

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GRAVES HASTALARINDA PAN İMMUN İNFLAMASYON  
DEĞERLERİ

DR. GAMZE ÇİÇEKAL POLAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF.DR FERİDUN KARAKURT

KONYA, 2024



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GRAVES HASTALARINDA PAN İMMUN İNFLAMASYON  
DEĞERLERİ

DR. GAMZE ÇİÇEKAL POLAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF.DR FERİDUN KARAKURT

KONYA, 2024

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, tezimin her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Feridun KARAKURT'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK hocam olmak üzere kliniğimizin tüm öğretim üyelerine,

Tez sürecimin başından itibaren karşılaştığım bütün zorlukları aşmamda yardımcı olan, yoğun çalışma temposuna rağmen bana her zaman vakit ayıran, yol gösteren sayın hocam Dr. Öğ Üyesi Muhammet KOCABAŞ'a ve Uzm. Dr. Yusuf ÖZTÜRK'e,

Asistanlık sürecimde birlikte çalıştığım tüm değerli uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire, personel ve sekreterlerimize teşekkür ederim.

Bu günlere gelmeme vesile olan, üzerimde çok emekleri olan, her zaman yanımda olan kıymetli aileme teşekkür ederim.

Tez süresince, asistanlık dönemim boyunca her daim yanımda olan, birlikte tüm zorlukların üstesinden geldiğimiz, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşim Ahmet POLAT'a ve tez sürecimi şenlendiren, üzülerek kenidisine ayıracağım zamanından kısarık tez yazdığım sevgili kızım Elif Asya POLAT' çok teşekkür ederim.

Dr. GAMZE ÇİÇEKAL POLAT

KONYA,2024

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	III
KISALTIMA LİSTESİ.....	IV
ÖZET .....	V
ABSTRACT.....	VIII
<b>1 GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2 GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1 TIROID BEZİ EMBRİYOLOJİSİ.....	3
2.2 TIROID BEZİ ANATOMİSİ.....	3
2.3 TIROID BEZİ HISTOLOJİSİ.....	4
2.4 TIROID BEZİ FİZYOLOJİSİ.....	5
2.5 HİPERTİROİDİ VE TİROTOKSİKÖZ.....	6
2.6 GRAVES HASTALIĞI.....	8
2.6.1 Tanım.....	8
2.6.2 Epidemiyoloji.....	8
2.6.3 Etiyoloji.....	9
2.6.4 Patogenez.....	9
2.6.5 Klinik bulgular.....	10
2.6.6 Tanı.....	13
2.6.7 Tedavi.....	13
2.7 İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ.....	18
2.7.1 Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO).....	18
2.7.2 Lenfosit Monoit Oranı (LMO).....	19
2.7.3 Trombosit Lenfosit Oranı (TLO).....	20
2.7.4 Sistemik İmmun İnflamasyon İndeksi (SII).....	21
2.7.5 Pan İmmun İnflamasyon Değeri (PIV).....	21
<b>3 GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>23</b>
<b>4 BULGULAR.....</b>	<b>26</b>
<b>5 TARTIŞMA.....</b>	<b>32</b>
<b>6 SONUÇ.....</b>	<b>37</b>
<b>7 KAYNAKLAR.....</b>	<b>38</b>

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1.RAİ tutulumuna göre tirotokskoz nedenleri .....	7
Tablo 2.Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaşlarının karşılaştırılması	26
Tablo 3.. Hasta ve kontrol gruplarının inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması .....	27
Tablo 4. Remisyon ve remisyon olmayan Graves hastalarının inflamasyon belirteçlerinin ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması .....	27
Tablo 5. Grup 1 ve Grup 2 Graves hastalarının nodül, guatr, oftalmopati ve sigara kullanım durumlarının karşılaştırılması .....	28
Tablo 6.Graves hastalarının tedavi şekline göre inflamasyon belirteçlerinin ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması .....	29
Tablo 7. Graves hastalarının tedavi şekline göre nodül, guatr, oftalmopati ve sigara kullanım durumlarının karşılaştırılması .....	29
Tablo 8. Nodül varlığına göre inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması ..	30
Tablo 9.Guatr varlığına göre inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması ....	30
Tablo 10.Oftalmopati varlığına göre inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması .....	30
Tablo 11. Sigara varlığına göre inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması	31
Tablo 12.Hastaların inflamasyon belirteçlerinin yaş ve laboratuvar değerleriyle ile ilişkisi .....	31

