

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

GRAVES HASTALIĞINDA BAŞLANGIÇ VE TEDAVİNİN
6. AYINDA HEMOGRAMDAKİ İNFLAMATUAR
PARAMETRELER İLE TİROİD STİMÜLAN İMMÜNGLOBULİN
(TSİ) DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Sümeyye GÖKDUMAN

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Nilüfer Özdemir

Manisa, 2023

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

GRAVES HASTALIĞINDA BAŞLANGIÇ VE TEDAVİNİN
6. AYINDA HEMOGRAMDAKİ İNFLAMATUAR
PARAMETRELER İLE TİROİD STİMÜLAN İMMÜNGLOBULİN
(TSİ) DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Sümeyye GÖKDUMAN

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Nilüfer Özdemir

Manisa, 2023

TEŞEKKÜR- ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, her zaman desteğini yanımda hissettiğim, kendime örnek aldığım, beraber çalışmaktan gurur duyduğum Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim dalı başkanı sayın hocam Prof. Dr. Zeliha Hekimsoy'a,

Bilgi ve tecrübeleriyle yolumuza ışık tutan, tez yazımı ve asistanlık eğitimi sürecinde her zaman yanımda olan, ihtiyaç duyduğumuz her anda desteğini ve motivasyonunu esirgemeyen sayın tez danışman hocam Doç. Dr. Nilüfer Özdemir'e,

Asistanlık eğitim sürecinde hasta yaklaşımı ve klinik tecrübeleri konusunda çok şey öğrendiğim, tez yazım sürecinde desteklerini esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Hayriye Mine Miskioğlu'na,

Asistan eğitimi süresi boyunca bilgisi ve duruşu ile bizlere örnek olan Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Timur Pırıldar'a ve eğitimime katkı sağlayan saygıdeğer tüm hocalarıma,

Tez yazım sürecinde büyük emek ve destekleri olan Uzm. Dr. Can Akçura'ya, Uzm. Dr. Sedat Can Güney'e, Uzm Dr. Samet Alkan'a,

Verilerimizin istatistiklerinin hesaplanmasındaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Erhan Eser'e ve Dr. Berna Bilgin Şahin'e

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, özlemlerimle anacağım anılar biriktirdiğim eşkıdemlerime ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Desteklerini hayatımın her anında hissettiğim, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan canım aileme,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sümeyye GÖKDUMAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	II
KISALTMALAR.....	V
TABLolar LİSTESİ.....	VI
I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tiroid Bezi Embriyolojisi.....	3
2.2 Tiroid Bezi Anatomisi	3
2.3 Tiroid Bezi Histolojisi.....	4
2.4 Tiroid Bezi Fizyolojisi.....	4
2.5 Hipertiroidi ve Tirotoksikoz.....	5
2.6 Graves Hastalığı	6
2.6.1 Tanım.....	6
2.6.2 Epidemiyoloji	6
2.6.3 Etiyoloji.....	7
2.6.4 Patogenez	7
2.6.5 Klinik Bulgular.....	8
2.6.6 Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları.....	10
2.6.7 Tedavi	10
2.6.7.1 Antitiroid İlaç Tedavisi.....	10
2.6.7.2 RAI Tedavisi.....	11
2.6.7.3 Cerrahi Tedavi.....	11
2.7 İnflamasyon Belirteçleri.....	11

2.7.1 Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO).....	12
2.7.2 Trombosit Lenfosit Oranı (TLO).....	13
2.7. Monosit lenfosit Oranı (MLO).....	13
2.7. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW).....	14
2.7. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV).....	14
2.7. Sistemik İmmün İnflamasyon (SII) İndeks.....	15
2.7. Pan- immün İnflamasyon Değeri (PIV).....	15
III. GEREÇ ve YÖNTEM.....	16
IV. BULGULAR.....	18
V. TARTIŞMA.....	27
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	33
VII. ÖZET.....	35
VIII. ABSTRACT.....	37
IX. KAYNAKLAR.....	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

- Anti TPO:** Anti-tiroid peroksidaz antikoru
Anti TG: Anti-tiroglobulin antikoru
ATİ: Antitiroid ilaç
DIT: Diiyodotirozin
GH: Graves hastalığı
GO: Graves oftalmopatisi
MIT: Monoiyodotirozin
MLO: Monosit lenfosit oranı
MMI: Metimazol
MPV: Mean Platelet Volume
NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı
PLT: Platelet / Trombosit
PIV: Pan- immün İnflamasyon Değeri
PTU: Propiltiourasil
RAI: Radyoaktif iyot
RAIU: Radyoaktif iyot uptake (tutulumu)
RDW: Eritrosit dağılım genişliği
SII indeks: Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
sT3: Serbest triiyodotironin
sT4: Serbest tetraiyodotironin
T3: Triiyodotironin
T4: Tetraiyodotironin
TBG: Tiroksin bağlayıcı globulin
TLO: Trombosit Lenfosit Oranı
TRab: Tiroid stimüle edici reseptör antikoru
TSH: Tiroid stimülan hormon
TSI: Tiroid stimülan immünglobulin
TSHR: Tiroid stimülan hormon reseptörü

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Tirotoksikoz Nedenleri

Tablo 2. Graves hastalığı tanılı hastaların başvuru anındaki değerleri

Tablo 3. Tüm hastalarda tanı anı ve 6 ay antitiroidal tedavi sonrası parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 4. Hafif şiddetli hastalık grubunda tanı anı ve 6 ay antitiroidal tedavi sonrası parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 5. Orta şiddetli hastalık grubunda tanı anı ve 6 ay antitiroidal tedavi sonrası parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 6. Ağır şiddetli hastalık grubunda tanı anı ve 6 ay antitiroidal tedavi sonrası parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 7. Hemogramdaki istatistiksel olarak anlamlı saptanan parametreler ile TSI arasındaki korelasyon

I. GİRİŞ

Tirotoksikoz, tiroid hormon düzeyinin artışı ile seyreden klinik sendromdur. Tirotoksikozun en sık nedeni Graves hastalığıdır. Graves hastalığı (GH); hipertiroidi, guatr, oftalmopati (egzoftalmus), dermatopati ile karakterize otoimmün bir tiroid hastalığıdır. Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 5 kat daha sık görülür. Her yaşta görülebilmekle beraber insidansı 20-40 yaşlarında pik yapar ve popülasyonun %0,5-1'ini etkilemektedir (1). T lenfositler, tiroid bezi içerisindeki antijenlere duyarlı hale gelip B lenfositler üzerinden antikor oluşumuna neden olur. Tiroid uyarıcı antikor veya tiroid stimulan immünglobulin (TSI) olarak bilinen bu antikor, Tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörüne karşı gelişir ve tiroid bezinin fonksiyonunu artırır (2). TSI, tirotoksikoz ayırıcı tanısında, antitiroid tedavi sonrası nüks ve remisyonu değerlendirmede kullanılır (3).

Graves hastalığı, mekanizması tam aydınlatılamamış olsa da kan hücre metabolizması ve proliferasyonu dahil birçok organ ve sistemi etkilemektedir (1). Tirotoksikozun kan hücre serileri üzerindeki etkisi çoğunlukla klinik olarak ortaya konmaz. Hipertiroidinin inflamatuvar bir hastalık olduğu ve bu nedenle hematolojik parametrelerde değişikliğe neden olabileceği bilinmektedir. Tam kan sayımından elde edilen sistemik immün inflamasyon (SII) indeksi, pan-immün inflamasyon değeri (PIV), nötrofil lenfosit oranı (NLO), trombosit lenfosit oranı (TLO) ve monosit lenfosit oranının (MLO); kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar, inflamatuvar durumlar ve belirli malignitelerde mortalite, prognoz ve hastalık aktivite göstergesi olarak kullanabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur (4–6).

Hipertiroidinin hematopoez maturasyon ve farklılaşma sürecinde humoral, hücresel ve tiroid hormonunun direkt toksik etkisi ile belirtilen inflamasyon parametrelerinde değişiklik yaptığı düşünülmektedir (7,8). Antitiroidal tedavi (ATİ) ile hematopoez üzerindeki supresyonun azalması ile hematolojik parametrelerde düzelme beklenmektedir. Buna yönelik yapılan çeşitli

çalışmalarda ATİ ile hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit ve NLO düzeylerinde artış saptanmıştır (1).

Tirotoksikozun ayırıcı tanısı, hastalık nüksü ve aktivitesinin gösterilmesinde kullanılan TSI, maliyet ve ulaşılabilirlik açısından kısıtlı kullanılabilir. Çalışmamızda GH'nin tanı ve takibinde TSI yerine kullanılabilir ve kolay ulaşılabilir bir belirteç varlığının araştırılması amaçlanmıştır. Hastaların başlangıç ve antitiroidal tedavi sonrası 6. aydaki tam kan sayımından elde edilen inflamatuvar belirteçleri ile TSI düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirmesi planlanmıştır.



II. GENEL BİLGİLER

2.1 TİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ

Tiroid bezi, embriyonel dönemin 4. haftasında gelişen ve ilk oluşan endokrin bezdir. Farinksin ventral duvarının median yüzünde endodermal epitel hücre proliferasyonu meydana gelir ve gelişerek tiroid divertikülünü oluşturur. Oluşan tiroid dokusu kaudal olarak yer değiştirir ve tiroglossal duktus boyunca ilerler (9). Gestasyonun 7. haftasında tiroid dokusu boyundaki son konumuna ulaşır. Tiroglossal duktus daha sonra gerileyerek dil kökünde foramen caecumu oluşturur (10). Duktusun distalindeki hücreler ise piramidal lobu oluşturur. Gestasyonun 29. gününden itibaren tiroglobulin oluşmaya başlar. 11. haftadan itibaren tiroksin sentezi başlar (11).

2.2 TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroid bezi, boynun alt ön kısmında yer alır. Beşinci servikal vertebra seviyesinden birinci torasik vertebraya kadar uzanan iki lob ve isthmustan meydana gelir. Vasküler bir yapıya sahiptir. Ortalama yüksekliği 12-15 mm, ağırlığı 15-20 g arasında olan bir endokrin bezdir (12).

Tiroid bezi, capsula fibrosa adı verilen ve bağ dokudan oluşan bir kapsül ile sarılıdır. Bu kapsül bezin parankimasına uzantılar göndererek bezin psödolobüler yapı kazanmasına neden olur. Lamina pretrachealis'i bu kapsülün dışında yer alır. Capsula fibrosa ile lamina pretrachealis arasında arteria thyroidea superior ve inferior, nervus laryngeus recurrens ve paratiroid glandlar bulunur. Bezin drenajını vena thyroidea superior, vena thyroidea inferior ve vena thyroidea media sağlarken, beslenmesini birbirleri ile anastomoz yaparak arteria thyroidea superior ve arteria thyroidea inferior sağlar. Tiroid bezinin lenfatik damarları arter etrafında seyrederek nodi lymphatici pretrachealis, paratrachealis, prelaryngealis, parasternalis ve derin servikal lenf nodlarına drene olur. Bezi innerve eden sempatik sinirler ganglion cervicale superius, medium ve inferius'tan, parasempatik sinirler ise nervus vagus aracılığıyla gelir (13,14).

2.3 TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ

Tiroid bezi, septalar ile lobüllere ayrılır. Her bir lobülde tiroid bezinin yapısal ve fonksiyonel birimlerini oluşturan follikül denilen yapılar mevcuttur. Folliküller etrafı küboid epitel ile çevrili ve ortasında kolloid içeren bir yapıya sahiptir. Tiroid follikül hücrelerinden tiroid hormon sentezi yapılır. Tiroidin diğer sekretuar hücreleri kalsitonin sentezleyen parafoliküler C hücreleridir (15).

2.4 TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ

Tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonlarının üretimi, hipotalamus, hipofiz bezi ve tiroid bezini içeren klasik bir endokrin geri besleme döngüsü yoluyla kontrol edilir. Dolaşımdaki tiroid hormonundan gelen geri bildirim yanıt olarak tirotropin releasing hormon (TRH), hipotalamo-hipofizer portal sistemden ön hipofiz bezindeki tirotrop hücelere doğru taşınır. Tiroid stimulan hormonun (TSH) sentez ve salınımını uyarır. TSH, doğrudan tiroid foliküler hücre bazolateral zarında eksprese edilen TSH reseptörü (TSH-R) üzerinde etki eder. Tiroidal iyot alınımını ve tiroglobulin iyodinasyonunu artırır. Tiroid bezinde tiroglobulinin hidrolizini artırarak T3 ve T4 salgılanmasını sağlar. TSH aşırı salınması sonucu tiroid bezi aşırı büyür (guatr). Dolaşımdaki T3, TRH ve TSH üzerinde negatif geri besleme etkisine sahiptir (16).

