Thyrotropin Receptor. *The Journal of Immunology* [Internet]. 2002 Mar 15;168(6):2789–94. Available from: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/168/6/2789/34713/A-Novel-Murine-Model-of-Graves-Hyperthyroidism>
10. Weetman AP, Yateman ME, Ealey PA, Black CM, Reimer CB, Williams RC, et al. Thyroid-stimulating antibody activity between different immunoglobulin G subclasses. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 1990 Sep 1;86(3):723–7. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/114768>
11. Huang Y, Jin B, Huang Y, Dong A. Consistency Between Thyrotropin Receptor Antibody (TRAb) and Thyroid-Stimulating Antibody (TSAb) Levels in Patients with Graves Disease. *Lab Med* [Internet]. 2022 Jul 4;53(4):412–6. Available from: <https://academic.oup.com/labmed/article/53/4/412/6548262>
12. Takasu N, Yamada T, Sato A, Nakagawa M, Komiya I, Nagasawa Y, et al. Graves' Disease Following Hypothyroidism Due To Hashimoto's Disease: Studies Of Eight Cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1990 Dec;33(6):687–98. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.1990.tb03906.x>

13. Takasu N, Yoshimura Noh J. Hashimoto's thyroiditis: TGAb, TPOAb, TRAb and recovery from hypothyroidism. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2008 Mar 10;4(2):221–37. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/1744666X.4.2.221>
14. Ann Liebert M, Eric Carnell N, Valente WA. Thyroid Nodules in Graves' Disease: Classification, Characterization, and Response to Treatment. Vol. 8, *THYROID*. 1998.
15. Saklamaz A, Sivrikoz O, Çökmez A. Papillary Carcinoma Incidentally Found in Graves' Disease: A Case Report. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2012 Dec 5;16(4):102–4. Available from: <http://www.turkjem.org/current-issue/graves-hastaliginda-rastlantisal-saptanan-papiller-karsinom-olgu-sunumu-3412>
16. Savosko II, Lysova ZG. Association of vitamin D with autoimmune ophthalmopathy in Graves' disease. *Journal of Ophthalmology*. 2019.
17. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2010 Feb 25;362(8):726–38. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra0905750>
18. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: A story of genes and environment. *J Autoimmun* [Internet]. 2009 May;32(3–4):231–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841109000341>
19. Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2013 Aug;79(2):145–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23581474>
20. Sawicka-Gutaj N, Gutaj P, Sowiński J, Wender-Ożegowska E, Czarnywojtek A, Brązert J, et al. Influence of cigarette smoking on thyroid gland--an update. *Endokrynol Pol* [Internet]. 2014;65(1):54–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24549603>
21. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* [Internet]. 2003 Dec;24(6):802–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14671007>
22. Werner SC. Euthyroid patients with early eye signs of Graves' disease. *Am J Med* [Internet]. 1955 Apr;18(4):608–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002934355904617>
23. Fatourehchi V. Thyroid dermopathy and acropachy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Aug;26(4):553–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521690X1100128X>
24. Ross DS. SERUM THYROID-STIMULATING HORMONE MEASUREMENT FOR ASSESSMENT OF THYROID FUNCTION AND DISEASE. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2001 Jun;30(2):245–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889852905701869>
25. Izumi Y, Hidaka Y, Tada H, Takano T, Kashiwai T, Tatsumi K ita, et al. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2002 Jul;57(1):51–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2265.2002.01558.x>
26. Chen X, Zhou Y, Zhou M, Yin Q, Wang S. Diagnostic Values of Free Triiodothyronine and Free Thyroxine and the Ratio of Free Triiodothyronine to Free Thyroxine in Thyrotoxicosis. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2018 Jun 4;2018:1–8. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2018/4836736/>