## KISALTMA LİSTESİ

- AISI:** Agregat İnflamasyon Sistemik İndeksi  
**Anti tg:** Anti Tiroglobulin  
**ATI:** Antitiroid İlaç  
**CAS:** Klinik Aktivite Skoru  
**CRP:** C-Reaktif Protein  
**GDH:** Graves Dışı Hastalık  
**GH:** Graves Hastalığı  
**GO:** Graves Oftalmopatisi  
**HBYS:** Hastane Bilgi Yönetim Sistemi  
**HCG:** İnsan koryonik gonadotropin  
**HLA:** İnsan Lökosit Antijeni  
**LMO:** Lenfosit Monosit Oranı  
**MCHC:** Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration  
**MLO:** Monosit Lenfosit Oranı  
**MPO:** Ortalama Trombosit Hacmi/ Trombosit Oranı  
**MPV:** Ortalama Trombosit Hacmi  
**NLO:** Nötrofil Lenfosit Oranı  
**NS:** Nüksüz Sağkalım  
**OR:** Odds Ratio  
**PIV:** Panimmün İnflamasyon Değeri  
**RA:** Romatoid Artrit  
**RAİ:** Radyoaktif İyot  
**RAİU:** Radyoaktif İyot Uptake  
**SAT:** Subakut Titoidit  
**SIRI:** Sistemik İmmüninflamasyon Yanıt İndeksi  
**SII:** Sistemik İmmüninflamasyon İndeksi  
**SPSS:** Sosyal Bilimler İçin İstatistiksel Paket  
**sT3:** Serbest Triiyodotironin  
**St4:** Serbest Tetraiyodotironin  
**T3:** Triiyodotironin  
**T4:** Tetraiyodotironin  
**TA:** Toksik Adenom  
**Tg:** Tiroglobulin  
**TBG:** Tiroksin Bağlayan Globülin  
**TgAb:** Tiroglobülin Antikorları  
**TLO:** Trombosit Kenfosit Oranı  
**Tmab:** Tiroid Mikrozomal Antikor  
**TMNG:** Toksik Multinodüler Antikor  
**TO:** Tiroid Orbitopatisi  
**TRAb:** Tirotropin Reseptör Antikoru  
**TRH:** Tirotropin Salgılatıcı Hormon  
**TSAb:** TSH Reseptör Stimulan Antikorlar  
**TBAb:** Tiroid Bloke Edici Antikorlar  
**TSI:** Tiroid Stimule Edici İmmünglobulin  
**TSH:** Tiroid Stimulan Hormon