Tiroid hormon sentezi için diyetle alınan iyot gereklidir. İyot midede iyodide dönüştükten sonra gastrointestinal sistemden emilir. İyot, dolaşımdan aktif transportla foliküler hücrelerin bazal membranından geçer ve tiroid peroksidaz ile enzimatik olarak okside olur. Ayrıca tiroid peroksidaz tiroglobulindeki tirozin kalıntılarının monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) formlarına iyodinasyonunu sağlar. İyodotirozin molekülleri birleşerek T4 (3,5,3',5-tetraiyodotironin) ya da T3 (3,5,3' tiroiyodotironin)'ü oluşturur. İyodine olduktan sonra tiroglobulin içeren yeni oluşmuş T4 ve T3 folliküllerde depolanır. TSH stimülasyonu sonucu tiroglobulinin proteolitik

yıkımı ile serbest T4 ve T3 dolaşıma salınır. MIT ve DIT'in iyodotirozin deiyodinaz ile deiyodinasyonu sonucu açığa çıkan iyot, tiroid iyot havuzuna tekrar geri döner. Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), prealbumin ve albumin gibi serum taşıyıcı proteinlerine T4 ve T3 bağlanır. Bağlı olmayan serbest formlar biyolojik olarak aktiftir; total T4'ün %0.04'ünü, T3'ün %0.4'ünü oluşturmaktadır. Normal tiroid dokusu T4, T3 ve biyolojik olarak inaktif form olan reverse T3 salgılar. Salgılanan tiroid hormon miktarının yaklaşık %80'i T4 formunda ve %20'si ise aktif T3 formundadır. Dolaşımdaki T3'ün büyük bir kısmı periferik dokularda T4'ün deiyodinasyonu ile oluşur (17).

2.5 HİPERTİROİDİ VE TİROTOKSİKOZ

Tirotoksikoz, yüksek tiroid hormon düzeyleri nedeniyle dokularda uygun olmayan şekilde hormon etkisinden kaynaklanan bir klinik durumu ifade eder. Hipertiroidizm, tiroid bezinden tiroid hormonlarının fazla sentezlenmesi ve salgılanmasından kaynaklanan bir tirotoksikoz şeklidir. Tirotoksikozun en sık sebebi hipertiroididir. Egzojen tiroid hormonu alımı ve tiroid bezindeki destrüksiyon ile depolanmış hormonların kana salınması da tirotoksikoz nedeni olabilir (18). Subklinik hipertiroidide baskılanmış TSH ile birlikte normal sT3 ve sT4 görülürken, aşikâr hipertiroidide baskılanmış TSH, yüksek sT4 ve/veya sT3 vardır. Tirotoksikozun en sık sebebi Graves hastalığıdır. İkinci sırada ise iyot eksikliği olan bölgelerde toksik multinodüler guatr, iyot eksikliği olmayan bölgelerde toksik adenom görülmektedir. Bunlar tüm tirotoksikoz vakalarının %90-95'ini oluşturur. Tirotoksikoz nedenleri radyoaktif iyot tutulumuna (RAIU) göre iki gruba ayrılabilir. Birinci grup artmış RAIU (hipertiroidi olan tirotoksikozlar), ikinci grup ise azalmış RAIU (hipertiroidi olmayan tirotoksikozlar) olarak gruplandırılabilir (**Tablo 1**) (19).

Tablo 1. Tirotoksikoz nedenleri

Artmış RAI tutulumu ile ilişkili tirotoksikoz	Azalmış RAI tutulumu ile ilişkili tirotoksikoz
➤ Graves hastalığı	➤ Sessiz tiroidit
➤ Toksik multinodüler guatr	➤ Hashitoksikozis
➤ Toksik adenom	➤ Subakut tiroidit
➤ Koriyonik gonodotropin hormon artışına bağlı nedenler <ul style="list-style-type: none">• Trofoblastik hastalıklar (koryokarsinom, mol hidatiform)• Gestasyonel hipertiroidizm	➤ Amiodarona bağlı tiroidit
	➤ Palpasyon tiroiditi
	➤ İatrojenik tirotoksikoz
	➤ Egzojen tiroid hormon kullanımı
➤ TSH salgılayan hipofiz adenomu	➤ Struma ovarii
	➤ Akut tiroidit
➤ Tiroid hormon direnci	➤ Folliküler tiroid kanseri yaygın metastazları

2.6 GRAVES HASTALIĞI

2.6.1 Tanım

Graves hastalığı, tirotoksikozun en yaygın nedenidir ve guatr, oftalmopati (egzoftalmus), dermatopati ile karakterize otoimmün bir tiroid hastalığıdır (20).

2.6.2 Epidemiyoloji

Graves hastalığı, 100.000 kişide yıllık 20-50 vaka ile hipertiroidizmin en yaygın nedenidir. Kadınlarda hipertiroidizm prevalansı %0.5 ile %2 arasında olup erkeklerde bu oran 10 kat daha azdır (21). GH 30 -60 yaş arasındaki kadınlarda daha sık görülür (22).

2.6.3 Etiyoloji

Otoimmün tiroid hastalıklarının etiyojisi net olmasa da çevresel ve genetik faktörler arasındaki karmaşık etkileşimler nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tiroid antijenlerine duyarlı T ve B lenfositler hücrelerin infiltrasyonu ve otoantikörlerin anormal tiroid fonksiyonlarına neden olması ile Graves hastalığının ortaya çıktığı varsayılmaktadır. Tanımlanan genler arasında HLA-DR, CTLA-4, CD40, PTPN22 yer alır. Başlıca çevresel faktörler arasında iyot, ilaçlar, enfeksiyon, sigara ve stres faktörü bulunur (23).

2.6.4 Patogenez

Graves hastalığının patogenezinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörler bulunmaktadır. İmmunolojik cevabın başlaması, T hücrelerinin major histokompatibilite kompleksi (MHC) genleri tarafından kodlanan insan lökosit antijen (HLA) sınıf II moleküllerine bağlı yabancı peptitleri veya kendi peptit fragmanlarını algılamasıyla meydana gelir. Oluşan kompleks interlökin-2 gibi sitokinlerin salıverilmesini uyarır. Bu sitokinler, T hücre aktivasyonunu indükleyerek CD8 supresör hücrelerde sitotoksik hücre aktivite ile B lenfositlerden antikör oluşumunu uyarır. GH Th2 ağırlıklı bir otoimmün hastalık olmakla birlikte patogenezinde hem hücresel (Th1) hem de humoral immün (Th2) sistem hücreleri birlikte rol oynamaktadır. Tiroglobulin, tiroid peroksidaz ve TSH reseptörü olmak üzere üç önemli tiroid otoantijeni bulunmaktadır. GH'de hipertiroididen sorumlu olan başlıca otoantijen TSH reseptörüdür. TSH reseptörüne karşı gelişen antikörler tiroid bezi büyümesini ve fonksiyonunu uyarır. Bu antikör tiroid uyarıcı antikör (TRAB) veya tiroid uyarıcı immünglobulin (TSI) olarak adlandırılır (24,25).

Oftalmopati patogenezinde sitotoksik lenfositler, orbital fibroblast, kas ve TSH reseptörüne karşı gelişen sitotoksik antikörler yer alır. Salınan bu sitokinler orbital fibroblastların, preadipositlerin aktivasyonuna ve proliferasyonuna neden olabilir. Retroorbital bölgede yağ ve

glikozaminoglikan miktarında artış, ekstraoküler kaslarda şişme sonucunda proptozis, diplopi, konjesyon ve periorbital ödeme yol açar.

Tiroid dermopatisi (pretibial miksödem) el ve ayak falankslarının subperiosteal inflamasyonu (tiroid osteopati veya akropaki) ile olur. Patogenezi de, bu bölgelerdeki fibroblastların sitokinler tarafından uyarılması ile ilişkilendirilmiştir. Tirotoksikozda görülen taşikardi, titreme gibi semptomların nedeni tiroid hormonlarının aracılık ettiği membrana bağlı beta adrenerjik reseptörlerin çeşitli dokularda artışı ile vücudun katekolaminlere duyarlılığının artmasıdır (2).

2.6.5 Klinik Bulgular

Graves hastalığı, tiroid hormon fazlalığına bağlı gelişen ve birçok sistemi etkileyen klinik durumdur. Ayrıca TSH reseptörüne karşı gelişen antikolar nedeni ile Graves oftalmopatisi, tiroid dermopatisi gibi otoimmünite ile ilişkili bulgular da görülebilir.

Tiroid hormon artışının kardiyovasküler sistem üzerinde etkisi hem sistolik hem diyastolik fonksiyonlarda kontraktiletiyi arttırması ile meydana gelir. Kalp debisi ve kalp hızı artar. Kalpte volüm yükünün artması sonucunda adaptif mekanizmalar devreye girerek sol ventrikül hipertrofisine neden olur. Ayrıca pulmoner arter basıncı artarak sağ ventrikül geriliminde artışa neden olarak yetmezlik bulguları görülebilir. En sık görülen bulgu taşikardidir. Özellikle yaşlı hastalarda atriyal fibrilasyon ön planda olmak üzere kardiyak aritmiler görülebilir. Diğer bulgular arasında nabız basıncı genişlemesi, artmış sistolik basınç, düşük diyastolik basınç ve azalmış egzersiz toleransı bulunur (26).

Graves hastalığının deri bulguları cildin sıcak ve nemli olmasıdır. Kortizol yıkımıyla artan adrenokortikotropik hormon (ACTH)'a bağlı en sık yüz, boyun ve skarlar üzerinde hiperpigmentasyon beklenir. Saçlar ince ve yumuşaktır. Pretibial miksödem tibia üzerinde deride mukopolisakkarid birikmesine bağlı

olarak gelişir. Pembe mor renkli, portakal kabuğu görünümünde, endure, ağrısız, sert ve gode bırakmayan plaklardır (27).

Artan metabolik hız nedeniyle kalori alımı enerji tüketimini karşılayamadığından iştahta azalma olmamasına rağmen kilo kaybı görülebilir (28). Serum total kolesterol ve trigliserit seviyeleri azalır ve adipoz dokudan lipoliz nedeniyle hepatik β -oksidasyon artar. Hepatik lipid oksidasyonu ve oksidatif fosforilasyon ile reaktif oksijen ürünleri oluşur ve steatozdan siroza kadar gelişen hepatik doku hasarına neden olabilir. Hepatik doku hasarı hepatoselüler ve kolestatik olarak ikiye ayrılır. Hepatoselüler hasarda aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT), kolestatik hasarda alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT) ve bilirubin düzeylerinde artış görülebilir (29,30).

Tirotoksikozda kemik döngüsünün artışına bağlı olarak normal popülasyona göre kırık riskinde artış vardır. Artan kırık riski tedavi ile normale dönmektedir (31).

Tirotoksikozda, kaygı, depresyon, ajitasyon, dikkat eksikliği ve uykusuzluk görülebilir. Genellikle üst extremitede tremor ve hiperaktif derin tendon refleksi saptanabilir(32).

Graves oftalmopatisi, GH tanılı hastaların %30'unda görülmektedir, prevalansı % 1'dir. Genellikle hipertiroidi semptomlarına eşlik ederek 18 ay içinde görülür. Olguların yaklaşık %60'ı 1 yıl içinde remisyona girer. Erkeklerde daha şiddetli seyrederek, kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre 3 kat fazladır (33). Fotofobi, görme bozukluğu, diplopi ve retrooküler ağrı görülebilir. Ekzoftalmus ve periorbital ödem saptanır. Graves oftalmopatisinin şiddetini, aktivitesini ve tedavi kararını değerlendirmek için klinik aktivite skoru (KAS) hesaplanır. Spontan retrobulber ağrı, göz hareketleri ile ağrı, göz kapağı eritemi, konjonktiva ödemi, kemozis, karunkülde şişlik ve göz kapağı ödemi değerlendirilir (34).

2.6.6 Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

Graves hastalığında tanı klinik, laboratuvar bulguları ve görüntüleme sonuçlarının değerlendirilmesi ile koyulur. Tirotoksikoz kliniği olan hastada yapılan tiroid fonksiyon testlerinde baskılı TSH ve yüksek veya normal sT4, sT3 değerlerinin bulunması GH'yi düşündürür (18).