27. Grubu TÇ. TEMD TİROİD HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ KILAVUZU 2023. 2023.

28. Zöphel K, Roggenbuck D, Schott M. Clinical review about TRAb assay's history. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2010 Aug;9(10):695–700. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997210001047>
29. Arslan H, Unal O, Algün E, Harman M, Sakarya ME. Power Doppler sonography in the diagnosis of Graves' disease. *European Journal of Ultrasound* [Internet]. 2000 May;11(2):117–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929826699000798>
30. Miehle K, Paschke R. Therapy of Hyperthyroidism. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* [Internet]. 2003 Oct 1;111(06):305–18. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2003-42719>
31. Mitsiades N, Poulaki V, Tseleni-Balafouta S, Chrousos GP, Koutras DA. Fas Ligand Expression in Thyroid Follicular Cells from Patients with Thionamide-Treated Graves' Disease. *Thyroid* [Internet]. 2000 Jul;10(7):527–32. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2000.10.527>
32. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2018 Aug 1;7(4):167–86. Available from: <https://etj.bioscientifica.com/doi/10.1159/000490384>
33. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Ippolito S, Tanda ML. Management of Graves' hyperthyroidism: present and future. *Expert Rev Endocrinol Metab* [Internet]. 2022 Mar;17(2):153–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35287535>
34. Lane LC, Cheetham TD, Perros P, Pearce SHS. New Therapeutic Horizons for Graves' Hyperthyroidism. *Endocr Rev* [Internet]. 2020 Dec 1;41(6):873–84. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/41/6/873/5897403>
35. Azizi F, Amouzegar A, Tohidi M, Hedayati M, Khalili D, Cheraghi L, et al. Increased Remission Rates After Long-Term Methimazole Therapy in Patients with Graves' Disease: Results of a Randomized Clinical Trial. *Thyroid* [Internet]. 2019 Sep 1;29(9):1192–200. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2019.0180>
36. Liu J, Fu J, Xu Y, Wang G. Antithyroid Drug Therapy for Graves' Disease and Implications for Recurrence. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2017;2017:1–8. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2017/3813540/>
37. Piantanida E, Lai A, Sassi L, Gallo D, Spreafico E, Tanda ML, et al. Outcome Prediction of Treatment of Graves' Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs. *Hormone and Metabolic Research* [Internet]. 2015 Sep 21;47(10):767–72. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0035-1555759>
38. Hoermann R, Quadbeck B, Roggenbuck U, Szabolcs I, Pfeilschifter J, Meng W, et al. Relapse of Graves' Disease After Successful Outcome of Antithyroid Drug Therapy: Results of a Prospective Randomized Study on the Use of Levothyroxine. *Thyroid* [Internet]. 2002 Dec;12(12):1119–28. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/105072502321085225>
39. Vos XG, Ender E, Zwinderman AH, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Predicting the Risk of Recurrence Before the Start of Antithyroid Drug Therapy in Patients With Graves' Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Apr 1;101(4):1381–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26863422>
40. Struja T, Kaeslin M, Boesiger F, Jutzi R, Imahorn N, Kutz A, et al. External validation of the GREAT score to predict relapse risk in Graves' disease: results from a multicenter,

- retrospective study with 741 patients. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2017 Apr 1;176(4):413–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28100628>
41. Zhao R, Zhang W, Ma C, Zhao Y, Xiong R, Wang H, et al. Immunomodulatory Function of Vitamin D and Its Role in Autoimmune Thyroid Disease. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Feb 19;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.574967/full>
 42. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2007 Jul 19;357(3):266–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra070553>
 43. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2010 Aug;10(4):482–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471489210000378>
 44. Lamberg-Allardt C, Valtonen E, Polojärvi M, Stewen P. Characterization of a 1,25-dihydroxy-vitamin D3 receptor in FRTL-5 cells. Evidence for an inhibitory effect of 1,25-dihydroxy-vitamin D3 on thyrotropin-induced iodide uptake. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 1991 Oct;81(1–3):25–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0303720791902013>
 45. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2008 Sep;8(9):685–98. Available from: <http://www.nature.com/articles/nri2378>
 46. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. vitamin D and Autoimmune Diseases: is vitamin D Receptor (vDR) polymorphism the Culprit? Vol. 19, *REVIEWS* 438 *IMAJ* • 2017.