## ÖZET

### Graves Hastalarında Pan İmmun İnflamasyon Değerleri

**Dr. Gamze Çiçekal Polat Konya, 2024**

**Amaç:** Graves hastalığı (GH), diffüz guatr ve hipertiroidizm ile karakterize bir çok sistemi etkileyebilen tiroidin otoimmün bir hastalığıdır. Çalışmamızda Graves hastalığında başta Pan İmmune İnflamasyon Değeri (PIV) olmak üzere inflamasyon belirteçlerinin önemini araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız için Ocak 2010 - Ocak 2023 tarihleri arasında N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'ne başvurmuş 1422 Graves hastasından kriterlere uygun 267 hasta birey ve 123 ötiroid sağlıklı kontrol grubu belirlendi. Hematolojik hastalık, malignite, romatolojik ve otoimmün hastalıklar, aktif veya kronik enfeksiyon, kemik iliğini baskılayan ilaç kullanımı ve nutrisyonel eksiklikler olan hastalar dışlandı. Veriler hastanenin HBYS bilgi sistemi üzerinden toplandı. Her iki grup arasında inflamasyon belirteçleri (NLO, TLO, LMO, SII, PIV) karşılaştırıldı. Daha sonra remisyona giren grup (grup 1): en az 12 ay anti-tiroid tedavi (ATİ) sonrası 12 aydan uzun süre ilaçsız izlemde kalabilen hastalar, remisyona girmemiş grup (grup 2): 12 aydan uzun süre remisyona girmemiş veya tedavi sonrası nüks etmiş hastalar olarak belirlendi. Yine her iki grup arasında inflamasyon belirteçleri, TSH, T3, T4, TRAB, TMAB, TGAB, sedimantasyon, CRP, ultrason bulguları, oftalmopati ve sigara kullanımı karşılaştırıldı. Son olarak tedavi grupları arası: anti-tiroid tedavi, RAİ ve cerrahi tedavi gören hastalar arasında aynı parametreler karşılaştırıldı. Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil edilen Graves hastaları ve kontrol grupların demografik verileri karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı farklılık saptanmadı. Graves hasta grubunda LMO değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ( $p=0,015$ ). Remisyon (grup 1) ve remisyona giremeyen (grup 2) (antitiroid tedaviye devam eden, RAİ almış olan yada

tiroidektomiden yapılanlar) Graves hastalarının inflamasyon belirteçleri ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Grup 1'in PLO düzeyleri grup 2' ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,044$ ). Grup 1 ve grup 2 arasında nodül, guatr, oftalmopati ve sigara kullanım durumlarının karşılaştırıldı. Grup 2'de guatr varlığı ve oftalmopati varlığı grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,037$ ,  $p=0,020$ ). Graves hastalarının tedavi şekline göre nodül, guatr, oftalmopati ve sigara kullanım durumlarının karşılaştırıldı. Cerrahi yapılan hastaların oftalmopati varlığı diğer tedavi şekilleri uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,032$ ). Çalışmaya alınan Graves hastalarının nodül varlığı, guatr varlığı, sigara kullanımı ve oftalmopati varlığına göre inflamasyon belirteç düzeyleri benzer olarak saptandı ( $p>0,05$ ). Çalışmaya dahil edilen Graves tanımlı hastaların inflamasyon belirteçlerinin yaş ve laboratuvar değerleriyle ilişkisi de incelendi. PIV düzeyi ile TSH ve CRP arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düşük önemsiz korelasyon saptandı ( $r=0,171$ ,  $r=0,195$ ,  $p=0,048$ ,  $p=0,028$ ). SII indeksi ile T3 arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı düşük-önemsiz korelasyon bulundu ( $r=-0,178$ ,  $p=0,004$ ). NLO ile TSH arasında pozitif yönde; T3 ve T4 arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı düşük-önemsiz korelasyon saptandı ( $r=0,201$ ,  $r=-0,242$ ,  $r=-0,129$ ,  $p=0,019$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,038$ ).

**Sonuç:** LMO değeri Graves hastaları grubunda sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derece düşük bulunmuştur. Remisyona giren hastalarda PLO düzeyleri remisyona giremeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak çalışmanın esas hedefi olan PIV değeri açısından Graves hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında da remisyona giren ve remisyona girmemiş Graves hastalarında da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. PIV değeri Graves hastalarında tanı anında prognozu ön görmede kullanımı ile ilgili daha kapsamlı çalışmaya ihtiyaç olduğu görölmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Graves hastalığı, Pan İmmun İnflamatuvar Değeri, Platelet Lenfosit Oranı, Lenfosit Monosit Oranı.