Graves hastalarının yaklaşık %98'inde TSI pozitif saptanır. Bu antikorların tespiti Graves hastalığı için tanısaldır. TSI ölçümü tanı için zorunlu olmamakla birlikte yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahiptir. Antitiroglobulin antikorları (anti TG) ve antitiroidal peroksidaz antikorları (anti TPO) Graves hastalarının çoğunda saptanabilir düzeyde olup tanı açısından yararsızdır (35).

Tiroid doppler ultrasonografisinde normal bez ekojenitesi içerisinde belirsiz sınırlı yamasal alanlar ve vaskülarite artışı görülür. Bu duruma "yanan tiroid" (tiroid inferno) adı verilmektedir (36). Hipertiroidi ayırıcı tanısında radyoaktif iyot tutulumu (RAIU) önemli rol oynar. Graves hastalığında ise bez homojen olarak diffüz artmış aktivite gösterir (37).

2.6.7 Tedavi

Graves hastalığı tedavisinde antitiroid ilaç (ATİ), radyoaktif iyot (RAI) ve cerrahi seçenekleri mevcuttur. Her tedavinin olumlu ve olumsuz yanları olmakla birlikte hasta bazında en ideal tedavi yöntemine karar verilmelidir.

2.6.7.1 Antitiroid İlaç Tedavisi

Tiyonamidler, iyodun tiroglobuline bağlanmasını engeller ve tiroid hormon sentezini azaltarak etki gösterirler. Propiltiyourasil (PTU), bu etkiye ek olarak periferel dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü engeller. Bu nedenle tirotoksik krizde daha çok tercih edilir. Metimazol (MMI), PTU'ya göre 10 kat daha potenttir. Gebeliğin ilk trimesteri ve tirotoksik kriz dışında ilk tercih edilen antitiroidal ilaçtır (38). Antitiroidal ilaçlar tiroid otoimmünitesi üzerinde etki ederek hatada ötiroidiyi sağlar ve 1-2 yıl kullanımla birlikte remisyonda

etkilidir. Ortalama 12-24 ay antitiroidal ilaç kullanımıyla TSI negatifliği görüldükten sonra tedavi sonlandırılması planlanmalıdır. TSI değerinin yüksek olması nüks ile ilişkilendirilmiştir (39). Antitiroidal ilaç kullanımında artralji, döküntü, kaşıntı gibi minör yan etkiler veya agranülositoz, toksik hepatit, kolestatik hepatit ve vaskülit gibi majör yan etkiler görülebilir. Yan etkilerin görüldüğü veya yeterli süre kullanımına rağmen nüks gelişen hastalarda cerrahi ya da RAI gibi diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir (3).

2.6.7.2 Radyoaktif İyot (RAI) Tedavisi

RAI veya cerrahi yöntem gibi ablatif tedavi uygulama kararı öncesinde hastanın onayı alınmalı ve hastanın özellikleri değerlendirilerek bireysel karar verilmelidir. Gebelik, emzirme döneminde, oftalmopati varlığında ve büyük guatrı olan hastalarda tercih edilmemelidir. RAI planlanan ve ATİ kullanan hastalarda PTU 7 gün ve MMI 2 gün önceden kesilmelidir. RAI tedavi etkinliği 6-8 hafta içinde görülür, RAI verilen hastalarda TFT kontrolü 2 ay sonra yapılmalıdır (7).

2.6.7.3 Cerrahi Tedavi

Anesteziye bağlı komplikasyon gelişme, hipoparatiroidi ve nervus rekkürens hasarlanma riski nedeniyle Graves hastalığında cerrahi tedavi ilk planda tercih edilmemektedir. Ancak kanser şüphesi olan, büyük veya bası yapan guatr, ciddi Graves oftalmopatisi olan hastalar, yakın zamanda gebelik planlayanlar, ATİ tedavisine yan etki gelişmesi veya RAI kabul etmeyen hastalarda tercih edilebilir (3,40).

2.7 İnflamasyon Belirteçleri

Tam kan sayımından elde edilen nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı, monosit lenfosit oranının kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar, inflamatuvar durumlar ve belirli malignitelerde mortalite, prognoz ve hastalık aktivite göstergesi olarak kullanılabileceğine yönelik çalışmalar vardır (4,41).

2.7.1 Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO)

Nötrofil lenfosit oranı (NLO), mutlak nötrofil sayısının, mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilmektedir. Stres, travma, cerrahi, sistemik inflamasyon ve sepsise karşı dolaşımdaki lökositlerin fizyolojik cevabının nötrofili ve lenfopeni olduğu birçok çalışmada gözlenmiştir. Bunun nedeninin stres ile beraber sempatik sinir sistemi aktivasyonu, katekolamin salınımı, kortizol artışı ve lenfositlerin lenfoid dokuya göçü olduğu düşünülmüştür. Bu değişimin aynı anda zıt yönde olması strese karşı gelişen fizyolojik yanıtı değerlendirmede NLO'nun, sadece nötrofil ve lenfosit sayısındaki dinamik değişiklikleri değerlendirmeden daha önemli bilgiler vereceğini düşündürmüştür. Bu nedenle literatürde NLO'nun Ailevi Akdeniz ateşi, ankilozan spondilit, romatizmal kapak hastalıkları, ülseratif kolit, psoriasis, koroner arter hastalığı, maligniteler, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve diğer birçok hastalık için bir inflamasyon belirteci olabileceği ve bazı hastalıklarda aktivite göstergesi, prognoz ve mortaliteyi öngörmeye kullanılabileceğine yönelik görüşler ve çalışmalar mevcuttur (42–44).

Howard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLO'nun çeşitli kanser hastalıklarında sağkalım açısından prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (45). Keskin ve arkadaşlarının çalışmasına göre ötiroid kronik otoimmün tiroiditli hastalarda NLO'nun kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (46).

Graves hastalığında, inflamatuvar diğer hastalıklardan farklı olarak lökopeni, nötropeni ve lenfositoz saptanmıştır. Bu durumun mekanizması net olmamakla birlikte hipertroidinin kemik iliği supresyonu yapmasına ve otoimmün sistem aktivasyonu nedeniyle pluripotent kök hücre olgunlaşma sürecindeki bozulmaya bağlanmıştır. Başka bir çalışmada GH tanılı hastalarda nötropeni oranının %15-30 olduğu saptanmıştır (47). Turan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada GH tanılı hastalar (n=86) ile kontrol grubu (n=112) karşılaştırılmış ve GH'da NLO istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Tedavi öncesi 37 hasta ve 6 ay tedavi sonrası ötiroid hale gelen

49 hastanın karşılaştırılmasında tedavi sonrası NLO'nun arttığı saptanmıştır. (48). Cindoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi ile ötiroid olan hastalarda, tedavi edilmemiş GH tanılı hastalara göre nötrofil sayısı artmış olarak saptanmıştır. Tedavi öncesi GH tanılı hastalarda toksik nodüler guatr hastalarına göre NLO anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Tedavi sonrası dönemde nötrofil, lenfosit, trombosit, hemoglobin ve NLO'da artış görülmüştür (1). Dağdeviren ve arkadaşlarının GH tanılı hasta, GH dışı hipertiroidi hastası ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada gruplar arasında NLO benzer bulunmuştur (41).

2.7.2 Trombosit Lenfosit Oranı (TLO)

Trombosit lenfosit oranı (TLO), mutlak trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilmektedir. İnflamasyonda artan sitokinler, megakaryopoez üzerinde etkilidir. Wang ve arkadaşlarının toplam 2403 hasta 16 çalışma ile TLO ile sepsis arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir metaanalizde; sepsiste artan sitokinlerin lenfosit apoptozunu arttırdığı ve lenfopeniye neden olduğu, megakaryopoez üzerinde trombosit üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Yüksek TLO'nun mortalite üzerine etkili olduğu saptanmıştır(49). Yapılan diğer çalışmalarda, TLO'nun kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler olay, malignite dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda prognozu öngörmeye kullanılabileceğine yönelik veriler mevcuttur (50,51).

2.7.3 Monosit Lenfosit Oranı (MLO)

Monosit lenfosit oranı, mutlak monosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilmektedir. MLO'nun, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve malignitede sistemik inflamatuvar yanıtı değerlendirmede kullanılabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur (52). Graves hastaları ile yapılan bir çalışmada tedavi sonrası MLO'da istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır (53).

2.7.4 Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)

Eritrosit dağılım genişliği (RDW), eritrositlerin heterojenliğini tanımlayan, aneminin ayırıcı tanısında kullanılan tam kan sayımından elde edilen bir ölçüttür. C-reaktif protein ile pozitif korelasyon gösterdiğinden inflamasyonun bir göstergesi olabileceği öngörülmektedir (54). Yapılan çalışmalarda RDW'nin hipertansiyon, kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü gibi aşikâr veya subklinik inflamasyon durumlarında arttığı gösterilmiştir. GH'da, hipertiroidiye bağlı kemik iliğinde eritrositer seride üretim artışı neticesinde RDW yüksekliği beklenmektedir. Ancak, Graves hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada Graves tanılı hastalarda RDW düzeyinde düşüklük saptanmıştır. Bunun nedeninin tirotoksikoz nedeniyle artan metabolik hız sonucu eritrosit ömrünün kısalması olduğu düşünülmüştür (55). Tiroid disfonksiyonunun hematolojik parametreler üzerindeki etkisini araştıran bir başka çalışmada, hipotiroidi ve hipertiroidi olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre RDW yüksek, MCV düşük saptanmıştır (56).

2.7.5 Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Ortalama trombosit hacmi (MPV), kemik iliğinde trombosit üretim ve yıkım oranını belirlemek için kullanılan, dolaşımdaki trombositlerin ortalama hacmidir. İnflamasyonla ilişkili olduğu bilinen trombosit aktivasyonunun bir belirteçidir. İnflamasyon varlığında trombositler aktif hale gelerek trombotik ve proinflamatuvar faktör salgılamaktadır (55). Hücrel ve humoral sistemde görev alan mediyatörler megakaryopoez ve trombosit parametrelerinde değişikliğe yol açar. Trombositler hücre olgunlaşmasında ve dolaşıma salınmasında rol oynar (57). İnflamasyonda başta IL-6 olmak üzere salınan sitokinler trombosit artışına neden olur. Dolaşıma salınan trombositlerin hacmi büyüktür, bu nedenle inflamasyonun erken döneminde MPV'nin arttığı, ilerleyen süreçte trombositlerin inflamasyon bölgesine göçü ve yıkımıyla MPV'nin azaldığı düşünülmektedir (58,59). Bağır ve arkadaşlarının Graves hastalığında nüks ve remisyonu değerlendirdikleri çalışmada nüks olan hastalarda MPV değeri daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun nedeninin hipertiroidiye bağlı artmış metabolizma hızı sonucu kısalmış trombosit ömrü

olduğu düşünölmüştür. Diğer bir görüő, inflamasyona bağlı hastalık aktivite belirtisi olarak MPV artışı olabileceğidir (60). Fan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subakut tiroidit tanılı hastalarda kontrol grubuna göre trombosit sayısının yüksek olduğu, MPV'nin düşük olduğu saptanmıştır (61). Taşkaldıran ve arkadaşlarının GH tanılı hastalarla yaptığı çalışmada, kontrol grubuna göre Graves hastalarında MPV daha yüksek bulunmuştur, ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (62).

2.7.6 Sistemik İmmün İnfiamasyon (SII) İndeksi

Sistemik İmmün İnfiamasyon (SII) İndeksi, nötrofil lenfosit oranının trombosit sayısı çarpımıyla elde edilmektedir. Sistemik infiamasyon ve immün yanıtı değerlendirmede yeni bir belirteç olarak kullanılabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur. Malignite, ülseratif kolit, akut pankreatit gibi çeşitli hastalıklarda yapılan çalışmalarda yüksek SII indeksin hastalık őiddeti ve kötü prognozla iliőekli olabileceğine yönelik sonuçlar mevcuttur (5,6,63).