 47. Vaughan-Shaw PG, O’Sullivan F, Farrington SM, Theodoratou E, Campbell H, Dunlop MG, et al. The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 2017 Apr 16;116(8):1092–110. Available from: <http://www.nature.com/articles/bjc201744>
 48. Gombart AF. The vitamin D–antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol* [Internet]. 2009 Nov;4(9):1151–65. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fmb.09.87>
 49. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocr Rev* [Internet]. 2008 Oct 1;29(6):726–76. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/29/6/726/2355027>
 50. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2007 Jul 19;357(3):266–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra070553>
 51. Doğan DG, Oram DY, Karıncaoğlu DY. Psoriasis Vulgaris te Topikal Kalsipotriol Tedavisinin Etkinliği [Internet]. 1997 Apr [cited 2023 Oct 15]. Available from: https://dergipark.org.tr/en/pub/totm/issue/13149/158584#article_cite
 52. Kragballe K, Gjertsen BT, de Hoop D, van de Kerkhof PCM, Karlsmark T, Larko O, et al. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *The Lancet* [Internet]. 1991 Jan;337(8735):193–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/014067369192157W>
 53. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body Fat Content and 25-Hydroxyvitamin D Levels in Healthy Women. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 Jan 1;88(1):157–61. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2002-020978>
 54. OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU TEMD 2022 [Internet]. 2022. Available from: www.bayt.com.tr

55. OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU Türkiye Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği [Internet]. 2022. Available from: www.bayt.com.tr
56. Bellan M, Andreoli L, Mele C, Sainaghi PP, Rigamonti C, Piantoni S, et al. Pathophysiological Role and Therapeutic Implications of Vitamin D in Autoimmunity: Focus on Chronic Autoimmune Diseases. *Nutrients* [Internet]. 2020 Mar 17;12(3):789. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/3/789>
57. Altieri B, Muscogiuri G, Barrea L, Mathieu C, Vallone C V., Mascitelli L, et al. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2017 Sep 9;18(3):335–46. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11154-016-9405-9>
58. Kochman M. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Postępy Nauk Medycznych* [Internet]. 2017 Dec;30(12). Available from: <http://www.czytelniamedyczna.pl/6177,vitamin-d-and-autoimmune-thyroid-diseases.html>
59. Wang X, Cheng W, Ma Y, Zhu J. Vitamin D receptor gene FokI but not TaqI, ApaI, BsmI polymorphism is associated with Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Jan 30;7(1):41540. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep41540>
60. YAMASHITA H, NOGUCHI S, TAKATSU K, KOIKE E, MURAKAMI T, WATANABE S, et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Japanese Female Patients with Graves' Disease. *Endocr J* [Internet]. 2001;48(1):63–9. Available from: http://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj1993/48/1/48_1_63/_article
61. Misharin A, Hewison M, Chen CR, Lagishetty V, Aliesky HA, Mizutori Y, et al. Vitamin D Deficiency Modulates Graves' Hyperthyroidism Induced in BALB/c Mice by Thyrotropin Receptor Immunization. *Endocrinology* [Internet]. 2009 Feb;150(2):1051–60. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/en.2008-1191>
62. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* [Internet]. 2010 Dec 23;10(1):782. Available from: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-10-782>
63. Serdar MA, Can BB, Kilercik M, Durer ZA, Aksungar FB, Serteser M, et al. Analysis of Changes in Parathyroid Hormone and 25 (OH) Vitamin D Levels with Respect to Age, Gender and Season: A Data Mining Study. *J Med Biochem* [Internet]. 2017 Jan 1;36(1):73–83. Available from: <https://scindeks.ceon.rs/article.aspx?artid=1452-82581701073S>
64. Ma J, Wu D, Li C, Fan C, Chao N, Liu J, et al. Lower Serum 25-Hydroxyvitamin D Level is Associated With 3 Types of Autoimmune Thyroid Diseases. *Medicine* [Internet]. 2015 Sep;94(39):e1639. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26426654>
65. Planck T, Shahida B, Malm J, Manjer J. Vitamin D in Graves Disease: Levels, Correlation with Laboratory and Clinical Parameters, and Genetics. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2018 Jan 1;7(1):27–33. Available from: <https://etj.bioscientifica.com/doi/10.1159/000484521>
66. Khozam SA, Sumaili AM, Alflan MA, Shawabkeh RAS. Association Between Vitamin D Deficiency and Autoimmune Thyroid Disorder: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Jun 12;
67. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine* [Internet]. 2012 Dec 1;42(3):739–41. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-012-9679-y>

68. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappi M, Shapira Y, Nagy E V, Dankó K, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2011 May 31;8(3):243–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/cmi201073>
69. Mangaraj S, Choudhury A, Swain B, Sarangi P, Mohanty B, Baliarsinha A. Evaluation of vitamin D status and its impact on thyroid related parameters in new onset Graves' disease- A cross-sectional observational study. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 Jan 1;23(1):35. Available from: https://journals.lww.com/10.4103/ijem.IJEM_183_18
70. Unal AD, Tarcin O, Parildar H, Cigerli O, Eroglu H, Demirag NG. Clinical immunology Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis. *Central European Journal of Immunology* [Internet]. 2014;4(4):493–7. Available from: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/ceji.2014.47735>
71. Ke W, Sun T, Zhang Y, He L, Wu Q, Liu J, et al. 25-Hydroxyvitamin D serum level in Hashimoto's thyroiditis, but not Graves' disease is relatively deficient. *Endocr J* [Internet]. 2017 Jun 29;64(6):581–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28413173>
72. Zhang H, Liang L, Xie Z. Low Vitamin D Status is Associated with Increased Thyrotropin-Receptor Antibody Titer in Graves Disease. *Endocrine Practice* [Internet]. 2015 Mar 1;21(3):258–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1530891X20433543>
73. Minasyan M, Dułęba A, Smalarz A, Stręk M, Bryniarski P, Przybylik-Mazurek E, et al. fT3:fT4 ratio in Graves' disease - correlation with TRAb level, goiter size and age of onset. *Folia Med Cracov* [Internet]. 2020 Sep 28;60(2):15–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33252592>
74. Mohammed Ali AJ, Hamoud MJM. Assessment of the Correlation Between Vitamin D and T3, T4, FT3, FT4 and TSH Among Patients with Graves' Disease. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences* [Internet]. 2022 May 30;16(5):1500–2. Available from: <https://pjmhsonline.com/index.php/pjmhs/article/view/1921>
75. Watad A, Azrielant S, Bragazzi NL, Sharif K, David P, Katz I, et al. Seasonality and autoimmune diseases: The contribution of the four seasons to the mosaic of autoimmunity. *J Autoimmun* [Internet]. 2017 Aug 1;82:13–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089684111730313X>
76. Conrad N, Misra S, Verbakel JY, Verbeke G, Molenberghs G, Taylor PN, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *The Lancet* [Internet]. 2023 Jun [cited 2023 Aug 11];401(10391):1878–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673623004579>
77. Lahooti H. Vitamin D Deficiency may be a Risk Factor for Ophthalmopathy in Patients with Graves' Hyperthyroidism But Not Hashimoto's Thyroiditis. *Ophthalmology Research: An International Journal* [Internet]. 2014 Jan 10;2(1):10–7. Available from: <https://journalor.com/index.php/OR/article/view/199>
78. Sheriba N, Abushady MM, Abdelsalam MM, Eliwa TF, Almasri MS. Vitamin D levels in Graves' disease with and without exophthalmos: a case-control study. *Endocrine Abstracts* [Internet]. 2016 May 13 [cited 2023 Aug 15];41. Available from: <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0041/ea0041EP1004.htm>
79. Heisel CJ, Riddering AL, Andrews CA, Kahana A. Serum Vitamin D Deficiency Is an Independent Risk Factor for Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2020 Jan 1;36(1):17–20. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/IOP.0000000000001437>

80. Benker G, Reinwein D, Kahaly G, Tegler L, Alexander WD, Faßbinder J, et al. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1998 Oct;49(4):451–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2265.1998.00554.x>
81. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ* [Internet]. 2022 Jan 26;376:e066452. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj-2021-066452>
82. Kawakami-Tani T, Fukawa E, Tanaka H, Abe Y, Makino I. Effect of 1 α -hydroxyvitamin D3 on serum levels of thyroid hormones in hyperthyroid patients with untreated graves' disease. *Metabolism* [Internet]. 1997 Oct;46(10):1184–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049597902146>
83. Cho YY, Chung YJ. Vitamin D supplementation does not prevent the recurrence of Graves' disease. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Jan 8;10(1):16. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-55107-9>
84. Gallo D, Mortara L, Veronesi G, Cattaneo SAM, Genoni A, Gallazzi M, et al. Add-On Effect of Selenium and Vitamin D Combined Supplementation in Early Control of Graves' Disease Hyperthyroidism During Methimazole Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 15;13.
85. Grove-Laugesen D, Ebbehoj E, Watt T, Riis AL, Østergård T, Bruun BJ, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Graves' Disease: The DAGMAR Trial. *Thyroid®* [Internet]. 2023 Jun 26 [cited 2023 Aug 11]; Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2023.0111>