2.7.7 Pan - immün İnfiamasyon Değerı (PIV)

Pan-immün infiamasyon Değerı (PIV), SII indeks ile mutlak monosit sayısının çarpımıyla elde edilmektedir. PIV ile papiller tiroid kanseri, kolorektal kanser ve miyokard infarktüsü geçiren hastalarda yapılan çalışmada tanı ve takipte kullanılabilecek yeni bir biyobelirteç olabileceğine dair veriler mevcuttur (8,64).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.10.2023 tarihli ve 563 karar/numaralı onayı ile yapılmıştır. Çalışmamızda Haziran 2018 ve Haziran 2023 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde takipli 162 GH tanılı hasta retrospektif olarak incelendi. Akut veya kronik enfeksiyonu, hematolojik ve romatolojik hastalığı, malignite öyküsü olanlar, gebeler ve takibe gelmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Graves hastalığı tanılı hastalar hastalık şiddetine göre, hafif, orta ve ağır olarak 3'e ayrıldı. Grupların belirlenmesinde sT4 düzeyi kullanıldı. Serbest T4 normalin üst sınırınının 1,5 katına kadar olanlar hafif, 1,5-2 katı orta, 2 katından fazla ise ağır şiddetli hastalık olarak gruplandırıldı. Hastanemiz laboratuvarı sT4 üst sınır değerine göre sT4 ≤ 1.95 olan hastalar hafif, 1.96-2.6 arası orta, >2.6 olanlar ağır şiddetli hastalık olarak belirlendi (65). Hafif şiddetli hastalık grubunda 81 hasta, orta şiddetli hastalık grubunda 22, ağır şiddetli hastalık grubunda 59 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tanı anındaki ve 6 ay antitiroid tedavi sonrasındaki tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT4, sT3), hemogram parametreleri (hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, bazofil, eozinofil, MPV, NLO, TLO, MLO, SII indeks, PIV) ve TSI değerleri karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan parametrelerin TSI ile korelasyonu her grup için ayrı ayrı incelendi.

NLO; mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle, TLO; mutlak trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle ve MLO; mutlak monosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı. SII indeks; trombosit sayısı ile nötrofil sayısının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesiyle, PIV; SII indeks ile monosit sayısının çarpımı ile elde edildi.

Çalışmadaki verilerin değerlendirilmesinde “SPSS Statistics 21.0” programı kullanıldı. Verilerin normal dağılımını test etmek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Veriler, normal dağılım gösteren parametreler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen parametreler için median (en düşük-en yüksek değer) olarak ifade edildi. 50 yaş altı ve üzeri hastalarda verilerin karşılaştırılması için normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösteren parametrelerde bağımsız gruplarda T testi kullanıldı. Tanı anındaki veriler hafif, orta ve ağır şiddetli hastalık grubunda normal dağılım gösteren parametrelerde Anova, normal dağılım göstermeyen parametrelerde Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Anlamli çıkan veriler post-hoc testlerle ikili olarak karşılaştırılarak anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı saptandı. Başlangıç ve 6 ay sonraki değerler normal dağılım gösteren parametrelerde bağımlı gruplarda T testi, normal dağılım göstermeyenlerde Wilcoxon işaretli sıralar testi ile karşılaştırıldı. TSI ile diğer değişkenlerin ilişki derecesinin incelenmesinde Spearman Korelasyon testi kullanıldı. Tip 1 hata değeri 0.05 olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde Haziran 2018 ve 2023 tarihleri arasında takip edilen Graves hastalığı tanılı 108 kadın (%66.7), 54 erkek (%33.3) toplam 162 hasta dahil edildi. Bu hastaların yaşı 18 ile 83 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 42.68 ± 15.33 saptanmıştır (**Tablo 2**).

Graves hastalığı tanılı hastalar hastalık şiddetine göre, hafif, orta ve ağır şiddetli hastalık olarak 3'e ayrıldı. Grupların belirlenmesinde sT4 düzeyi kullanıldı. Serbest T4 normalin üst sınırınının 1,5 katına kadar olanlar hafif, 1,5-2 katı orta, 2 katından fazla ise ağır şiddetli hastalık olarak gruplandırıldı (65).

Hastaların tanı anındaki verileri her grup için ve tüm hastalarda Tablo 2'de belirtildi. Tanı anında hastalarda %19.13 (n=31) oranında anemi saptandı. Anemisi olan hastaların %70'i kadın, %30'u erkekti. Hastalarda trombositopeni %3.08 (n=5), trombositoz %1.8 (n=3), lökosit sayısında değişiklik %7.9 (n=13, lökositoz %6.7, lökopeni %1.2) oranında saptandı.

Hastaların başvuru anındaki değerlerinin yaşa göre değerlendirilmesi için 50 yaş altı ve üzeri iki grup oluşturuldu. 50 yaş ve üzerinde 51 hasta, 50 yaş altı 111 hastanın verileri karşılaştırıldı. İki grubun tanı anındaki değerlerinin karşılaştırılmasında NLO 50 yaş üstü grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek (p=0.048), hemoglobin anlamlı olarak düşük saptandı (p=0.005). Hemoglobin ile hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılan TSI, sT4 ve sT3 arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Hafif, orta ve ağır şiddetli hastalık grubundaki hastaların tanı anındaki hemogram parametreleri ve tiroid fonksiyon testleri Tablo 2'de belirtildi. Bu parametrelerin gruplar arasındaki farklılıkları incelendi. Monosit sayısı hafif şiddetli hastalık grubunda ağır şiddetli hastalık grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük; bazofil sayısı ve TSH istatistiksel olarak anlamlı yüksek

saptandı. MLO ve TSI ağır şiddetli hastalık grubunda hafif ve orta şiddetli hastalık grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Serbest T3 ve serbest T4 ağır şiddetli hastalık grubunda en yüksek, hafif şiddetli hastalık grubunda en düşük olacak şekilde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (**Tablo 2**).

Graves hastalığı tanılı hastaların tanı anındaki parametrelerinin sT4 düzeyi ile karşılaştırılmasında; sT4 düzeyi ile hemoglobin, eozinofil, RDW arasında negatif yönde çok zayıf korelasyon (sırasıyla $p=0.015$, $r=-0.191$; $p=0.026$, $r=-0.175$; $p=0.015$, $r=-0.191$), bazofil arasında negatif yönde zayıf korelasyon ($p=0.001$, $r=-0.319$), monosit, MLO arasında pozitif yönde zayıf korelasyon (sırasıyla $p=0.001$, $r=0.32$; $p=0.001$, $r=0.408$) ve PIV arasında pozitif yönde çok zayıf korelasyon ($p=0.007$, $r=0.211$) saptandı.

Tablo 2. Graves hastalığı tanılı hastaların başvuru anındaki değerleri

	Tüm hastalar (n=162)	Hafif şiddetli hastalık (a) (n=81)	Orta şiddetli hastalık (b) (n=22)	Ağır şiddetli hastalık (c) (n=59)	p değeri
Yaş	42.48 (±15.3)	44.11 (±14.4)	38.86 (±15.5)	42.14 (±16.3)	p=0.201*
Cinsiyet (K/E)	108/54	58/23	14/8	36/23	
Hemoglobin (gr/dL)	13.5 (7.5-17.6)	13.7 (10-17.6)	13.16 ±1.42	13.2 (7.5-16.2)	p=0.068*
Lökosit (10³/uL)	6.765 (3.92-16.15)	6.83 (3.92-12.37)	6.19 (4.17-11.49)	6.760 (3.97-16.15)	p=0.704*
Nötrofil (10³/uL)	3.67 (1.58-11.15)	3.82 (1.58-8.07)	3.21 (1.85-8.29)	3.77 (1.81-11.15)	p=0.491*
Lenfosit (10³/uL)	2.34±0.77	2.363±0.642	2.05 (1.25-4.28)	2.274 ± 0.883	p=0.781**
Monosit (10³/uL)	0.542±0.187	0.493±0.146	0.51 (0.27-1.13)	0.614 ± 0.217	p=0.001** (a<c)=b***
Eozinofil (10³/uL)	0.14 (0-0.57)	0.15 (0-0.51)	0.184 ± 0.112	0.11 (0-0.57)	p=0.079*
Bazofil (10³/uL)	0.02 (0-0.11)	0.02 (0-0.09)	0.025 (0.01-0.11)	0.02 (0-0.08)	p=0.001* (a>c)=b
Trombosit (10³/uL)	277.5(117-522)	273 (117-479)	285.318 ± 89.771	281 (136-480)	p=0.988*
RDW (%)	13.5 (11.4-20.3)	13.5 (11.8-18.7)	13.65 (11.7-18.3)	13.5 (11.4-20.3)	p=0.260*
MPV (fL)	9.8±1.04	9.88 ± 1.08	9.57 ±0.741	9.81±1.08	p=466**
NLO	1.61 (0.62-17.72)	1.60 (0.62-5.5)	1.435 (0.89-4.55)	1.807 (0.69-17.72)	p=0.366*
TLO	121.89 (58.03-1549.11)	117.511 (59.46-232.88)	117.948 (67.52-286.81)	127.69 (58.03-1549.11)	p=0.677*
MLO	0.23 (0.09-2.37)	0.20 (0.09-0.59)	0.216 (0.13-0.62)	0.268 (0.11-2.37)	p=0.001* c>(a=b)***
SII indeks (10³)	433.273 (140.101-6149.955)	452.576 (140.101-1870)	379.332 (193.844-2377.681)	461.009 (175.875-6149.9)	p=0.35*
PIV (10³)	225.37(48.32-0-3259.476)	205.2 (48.32-1608.2)	190.853 (81.414-2686.779)	407.807 (52.762-3259.47)	p=0.022*
ST3 (ng/L)	6.2 (3-29.8)	4.6 (3-10.5)	6.6 (4.8-13.1)	14.5 (4.4-29.8)	p=0.001* c>b>a***
ST4 (ng/L)	1.99 (0.42-5.77)	1.2 (0.42-1.94)	2.29 (2.05-2.57)	3.75 (2.65-5.77)	p=0.001* c>b>a***
TSH (mIU/L)	0.1 (0.01-2.42)	0.01 (0.01-2.42)	0.01 (0.01-0.03)	0.1 (0.01-1)	p=0.004* (c<a)=b***
TSI (mIU/L)	4.92 (0.56-40)	3.55 (0.56-40)	2.45 (0.8-33.3)	13.45 (1.09-40)	p=0.001* c>(a=b)***
RDW: Eritrosit dağılım genişliği, MPV: Ortalama trombosit hacmi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TLO: Trombosit lenfosit oranı, MLO: Monosit lenfosit oranı, SII indeks: Sistemik immün inflamasyon indeksi, PIV: Pan-immün inflamasyon değeri, sT3: Serbest triiyodotironin, sT4: Serbest tetrayodotironin, TSH: Tiroid stimulan hormon, TSI: Tiroid stimulan immünglobülin					
Serbest T4 normalin üst sınırının 1,5 katına kadar olanlar hafif, 1,5-2 katı orta, 2 katından fazla ise ağır şiddetli hastalık olarak gruplandırıldı (65).					
*Kruskal Wallis Testi ** Anova testi ***Post-hoc					

Hastaların tanı anındaki ve 6 aylık tedavi sonrasındaki hemogram parametreleri incelendiğinde, hemoglobin (p=0.009), lökosit (p=0.001), nötrofil (p=0.002), lenfosit (p=0.001), eozinofil (p=0.033), bazofil (p=0.001), ve TSH (p=0.001) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenirken; monosit (p=0.003), trombosit (p=0.010), TLO (p=0.001), MLO (p=0.001), sT3 (p=0.001) ve st4 (p=0.001) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. RDW, MPV, NLO, SII indeks, PIV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (**Tablo 3**).

Tablo 3. Tüm hastalarda tanı anı ve 6 ay antitiroidal tedavi sonrası parametrelerin karşılaştırılması (n=162)

	Tanı anı	Tedavi sonrası 6. ay	p değeri
Hemoglobin (gr/dL)	13.5 (7.5-17.6)	13.65 (9.7-17.8)	0.009 *
Lökosit (10 ³ /uL)	6.765 (3.92-16.15)	7.32 (3.09-18.72)	0.001 *
Nötrofil (10 ³ /uL)	3.67 (1.58-11.15)	4.01 (1.25-13.67)	0.002 *
Lenfosit (10 ³ /uL)	2.34±0.77	2.501±0.80	0.001 **
Monosit (10 ³ /uL)	0.542±0.187	0.500±0.164	0.003 **
Eozinofil (10 ³ /uL)	0.14 (0-0.57)	0.15 (0-0.59)	0.033 *
Bazofil (10 ³ /uL)	0.02 (0-0.11)	0.03 (0-0.11)	0.001 *
Trombosit (10 ³ /uL)	277.5 (117-522)	271.5 (118-518)	0.010 *
RDW (%)	13.5 (11.4-20.3)	13.6 (11.7-25)	0.053*
MPV (fL)	9.8±1.04	9.8±1.02	0.503**
NLO	1.61 (0.62-17.72)	1.596 (0.65-8.37)	0.622*
TLO	121.89 (58.03-1549.11)	107.79 (52.17-332.53)	0.001 *
MLO	0.23 (0.09-2.37)	0.189 (0.08-0.6)	0.001 *
SII indeks (10 ³)	433.273 (140.101-6149.955)	435.688 (105.96-2311.08)	0.684*
PIV (10 ³)	225.37 (48.320-3259.476)	205.118 (22.251-1493.655)	0.101*
ST3 (ng/L)	6.2 (3-29.8)	3.6 (1.3-16.7)	0.001 *
ST4 (ng/L)	1.99 (0.42-5.77)	0.78 (0.07-2.92)	0.001 *
TSH (mIU/L)	0.1 (0.01-2.42)	1.41 (0.01-46)	0.001 *
TSI (mIU/L)	4.92 (0.56-40)	2.14 (0.1-40)	0.001 *
*Sonuçlar medyan olarak ifade edilmiştir. En düşük en yüksek değerler belirtilmiştir. Wilcoxon Signed Ranks test kullanılmıştır.			
**Sonuçlar ortalama ±SD olarak ifade edilmiştir. Paired samples T test kullanılmıştır.			
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı bir fark olarak kabul edilmiştir.			

Hafif şiddetli hastalık grubunda, 6 ay anti-tiroidal tedavi sonrası, başlangıca göre lökosit ($p=0.003$), nötrofil ($p=0.012$), bazofil ($p=0.001$), TSH ($p=0.001$) değerlerinde istatistiksel anlamlı artış varken, trombosit ($p=0.004$), TLO ($p=0.001$), sT3 ($p=0.003$), TSI ($p=0.001$) değerlerinde istatistiksel anlamlı bir azalma saptanmıştır (**Tablo 4**).

Tablo 4. Hafif şiddetli hastalık grubunda tanı anı ve 6 ay anti-tiroidal tedavi sonrası parametrelerin karşılaştırılması (n=81)

	Tanı anı	Tedavi sonrası 6. ay	p değeri
Hemoglobin (gr/dL)	13.7 (10-17.6)	13.6 (9.7-17.8)	0.761*
Lökosit ($10^3/uL$)	6.83 (3.92-12.37)	7.330 (3.94-14.15)	0.003*
Nötrofil ($10^3/uL$)	3.82 (1.58-8.07)	3.9 (1.87-10.2)	0.012*
Lenfosit ($10^3/uL$)	2.363±0.642	2.478±0.712	0.055**
Monosit ($10^3/uL$)	0.493±0.146	0.489±0.141	0.787**
Eozinofil ($10^3/uL$)	0.15 (0-0.51)	0.16 (0-0.58)	0.754*
Bazofil ($10^3/uL$)	0.02 (0-0.09)	0.03 (0-0.11)	0.001*
Trombosit ($10^3/uL$)	273 (117-479)	270 (118-518)	0.004*
RDW (%)	13.5 (11.8-18.7)	13.5 (11.9-25)	0.644*
MPV (fL)	9.88 ± 1.08	9.93 ± 1.06	0.431**
NLO	1.60 (0.62-5.5)	1.974 (0.65-8.37)	0.428*
TLO	117.511 (59.46-232.88)	106.425 (52.17-332.53)	0.001*
MLO	0.20 (0.09-0.59)	0.189 (0.1-0.57)	0.098*
SII indeks (10^3)	452.576 (140.101-1870)	439.117 (143.647-2311.08)	0.729*
PIV (10^3)	205.2 (48.32-1608.2)	206.8 (63.606-1493.655)	0.441*
ST3 (ng/L)	4.6 (3-10.5)	3.6 (2.3-7.1)	0.001*
TSH (mIU/L)	0.01 (0.01-2.42)	1.64 (0.01-15.67)	0.001*
TSI (mIU/L)	3.55 (0.56-40)	2.21 (0.1-40)	0.001*
Hafif şiddetli hastalık grubuna sT4 normalin üst sınırının 1,5 katına kadar ($sT4 \leq 1.95$) olan hastalar dahil edilmiştir.			
* Wilcoxon Signed Ranks ** Paired samples T test			

Orta şiddetli hastalık grubunda 22 hasta bulunmaktadır. 6 ay antitiroidal tedavi sonrası, başlangıca göre bazofil (p=0.024), MPV (p=0.008) ve TSH (p=0.001) değerlerinde istatistiksel anlamlı artış saptanmış olup, TSI (p=0.002), sT3 (p=0.001) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır (**Tablo 5**).

Tablo 5. Orta şiddetli hastalık grubunda tanı anı ve 6 ay antitiroidal tedavi sonrası parametrelerin karşılaştırılması (n=22)

	Tanı anı	Tedavi sonrası 6. ay	p değeri
Hemoglobin (gr/dL)	13.16 ±1.42	13.03 ± 1.52	0.543**
Lökosit (10 ³ /uL)	6.19 (4.17-11.49)	6.88 (3.89-11.55)	0.115*
Nötrofil (10 ³ /uL)	3.21 (1.85-8.29)	3.6 (2.08-8)	0.426*
Lenfosit (10 ³ /uL)	2.05 (1.25-4.28)	2.41 (1.14-3.86)	0.399*
Monosit (10 ³ /uL)	0.51 (0.27-1.13)	0.46 (0.27-0.76)	0.432*
Eozinofil (10 ³ /uL)	0.184 ± 0.112	0.196 ± 0.119	0.457**
Bazofil (10 ³ /uL)	0.025 (0.01-0.11)	0.035 (0.01-0.09)	0.024*
Trombosit (10 ³ /uL)	285.318 ± 89.771	278.59 ± 89.891	0.649**
RDW (%)	13.65 (11.7-18.3)	13.85 (11.8-16.4)	0.371*
MPV (fL)	9.57 ±0.741	9.91 ± 0.837	0.008**
NLO	1.435 (0.89-4.55)	1.611 (0.8-5.84)	0.709*
TLO	117.948 (67.52-286.81)	125.044 (72.28-209.49)	0.211*
MLO	0.216 (0.13-0.62)	0.212 (0.09-0.55)	0.291*
SII indeks (10 ³)	379.332 (193.844-2377.681)	421.901 (192.989-1675.912)	0.961*
PIV (10 ³)	190.853 (81.414-2686.779)	194.923 (52.107-1273.693)	0.808*
ST3 (ng/L)	6.6 (4.8-13.1)	3.65 (2.7-4.7)	0.001*
TSH (mIU/L)	0.01 (0.01-0.03)	1.43 (0.01-10.6)	0.001*
TSI (mIU/L)	2.45 (0.8-33.3)	1.18 (0.1-40)	0.002*
Orta şiddetli hastalık grubuna sT4 normalin üst sınırının 1,5-2 katı (sT4 1.96-2.6) olan hastalar dahil edilmiştir.			
* Wilcoxon Signed Ranks ** Paired samples T test			

Ağır şiddetli hastalık grubunda 59 hasta bulunmaktadır. 6 ay antitiroidal tedavi sonrası, başlangıca göre hemogloblin ($p=0.001$), lökosit ($p=0.010$), lenfosit ($p=0.002$), eozinofil ($p=0.008$), bazofil ($p=0.001$), RDW ($p=0.002$), TSH ($p=0.001$) değerlerinde istatistiksel anlamlı artış saptanmış olup, monosit ($p=0.001$), TLO ($p=0.005$), MLO ($p=0.001$), PIV ($p=0.031$), sT3 ($p=0.001$), TSI ($p=0.001$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmıştır (**Tablo 6**).

Tablo 6. Ağır şiddetli hastalık grubunda tanı anı ve 6 ay antitiroidal tedavi sonrası parametrelerin karşılaştırılması (n=59)

	Tanı anı	Tedavi sonrası 6.ay	p değeri
Hemogloblin (gr/dL)	13.2 (7.5-16.2)	13.9 (10.1-16.9)	0.001*
Lökosit ($10^3/uL$)	6.760 (3.97-16.15)	7.5 (3.09-18.72)	0.010*
Nötrofil ($10^3/uL$)	3.77 (1.81-11.15)	4.27 (1.25-13.67)	0.123*
Lenfosit ($10^3/uL$)	2.274 ± 0.883	2.552±0.933	0.002**
Monosit ($10^3/uL$)	0.614 ± 0.217	0.512±0.198	0.001**
Eozinofil ($10^3/uL$)	0.11 (0-0.57)	0.14 (0-0.59)	0.008*
Bazofil ($10^3/uL$)	0.02 (0-0.08)	0.03 (0.01-0.11)	0.001*
Trombosit ($10^3/uL$)	281 (136-480)	283 (128-394)	0.567*
RDW (%)	13.5 (11.4-20.3)	13.7 (11.7-20.9)	0.002*
MPV (fL)	9.81±1.08	9.7 ± 1.04	0.221**
NLO	1.807 (0.69-17.72)	1.559 (0.83-5.82)	0.502*
TLO	127.69 (58.03-1549.11)	106.069 (58.23-302.38)	0.005*
MLO	0.268 (0.11-2.37)	0.187 (0.08-0.6)	0.001*
SII indeks (10^3)	461.009 (175.875-6149.9)	428.361 (105.96-1430.26)	0.394*
PIV (10^3)	407.807 (52.762-3259.47)	211.686 (22.25-1479.406)	0.031*
ST3 (ng/L)	14.5 (4.4-29.8)	3.8 (1.3-16.7)	0.001*
TSH (mIU/L)	0.1 (0.01-1)	0.68 (0.01-46)	0.001*
TSI (IU/L)	13.45 (1.09-40)	2.42 (0.23-40)	0.001*
Ağır şiddetli hastalık grubuna sT4 normalin üst sınırının 2 katından fazla (sT4 >2.6) olan hastalar dahil edilmiştir.			
* Wilcoxon Signed Ranks			
** Paired samples T test			

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan parametrelerin TSI ile arasındaki korelasyon hastalık şiddetine göre belirlenen 3 grupta ayrı ayrı incelenmiştir. Serbest T4 düzeyi hasta gruplandırılmasında kullanıldığı için, korelasyon analizi yapılırken TSI ile sT4 arasındaki korelasyon incelenmemiştir.

Tüm hastalarda başlangıç ve tedavi sonrası 6. ay değerleri incelendiğinde; TSI ile monosit ve MLO arasında pozitif yönde çok zayıf korelasyon ($p=0.012$, $r=0.197$), ($p=0.003$, $r=0.234$) ve sT3 ile pozitif yönde zayıf korelasyon ($p=0.001$, $r=0.372$) saptanmıştır. Ağır şiddetli hastalık grubunda TSI ile RDW ve sT3 arasında pozitif yönde zayıf korelasyon (sırasıyla $p=0.019$, $r=0.303$; $p=0.002$, $r=0.403$) saptanmıştır. Hafif ve orta şiddetli hastalık grubunda TSI ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (**Tablo 7**).

Tablo 7. Hemogramdaki istatistiksel olarak anlamlı saptanan parametreler ile TSI arasındaki korelasyon

	Hafif şiddetli hastalık (n=81)	Orta şiddetli hastalık (n=22)	Ağır şiddetli hastalık (n=59)	Tüm hastalar (n=162)
Hemoglobin (gr/dL)			p: 0.999 r: 0.001	p: 0.145 r: -0.115
Lökosit (10 ³ /uL)	p:0.780 r:-0.32		p: 0.776 r: -0.38	p: 0.753 r: 0.025
Nötrofil (10 ³ /uL)	p:0.972 r:-0.004			p: 0.437 r: 0.061
Lenfosit (10 ³ /uL)			p: 0.706 r: 0.050	p: 0.291 r: -0.083
Monosit (10 ³ /uL)			p: 0.941 r: -0.10	p: 0.012 r: 0.197
Eozinofil (10 ³ /uL)			p: 0.279 r: 0.143	p: 0.766 r: -0.024
Bazofil (10 ³ /uL)	p:0.409 r:-0.093	p: 0.358 r: -0.206	p: 0.539 r: 0.082	p: 0.216 r: -0.098
Trombosit (10 ³ /uL)	p: 0.806 r: 0.028			p: 0.868 r: -0.013
RDW (%)			p: 0.019 r: 0.303	
MPV (fL)		p: 0.728 r: -0.79		
TLO	p:0.799 r:0.029		p: 0.218 r: 0.163	p: 0.453 r: 0.059
MLO			p: 0.949 r: 0.009	p: 0.003 r: 0.234
sT3 (ng/L)	p:0.167 r:0.156	p: 0.784 r: 0.064	p: 0.002 r: 0.403	p: 0.001 r: 0.364
TSH (mIU/L)	p:0.239 r:-0.132	p: 0.128 r:-0.335	p: 0.618 r: -0.066	p: 0.457 r:- 0.059
PIV			p:0.618 r:0.066	
Spearman korelasyon testi				

V.TARTIŞMA

Graves hastalığı diffüz guatr ve hipertiroidizm ile karakterize otoimmün tiroid hastalığıdır. Hipertiroidizmin en sık nedeni olup, prevalansı %1-2 oranındadır (22). Patogenezinde tiroid epitel hücreleri üzerinde bulunan tirotropin reseptörüne karşı gelişen stimülan otoantikolar rol alır. Tiroid stimülan immünglobulin (TSI) olarak bilinen bu antikor, hipertiroididen sorumludur. TSI hastalık aktivitesi, nüks ve remisyonu değerlendirmede kullanılmaktadır. GH tanılı hastaların yaklaşık %98'inde pozitif saptanmaktadır (3).

Hipertiroidinin hematopoetik sistem üzerinde etkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Aggarwal ve arkadaşlarının yaptığı 206 hipertiroidi hastasında %14 oranında nötropeni, %4.3 oranında trombositopeni saptanmıştır. Hipertiroidi hastalarında yapılan bir başka çalışmada hastaların %18'inde nötropeni, eşlik eden lenfositoz ve eozinofili, %34'ünde anemi saptanmıştır (66,67). Bizim çalışmamızda hastaların %19.13'ünde anemi, %3.08'inde trombositopeni, %1.8'inde trombositoz, %7.9'unda lökosit sayısında değişiklik (lökositoz %6.7, lökopeni %1.2) saptandı. Patogenez tam olarak aydınlatılamamış olsa da en olası nedenler, humoral ve hücrel mekanizmalardır. Ayrıca tiroid hormon fazlalığının hematopoetik sistem maturasyon ve farklılaşması üzerine direkt toksik etkisi olduğu düşünülmüştür (41). Yapılan deneysel moleküler çalışmalarda da,hipotiroidizmde ve hipertiroidizmde anormal T3 düzeyinin hematopoetik hücre serilerini etkilediği, apoptozu uyardığına ilişkin veriler mevcuttur (68).

Hemogramdan elde edilen NLO, TLO, MLO, SII indeks ve PIV gibi parametrelerin diyabetes mellitus, hipertansiyon, romatolojik hastalıklar ve malignite gibi çeşitli hastalıklarda prognozu, mortaliteyi ve hastalık aktivasyonunu öngörmeye kullanılabileceğine yönelik görüşler ve çalışmalar mevcuttur (62).

Cindoğlu ve arkadaşlarının GH tanılı 103 hastada yaptığı çalışmada, tanı anı ile 3-6 ay antitiroidal tedavi sonrası hemogram parametreleri karşılaştırılmıştır. Lökosit, nötrofil, lenfosit ve NLO değerlerinde tedavi sonrası, tanı anına göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır (1). Peng ve arkadaşlarının GH tanılı hastalarla yaptığı çalışmada (n=39) tanı anı ve tedavi sonrası karşılaştırıldığında diğer çalışmalara benzer şekilde nötrofil düzeyinde artış görülmüştür (1,48,69). Toplam 120 GH tanılı hasta alınan bir başka çalışmada tanı anı ve tedavi ile ötiroidi sağlandıktan sonraki değerler karşılaştırılmış olup, hemoglobin, nötrofil, lenfosit değerlerinde benzer şekilde artış saptanmıştır (53). Bizim alışmamızda antitiroidal tedavi ile lökosit, nötrofil ve lenfosit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış vardır (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.002$, $p=0.001$). Bu artışın sebebinin otoimmün sistem aktivasyonu nedeniyle pluripotent kök hücre olgunlaşma sürecinde bozulma ve hipertiroidinin kemik iliği supresyonu yapması, antitiroidal tedavi ile bu supresyonun azalması olduğu düşünölmüştür. Bizim alışmamızda NLO'da istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Hem nötrofil hem de lenfosit sayılarında ATİ ile anlamlı artış saptanmış olup bu durumun NLO düzeyinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı düşünölmüştür.

Çalışmamızda ayrıca antitiroidal tedavi ile başlangıca göre hemoglobin, eozinofil ve bazofil değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır (sırasıyla $p=0.009$, $p=0.033$, $p=0.001$). Bu durum hipertiroidide, antitiroidal tedavi ile mevcut kemik iliği supresyonunun azalmasını destekler niteliktedir.

Turan ve arkadaşları GH tanılı tedavi öncesi 37 hasta ve tedavi sonrası ötiroid hale gelen 49 hastayı karşılaştırdıkları çalışmada, tedavi sonrası ötiroid hasta grubunda trombosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır (48). Tanı anı ve 3-6 ay ATİ sonrası GH tanılı hastalarda yapılan bir başka çalışmada trombosit sayısında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. TLO'da tedavi sonrası azalma saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (1). Bizim alışmamızda ATİ tedavi sonrası, başlangıca göre TLO'da ve trombosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma (sırasıyla

$p=0.001$, $p=0.010$) saptanmıştır. İnflamasyon varlığında mediyatörler, magakoryopoez sürecinde rol oynayarak trombosit sayısının artışına yol açmaktadır. Antitiroidal tedavi ile inflamasyonun ve mediyatörlerin baskılanmasıyla bu azalmanın olduğu düşünülmüştür.

İnflamasyonda dolaşıma salınan trombositlerin hacmi büyüktür, bu nedenle MPV erken dönemde artar. Sonrasında trombositlerin inflamasyon bölgesine göçü ve yıkımıyla MPV düşmektedir (58). Lippi ve arkadaşlarının TSH ile MPV arasındaki ilişkiyi incelemek için yaklaşık 1000 sağlıklı kişide yaptığı çalışmada MPV ve TSH arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (70). Cao ve arkadaşlarının otoimmün tiroid hastalıklarında MPV değerini değerlendirdikleri bir metaanalizde, 618 GH tanılı hastanın kontrol grubuyla karşılaştırılmasında GH tanılı grupta MPV istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (71). Çalışmamızda sadece orta şiddetli hastalık grubunda tedaviyle MPV değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p=0.008$). Bu durum, inflamasyon süresine göre MPV'deki değişikliklerin doğrusal şekilde olmaması ile ilişkilendirilmiştir.

Monosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilen bir diğer inflamatuvar parametre MLO'dur. Diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar ve malignitede sistemik inflamatuvar yanıtı değerlendirmede kullanılabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur (52). Li ve arkadaşlarının yaklaşık 1500 nazofarengeal kanser hastasında yaptığı retrospektif bir çalışmada tedavi öncesi düşük MLO değerinin hastalısız sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur ve hastalık prognozunu öngörmeye kullanılabileceği düşünülmüştür. Sistemik inflamatuvar yanıtı değerlendirmede MLO'nun yol gösterici bir parametre olabileceği saptanmıştır (72). Gökçe ve arkadaşlarının 120 GH tanılı hasta ile yaptığı çalışmada, tedavi sonrası ve başvuru anındaki değerler karşılaştırılmış, MLO'nun tedavi sonrası başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azaldığı gösterilmiştir (53). Bizim çalışmamızda tedavi sonrası başlangıca göre monosit sayısında ve MLO değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.001$) saptanmıştır. Ayrıca TSI ile

monosit ve MLO arasında pozitif yönde çok zayıf korelasyon ($p=0.012$, $r=0.197$), ($p=0.003$, $r=0.234$) saptanmıştır. GH tanısıyla takip edilen ve TSI bakılmayan merkezlerde monosit ve MLO'nun hastalık aktivasyonunu değerlendirmede fikir verebileceği düşünülmüştür.

Eritrosit dağılım genişliği (RDW), eritrositlerin büyüklüğünün değişkenliğini yansıtır. Zhou ve arkadaşlarının 406 akut pankreatit hastasıyla yaptığı çalışmada RDW'nin mortaliteyi ve hastalık şiddetini belirlemede kullanılabilecek bir belirteç olduğu saptanmıştır (73). Akut dekompanse kalp yetmezliği tanılı 614 hastanın prospektif incelendiği bir çalışmada, hastaneye yatırılan hastalarda RDW yüksekliğinin mortalite ve morbiditeyi öngören bir belirteç olduğu düşünülmüştür (74). Dorota ve arkadaşlarının 59 GH tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada tedavi sonrası 6. haftada başlangıca göre RDW'nin istatistiksel olarak anlamlı arttığı saptanmıştır (75). 50 GH tanılı hasta ile 50 sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada RDW, GH tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır(55). Diğer inflamatuvar hastalıklardan farklı olarak RDW'deki bu değişim tirotoksikoz nedeniyle eritrosit ömrünün azalmasına ve eritrosit yapım sürecinde defekt oluşturmaya bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda ağır şiddetli hastalık grubunda antitroidal tedavi ile başlangıca göre RDW değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p=0.002$). Ayrıca, TSI ile RDW arasında ağır şiddetli hastalık grubunda zayıf korelasyon ($p=0.019$, $r=0.303$) mevcuttur. RDW'nin ağır şiddetli hastalık grubunda, hafif ve orta şiddet grubuna kıyasla inflamasyon ve hastalık aktivasyonunu göstermede daha iyi fikir verebileceği düşünülmüştür.

Nötrofil lenfosit oranının trombosit sayısı çarpımıyla SII indeks; SII indeksin, monosit sayısı çarpımıyla PIV elde edilmektedir. SII indeks ve PIV diğer inflamatuvar belirteçlere (NLO, TLO, MLO) göre hastalık prognozunu belirlemede daha güvenilir olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bunun en olası nedeni SII indekste ve PIV'da daha fazla inflamatuvar parametrenin bir arada bulunmasıdır (76,77). Kolorektal kanser,

hepatoselüler kanser, serviks kanseri, renal hücreli kanser ve akut pankreatit hastalarında yapılan çalışmalarda NLO, TLO, MLO ile karşılaştırıldığında, SII indeksinin prognoz ve hastalık şiddetini öngörmede daha etkin olduğu gösterilmiştir (78–81). Ülseratif kolit hastalarında yapılan bir çalışmada SII indeks yüksekliğinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu, COVID-19 hastalarında yapılan bir başka çalışmada ise pulmoner hasar, mortalite ve entübasyon sıklığında artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (82,83). Çeşitli malign hastalıklarda PIV ile hastalık prognozu arasındaki ilişkiyi inceleyen yaklaşık 5000 hasta ve 15 çalışmayı kapsayan meta-analizde yüksek PIV değerlerinde mortalite ve hastalık progresyonunda artış olduğu ve hemogramdan elde edilen diğer belirteçlere (NLO, TLO, MLO, SII indeks) göre PIV'in daha güvenilir olduğu saptanmıştır (84). Literatür incelendiğinde Graves hastalığıyla SII indeks ve PIV ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda, ağır şiddetli hastalık grubunda tanı anı ve ATİ kullanımının 6. ayında yapılan karşılaştırmada, tedavi ile PIV değerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,031$) azalma saptanmıştır. Bu nedenle PIV değerinin, aktivasyon şiddetinin yüksek olduğu hastaların takibinde kullanıma daha uygun bir belirteç olabileceği düşünülmüştür. SII indeksinde ise tanı anı ve 6 ay ATİ sonrası yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır ($p=0.684$). Çünkü çalışmamızda hem nötrofil hem de lenfosit sayılarında ATİ ile anlamlı artış saptanmış olup oransal olarak değişikliğe yol açmamıştır.

Çalışmamızda birkaç kısıtlayıcı faktörden bahsedilebilir. Öncelikle kesitsel bir çalışma olması nedeniyle hastaların yalnızca başlangıç ve tedavinin 6. ayındaki laboratuvar parametreleri incelenmiştir. Daha uzun süreli verileri içeren bir çalışma ile istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir. Ayrıca GH'de remisyon için daha uzun süre ATİ kullanımı önerilmekte olup çalışmamızda tanı anı ve 6 ay ATİ kullanımı sonrası değerlendirme yapılmıştır. Bu nedenle hastalık remisyona girmeden yapılan tetkikler sonuçları etkilemiş olabilir. Bir diğer kısıtlayıcı faktör ise hastalık şiddetine göre yapılan gruplandırmanın homojen dağılmaması sayılabilir.

Hafif şiddetli hastalıkta 81, orta şiddetli hastalık grubunda 22, ağır şiddetli hastalık grubunda 59 hasta bulunmaktadır.

Tüm bu veriler ışığında, GH'de başvuru anı ve 6. ay antitiroidal tedavi sonrası hemogramdan elde edilen inflamatuvar parametreler karşılaştırıldığında hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, eozinofil, bazofil ve TSH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenirken; monosit, trombosit, TLO, MLO, sT3, sT4 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı saptanan bu parametrelerin TSI ile korelasyonu incelenmiştir. TSI ile monosit ve MLO arasında pozitif yönde çok zayıf korelasyon ve sT3 ile pozitif yönde zayıf korelasyon tespit edilmiştir. Ağır şiddetli hastalık grubunda TSI ile RDW ve sT3 arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptanmıştır.

Graves hastalığı takibinde TSI'ya alternatif olarak kullanılabilir güvenilir bir belirteç saptanmamış olsa da monosit, MLO ve ağır şiddetli hastalarda RDW'nin hastalık takibinde aktivasyonu göstermede fikir verebileceği düşünülmüştür. Bu konuyla ilişkili daha uzun süreli ve daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamıza 108 kadın (%66.7), 54 erkek (%33.3) toplam 162 GH tanıılı hasta dahil edildi. Bu hastaların yaşı 18 ile 83 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 42.68 ± 15.33 saptandı. Tanı anında hastalarda %19.13 (n=31) oranında anemi saptandı. Anemisi olan hastaların %70'i kadın, %30'u erkekti. Hastalarda trombositopeni %3.08 (n=5), trombositoz %1.8 (n=3), lökosit sayısında değişiklik %7.9 (n=13, lökositoz %6.7, lökopeni %1.2) oranında saptandı. Hastaların başvuru anındaki değerlerinin yaşa göre değerlendirilmesi için 50 yaş altı ve üzeri iki grup oluşturuldu. 50 yaş ve üzerinde 51 hasta, 50 yaş altı 111 hastanın verileri karşılaştırıldı. İki grubun tanı anındaki değerlerinin karşılaştırılmasında NLO 50 yaş üstü grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek (p=0.048), hemogloblin anlamlı olarak düşük saptandı (p=0.005).

Hemogramdan elde edilen NLO, TLO, MLO, SII indeks ve PIV gibi parametrelerin malignitede, inflamatuvar ve kardiyovasküler hastalıklarda prognoz, mortalite ve hastalık şiddetini belirlemede kullanılabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. GH'de TSI remisyon, nüks, aktif hastalığı ayırmada ve hastalık şiddetini belirlemede kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda GH tanı anı ve 6. ay ATİ sonrası belirtilen parametreleri karşılaştırıp istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametrelerin TSI ile korelasyonunu inceledik. GH tanıılı 162 hastada yaptığımız çalışmamızda, tanı anı ve 6. ay ATİ sonrası hemogloblin, lökosit, nötrofil, lenfosit, eozinofil, bazofil ve TSH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış; monosit, trombosit, TLO, MLO, sT3 ve sT4 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. RDW, MPV, NLO, SII indeks ve PIV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Hastalar, sT4 düzeyine göre hafif, orta, ağır şiddetli hastalık olarak 3 gruba ayrıldı. Hafif şiddetli hastalık grubunda 6 ay antitiroidal tedavi sonrası, başlangıca göre lökosit, nötrofil, bazofil, TSH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış; trombosit, TLO, sT3, TSI değerlerinde azalma görüldü. Orta

şiddetli hastalık grubunda bazofil, MPV ve TSH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış; sT3' te azalma saptandı. Ağır şiddetli hastalık grubunda hemoglobin, lökosit, lenfosit, eozinofil, bazofil, RDW, TSH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış, monosit, TLO, MLO, PIV, sT3 ve TSI değerlerinde azalma saptandı.

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan bu parametrelerin TSI ile korelasyonu incelendi. Tüm hastalarda başlangıç ve tedavi sonrası 6. ay değerleri incelendiğinde; TSI ile monosit ve MLO arasında pozitif yönde çok zayıf korelasyon ve sT3 ile pozitif yönde zayıf korelasyon tespit edildi. Ağır şiddetli hastalık grubunda TSI ile RDW ve sT3 arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı.

Sonuç olarak, GH takibinde TSI'ya alternatif olarak kullanılacak güvenilir bir belirteç saptanmamış olsa da monosit, MLO ve ağır şiddetli hastalarda RDW'nin hastalık takibinde aktivasyonu göstermede fikir verebileceği düşünülmüştür.

VII. ÖZET

Amaç: Graves hastalığı (GH), diffüz guatr ve hipertiroidizm ile karakterize otoimmün tiroid hastalığıdır. Tirotoksikozun ayırıcı tanısında, hastalık nüksü ve aktivitesini göstermede TSI kullanılmaktadır. Ancak ulaşılabilirlik ve maliyet TSI kullanımını sınırlandırmaktadır. Çalışmamızda GH tanı ve takibinde TSI yerine kullanılabilir ve kolay ulaşılabilen belirteç varlığı araştırılmıştır. Hastaların başlangıç ve antitiroidal tedavi sonrası 6. aydaki tam kan sayımından elde edilen NLO, MLO, TLO, SII indeks, PIV gibi inflamatuvar belirteçler ile TSI düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2018 ve Haziran 2023 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde takipli 162 GH tanılı hasta retrospektif olarak incelendi. Akut veya kronik enfeksiyonu olanlar, hematolojik ve romatolojik hastalığı, malignite öyküsü olanlar, gebeler, takibe gelmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Serbest T4 düzeyine göre hastalar, hafif, orta, ağır şiddetli hastalık olarak 3'e ayrıldı. Hastaların tanı anındaki ve 6 ay antitiroid tedavi sonrasındaki tiroid fonksiyon testleri, hemogram parametreleri ve TSI değerleri karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan parametrelerin TSI ile korelasyonu her grup için ayrı ayrı incelendi.

Bulgular: Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğimizde 2018-2023 yılları arasında takip edilen GH tanılı 108 kadın (%66.7), 54 erkek (%33.3) toplam 162 hasta dahil edildi. Bu hastaların yaşı 18 ile 83 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 42.68 ± 15.33 saptanmıştır. Tedavi sonrası başlangıca göre hemoglobin ($p=0.009$), lökosit ($p=0.001$), nötrofil ($p=0.002$), lenfosit ($p=0.002$), eozinofil ($p=0.033$), bazofil ($p=0.001$) ve TSH ($p=0.001$) anlamlı artış varken; monosit ($p=0.003$), trombosit ($p=0.010$), TLO ($p=0.001$), MLO ($p=0.001$), sT3 ($p=0.001$), sT4 ($p=0.001$) anlamlı azalma izlendi. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan bu

parametrelerin TSI ile korelasyonu incelendi. Tüm hastalarda başlangıç ve tedavi sonrası 6. ay değerleri incelendiğinde; TSI ile monosit ve MLO arasında pozitif yönde çok zayıf korelasyon ve sT3 ile pozitif yönde zayıf korelasyon tespit edildi. Ağır şiddetli hastalık grubunda TSI ile RDW ve sT3 arasında pozitif yönde zayıf korelasyon saptandı.

Sonuç: Graves hastalığı takibinde TSI'ya alternatif olarak kullanılabilen güvenilir bir belirteç saptanmamış olsa da monosit, MLO ve ağır şiddetli hastalarda RDW'nin hastalık takibinde aktivasyonu göstermede fikir verebileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Graves hastalığı, İnflamatuvar parametreler, Tiroid Stimulan İmmünglobulin

ABSTRACT

Introduction and aim: Graves' disease (GD) is an autoimmune thyroid disease characterized by diffuse goiter and hyperthyroidism. TSI is used in the differential diagnosis of thyrotoxicosis, disease recurrence and activity. However, accessibility and cost limit the use of TSI. In our study, we investigated the availability of easily accessible markers that can be used instead of TSI in the diagnosis and follow-up of GD. We aimed to evaluate the relationship between inflammatory markers such as NLO, MLO, TLO, SII index, PIV and TSI levels obtained from complete blood count at baseline and 6 months after antithyroidal therapy.

Materials and Methods: Between June 2018 and June 2023, 162 patients with GD who were followed up in Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolic Diseases outpatient clinic were retrospectively analyzed. Patients with acute or chronic infections, hematologic and rheumatologic diseases, history of malignancy, pregnant women, and patients who were not available for follow-up were excluded. According to free T4 level, patients were divided into 3 groups as mild, moderate and severe disease. Thyroid function tests, hemogram parameters and TSI values at the time of diagnosis and after 6 months of antithyroid therapy were compared. The correlation of the statistically significant parameters with TSI was analyzed separately for each group.

Results: A total of 162 patients (108 women (66.7%) and 54 men (33.3%) diagnosed with GD who were followed up in our Endocrinology Outpatient Clinic of Celal Bayar University Faculty of Medicine between 2018 and 2023 were included in the study. The age of these patients ranged between 18 and 83 years with a mean age of 42.68 ± 15.33 years. Hemoglobin ($p=0.009$), leukocytes ($p=0.001$), neutrophils ($p=0.002$), lymphocytes ($p=0.002$), eosinophils ($p=0.033$), basophils ($p=0.001$) and TSH ($p=0.001$) were significantly increased, while monocytes ($p=0.003$), platelets ($p=0.010$), TLO

($p=0.001$), MLO ($p=0.001$), sT3 ($p=0.001$), sT4 ($p=0.001$) were significantly decreased. The correlation of these statistically significant parameters with TSI was analyzed. When baseline and 6-month post-treatment values were analyzed in all patients, a very weak positive correlation was found between TSI and monocytes and MLO and a weak positive correlation was found with sT3. In the severe disease group, a weak positive correlation was found between TSI and RDW and sT3.

Conclusion: Although no reliable marker that can be used as an alternative to TSI in the follow-up of Graves' disease has been found, monocytes, MLO and RDW in severe patients may give an idea about the disease activity during follow up.

Key Words: Graves disease, Inflammatory parameters, Thyroid Stimulating Immunglobulin

KAYNAKÇA

1. Cindođlu Ç, Güler M, Eren Ma, Sabuncu T. Hipertiroidi Hastalarında Tedavi Öncesi ve Sonrası Trombosit/Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit Oranlarının Değerlendirilmesi. Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dergisi. 2020 Apr 29;
2. Gardner DG, Shoback D. Greenspan Basic&Clinical Endocrinology.; 2019. Greenspan Temel ve Klinik Endokrinoloji . 2019;
3. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara ; 2020. 55 p.
4. Dasgupta R, Atri A, Jebasingh F, Hepzhibah J, Christudoss P, Asha H, et al. Platelet-Lymphocyte Ratio as a Novel Surrogate Marker to Differentiate Thyrotoxic Patients with Graves Disease from Subacute Thyroiditis: a Cross-Sectional Study from South India. Endocrine Practice. 2020 Sep;26(9):939–44.
5. Zhong JH, Huang DH, Chen ZY. Prognostic role of systemic immune-inflammation index in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017 Sep 26;8(43):75381–8.
6. Balas Ş, Çinkil Nc, Apaydın M. Şiddetli pankreatiti öngörmede yeni biyobelirteç; Sistemik immün-inflamasyon indeksi. Turkish Journal of Clinics and Laboratory. 2023 Sep 30;14(3):464–9.
7. Stan MN, Durski JM, Brito JP, Bhagra S, Thapa P, Bahn RS. Cohort Study on Radioactive Iodine–Induced Hypothyroidism: Implications for Graves’ Ophthalmopathy and Optimal Timing for Thyroid Hormone Assessment. Thyroid. 2013 May;23(5):620–5.
8. Murat B, Murat S, Ozgeyik M, Bilgin M. Comparison of pan-immune-inflammation value with other inflammation markers of long-term survival after <sc>ST</sc> -segment elevation myocardial infarction. Eur J Clin Invest. 2023 Jan 20;53(1).
9. Lombardi CP, Raffaelli M, D’Alatri L, Marchese MR, Rigante M, Paludetti G, et al. Voice and swallowing changes after

- thyroidectomy in patients without inferior laryngeal nerve injuries. *Surgery*. 2006 Dec;140(6):1026–34.
10. Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Apr;43(2):221–7.
 11. Wasserman JM, Sundaram K, Alfonso AE, Rosenfeld RM, Har-El G. Determination of the function of the internal branch of the superior laryngeal nerve after thyroidectomy. *Head Neck*. 2008 Jan;30(1):21–7.
 12. Akcakaya A, Koc B, Ferhatoglu F. Thyroid Anatomy and Surgical Approach. *The Medical Journal of Okmeydani Training and Research Hospital*. 2012 Aug 15;28(Supplement 1):1–9.
 13. Policeni BA, Smoker WRK, Reede DL. Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2012 Apr;33(2):104–14.
 14. Emirzeoğlu M, Sancak R. Tiroit bezi anatomisi. *J Exp Clin Med*. 2013 Apr 29;29(4S):273–5.
 15. İşgör A. Fonksiyonel Embriyoloji. In: *Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi*. Avrupa Tıp Kitapçılık, editor. İstanbul; 2000. 3–12 p.
 16. Bianco AC, Larsen PR. Cellular and Structural Biology of the Deiodinases. *Thyroid*. 2005 Aug;15(8):777–86.
 17. van der Spek AH, Fliers E, Boelen A. The classic pathways of thyroid hormone metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Dec;458:29–38.
 18. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011 Jun;21(6):593–646.
 19. Kut E, Atmaca H. Tirotoksikoz. *J Exp Clin Med*. 2013 Apr 29;29(4S):309–14.

20. Subekti I, Pramono LA. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta Med Indones*. 2018 Apr;50(2):177–82.
21. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011 Sep 1;99(1):39–51.
22. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan;34(1):101387.
23. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: A story of genes and environment. *J Autoimmun*. 2009 May;32(3–4):231–9.
24. Yasin Aİ, İlhan MM, Turan S, Yaylim İ, Karaman Ö, Tasan E. Graves Hastalığı ile Tnf- α , Galektin-3 ve Fibronektin Düzeylerinin İlişkisi. *The Journal of Tepecik Education and Research Hospital*. 2020;
25. Morshed SA, Latif R, Davies TF. Delineating the autoimmune mechanisms in Graves' disease. *Immunol Res [Internet]*. 2012 Dec 21;54(1–3):191–203. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12026-012-8312-8>
26. Danzi S, Klein I. Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. *Medical Clinics of North America*. 2012 Mar;96(2):257–68.
27. Doshi DN, Blyumin ML, Kimball AB. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *Clin Dermatol*. 2008 May;26(3):283–7.
28. Lin TY, Shekar AO, Li N, Yeh MW, Saab S, Wilson M, et al. Incidence of abnormal liver biochemical tests in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 May;86(5):755–9.
29. Brent GA. Graves' Disease. *New England Journal of Medicine*. 2008 Jun 12;358(24):2594–605.
30. Venditti P, Meo S Di. Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cell Mol Life Sci*. 2006 Feb 2;63(4):414–34.

31. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, Bone Mineral, and Fracture Risk—A Meta-Analysis. *Thyroid*. 2003 Jun;13(6):585–93.
32. Duyff RF. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Jun 1;68(6):750–5.
33. Perros P, Crombie AL, Matthews JNS, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 Apr;38(4):367–72.
34. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343–421.
35. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016 Oct 20;375(16):1552–65.
36. Coskun ZU, Secil M, Karagoz E. Radiologic Approach to Thyroid Gland Pathologies. *The Medical Journal of Okmeydani Training and Research Hospital*. 2012 Aug 15;28(Supplement 1):56–70.
37. Canbaz Tosun F. Tiroit Sintigrafisi. *J Exp Clin Med*. 2013 Apr 29;29(4S):289–300.
38. Brent GA. Graves' Disease. *New England Journal of Medicine*. 2008 Jun 12;358(24):2594–605.
39. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2008 Jan;158(1):69–75.
40. DeGroot LJ. *Diagnosis and Treatment of Graves' Disease*. Endotext. 2000;
41. Dağdeviren M, Akkan T, Yapar D, Karakaya S, Dağdeviren T, Ertuğrul D, et al. Can Neutrophil/Lymphocyte Ratio Be Used as

- an Indicator of Inflammation in Patients with Hyperthyroidism? J Med Biochem. 2019 Jan 1;0(0).
42. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratisl Lek Listy. 2001;102(1):5–14.
 43. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratislava Medical Journal. 2021;122(07):474–88.
 44. Fisher A, Srikusalanukul W, Fisher L, Smith P. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio on Admission and Short-Term Outcomes in Orthogeriatric Patients. Int J Med Sci. 2016;13(8):588–602.
 45. Howard R, Kanetsky PA, Egan KM. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. Sci Rep. 2019 Dec 23;9(1):19673.
 46. Keskin H, Kaya Y, Cadirci K, Kucur C, Ziypak E, Simsek E, et al. Elevated neutrophil-lymphocyte ratio in patients with euthyroid chronic autoimmune thyreotidis. Endocr Regul. 2016 Jul 1;50(3):148–53.
 47. Eakin DI, Peake RI, Weiss Gb. Effect of Therapy on the Neutropenia of Hyperthyroidism. South Med J. 1983 Mar;76(3):335–7.
 48. Turan E. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and hematologic parameters in patients with Graves' disease. Bratislava Medical Journal. 2019;120(06):476–80.
 49. Wang G, Mivefroshan A, Yaghoobpoor S, Khanzadeh S, Siri G, Rahmani F, et al. Prognostic Value of Platelet to Lymphocyte Ratio in Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. Biomed Res Int. 2022 Jun 6;2022:1–11.
 50. Li B, Zhou P, Liu Y, Wei H, Yang X, Chen T, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced Cancer: Review and meta-analysis. Clinica Chimica Acta. 2018 Aug;483:48–56.

51. Bressi E, Mangiacapra F, Ricottini E, Cavallari I, Colaioni I, Di Gioia G, et al. Impact of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio on 5-Year Clinical Outcomes of Patients with Stable Coronary Artery Disease Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *J Cardiovasc Transl Res.* 2018 Dec 1;11(6):517–23.
52. Shi L, Qin X, Wang H, Xia Y, Li Y, Chen X, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma. *Oncotarget.* 2017 Mar 21;8(12):18792–801.
53. Gokce A, Omma T, Çelikk M, Taşkaldıran I. An overview of the hematological picture with antithyroid therapy in Graves' disease. *Acta Facultatis Medicae Naissensis.* 2022;39(4):467–75.
54. Song GG, Lee YH. Red cell distribution width, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in ankylosing spondylitis and their correlations with inflammation: A meta-analysis. *Mod Rheumatol.* 2020 Sep 2;30(5):894–9.
55. Bozkurt E, Beysel S, Hafızoğlu M, Koca Oh, Vurmaz A, Gökaslan S. Graves Hastalarında Kardiyovasküler Risk Faktörü Olarak: Mpv Ve Rdw. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2020 Jul 1;21(3):251–7.
56. Ahmed SS, Mohammed AA. Effects of thyroid dysfunction on hematological parameters: Case controlled study. *Annals of Medicine and Surgery.* 2020 Sep;57:52–5.
57. Kaushansky K. Historical review: megakaryopoiesis and thrombopoiesis. *Blood.* 2008 Feb 1;111(3):981–6.
58. Yuri Gasparyan A, Ayvazyan L, P. Mikhailidis D, D. Kitas G. Mean Platelet Volume: A Link Between Thrombosis and Inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011 Jan 1;17(1):47–58.
59. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of

- Inflammatory Conditions. *Mediators Inflamm.* 2019 Apr 17;2019:1–14.
60. Simsek Bagir G, Eksi Haydardedeoglu F, Bakiner O, Bozkirli E, Ertorer ME. Mean platelet volume in Graves' disease: A sign of hypermetabolism rather than autoimmunity? *Pak J Med Sci.* 2017 Aug 4;33(4).
 61. Fan Z, Tang S. Mean Platelet Volume and Platelet Count are Elevated in Patients with Subacute Thyroiditis. *Clin Lab.* 2017;63(09/2017).
 62. Neutrophil to lymphocyte ratio, Monocyte to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio in different etiological causes of thyrotoxicosis. *Turk J Med Sci.* 2019;
 63. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *J Cancer.* 2018;9(18):3295–302.
 64. Kayhan S, Aydın İsak Ö. The significance of pan-immune inflammation value and systemic immune inflammation Index in colorectal cancer screening. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory.* 2021 Sep 29;12(3):273–7.
 65. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016 Oct;26(10):1343–421.
 66. Shaw B, Mehta AB. Pancytopenia responding to treatment of hyperthyroidism: a clinical case and review of the literature. *Clin Lab Haematol.* 2002 Dec;24(6):385–7.
 67. Aggarwal N, Tee SA, Saqib W, Fretwell T, Summerfield GP, Razvi S. Treatment of hyperthyroidism with antithyroid drugs corrects mild neutropenia in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Dec 21;85(6):949–53.
 68. Grymuła K, Paczkowska E, Dziedziejko V, Bańkiewicz-Masiuk M, Kawa M, Baumert B, et al. The influence of 3,3',5-triiodo-l-

- thyronine on human haematopoiesis. *Cell Prolif.* 2007 Jun;40(3):302–15.
69. Peng Y, Qi Y, Huang F, Chen X, Zhou Y, Ye L, et al. Down-regulated resistin level in consequence of decreased neutrophil counts in untreated Grave's disease. *Oncotarget.* 2016 Nov 29;7(48):78680–7.
70. Lippi G, Danese E, Montagnana M, Nouvenne A, Meschi T, Borghi L. Mean platelet volume is significantly associated with serum levels of thyroid-stimulating hormone in a cohort of older euthyroid subjects. *Endocr Res.* 2015 Oct 2;40(4):227–30.
71. Cao Y tian, Zhang K yu, Sun J, Lou Y, Lv T su, Yang X, et al. Platelet abnormalities in autoimmune thyroid diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2022 Dec 22;13.
72. Li J, Jiang R, Liu WS, Liu Q, Xu M, Feng QS, et al. A Large Cohort Study Reveals the Association of Elevated Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio with Favorable Prognosis in Nasopharyngeal Carcinoma. *PLoS One.* 2013 Dec 27;8(12):e83069.
73. Zhou H, Mei X, He X, Lan T, Guo S. Severity stratification and prognostic prediction of patients with acute pancreatitis at early phase. *Medicine.* 2019 Apr;98(16):e15275.
74. Makhoul BF, Hourieh A, Kaplan M, Bahouth F, Aronson D, Azzam ZS. Relation between changes in red cell distribution width and clinical outcomes in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2013 Aug;167(4):1412–6.
75. Artemniak-Wojtowicz D, Witkowska-Sędek E, Borowiec A, Pyrżak B. Peripheral blood picture and aminotransferase activity in children with newly diagnosed Graves' disease at baseline and after the initiation of antithyroid drug therapy. *Central European Journal of Immunology.* 2019;44(2):132–7.

76. Ozbek E, Besiroglu H, Ozer K, Horsanali MO, Gorgel SN. Systemic immune inflammation index is a promising non-invasive marker for the prognosis of the patients with localized renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol*. 2020 Aug 14;52(8):1455–63.
77. Şahin AB, Cubukcu E, Ocak B, Deligonul A, Oyucu Orhan S, Tolunay S, et al. Low pan-immune-inflammation-value predicts better chemotherapy response and survival in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep*. 2021 Jul 19;11(1):14662.
78. Huang H, Liu Q, Zhu L, Zhang Y, Lu X, Wu Y, et al. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. *Sci Rep*. 2019 Mar 1;9(1):3284.
79. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2014 Dec 1;20(23):6212–22.
80. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, Wu KM, Xu JB, Peng JJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2017;23(34):6261.
81. Qin Z, Li H, Wang L, Geng J, Yang Q, Su B, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Is Associated With Increased Urinary Albumin Excretion: A Population-Based Study. *Front Immunol*. 2022 Mar 21;13.
82. Adanır H, Akıncioğlu P. Sistemik immün-inflamasyon indeksinin ülseratif kolitteki önemi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2022 Sep 2;49(3):521–8.
83. Salman E, Çelikkilek N, Aydoğan S, Özdem B, Gökay S, Kırca F, et al. Investigation of the Relationship of Systemic Immune-Inflammation Index, C-Reactive Protein and Interleukin-6 with Viral Dynamics in Patients with COVID-19. *Mikrobiyol Bul*. 2021 Oct 18;55(4):539–52.

84. Guven DC, Sahin TK, Erul E, Kilickap S, Gambichler T, Aksoy S. The Association between the Pan-Immune-Inflammation Value and Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022 May 27;14(11):2675.