## ABSTRACT

### **Pan-Immune Inflammation Values in Graves Disease**

**Dr. Gamze Çiçekal Polat, Konya, 2024**

**Objective:** Graves' disease (GD) is an autoimmune disease of the thyroid characterized by diffuse goiter and hyperthyroidism that can affect multiple systems. In our study, we aimed to investigate the importance of inflammation markers, especially Pan immune Inflammation Value (PIV) in Graves' disease

**Materials and Methods:**For our study, 267 patients and 123 euthyroid healthy controls were selected from 1422 Graves' disease patients who were admitted to the Endocrinology and Metabolic Diseases Clinic of N.E.U. Meram Medical Faculty Hospital between January 2010 and January 2023. Patients with hematologic disease, malignancy, rheumatologic and autoimmune diseases, active or chronic infection, bone marrow suppressing drug use and nutritional deficiencies were excluded. Data were collected through the hospital's HIS information system. Markers of inflammation (NLO, TLO, LMO, SII, PIV) were compared between both groups. The group that subsequently entered remission (group 1): patients who were able to remain in drug-free follow-up for more than 12 months after at least 12 months of anti-thyroid therapy (ATI), and the group that did not enter remission (group 2): Patients who were not in remission for more than 12 months or relapsed after treatment. Inflammation markers, TSH, T3, T4, TRAB, TMAB, TGAB, sedimentation, CRP, ultrasound findings, ophthalmopathy and smoking were compared between both groups. Finally, the same parameters were compared between treatment groups: anti-thyroid therapy, RAI and surgical treatment. The data obtained from the study were analyzed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 package program. Statistical significance level was accepted as  $p<0.05$  for all tests.

**Results:** When the demographic data of the Graves' patients and control groups included in our study were compared, no significant difference was found in terms of age and gender. LMO values were statistically significantly lower in the Graves' patient group compared to the control group ( $p=0.015$ ). Inflammation markers and laboratory values of Graves' patients in remission (group 1) and in remission (group 2) (those who continued antithyroid therapy, received RAI or underwent thyroidectomy) were compared. PLO levels of group 1 were statistically significantly higher than group 2 ( $p=0.044$ ). Nodules, goiter, ophthalmopathy and smoking status were compared between group 1 and group 2. The presence of goiter and ophthalmopathy were statistically significantly higher in group 2 compared to group 1 ( $p=0.037$ ,  $p=0.020$ ). Nodules, goiter, ophthalmopathy and smoking status of Graves' disease patients were compared according to the type of treatment. The presence of ophthalmopathy in patients who underwent surgery was found to be statistically significantly higher than in patients who underwent other forms of treatment ( $p=0.032$ ). Inflammation marker levels were similar in Graves' disease patients according to the presence of nodules, goiter, smoking and ophthalmopathy ( $p>0.05$ ). The relationship between inflammation markers and age and laboratory values of the patients with Graves' disease included in the study was also analyzed. A statistically significant low insignificant correlation was found between PIV level and TSH and CRP ( $r=0.171$ ,  $r=0.195$ ,  $p=0.048$ ,  $p=0.028$ ). There was a statistically significant low-significant negative correlation between SII index and T3 ( $r=-0.178$ ,  $p=0.004$ ). There was a statistically significant low-significant correlation between NLO and TSH in a positive direction and between T3 and T4 in a negative direction ( $r=0.201$ ,  $r=-0.242$ ,  $r=-0.129$ ,  $p=0.019$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.038$ ).

**Conclusion:** The LMO value was significantly lower in the Graves' disease group than in the healthy control group. PLO levels were statistically significantly higher in patients who went into remission compared to those who did not go into remission. However, in terms of PIV value, which is the main objective of the study, no significant difference was found between Graves' patients and healthy control group, nor between remission and non-remission Graves' patients. It has been observed that

more comprehensive studies on the use of PIV value in predicting prognosis at the time of diagnosis in Graves' disease patients are needed.

**Keywords:** Graves disease, Pan-Immune Inflammatory Value, Platelet-Lymphocyte Ratio, Lymphocyte-Monocyte Ratio.

# 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertiroidizm, yüksek serbest triiyodotironin (serbest T3) ve / veya serbest tiroksin düzeyleri (serbest T4) ile birlikte normalden düşük (genellikle tespit edilemeyen) bir serum tirotropin (TSH) olarak tanımlanır(1).

Graves hastalığı tiroid bezini etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Graves hastalığı iyot alımının yeterli olduğu ülkelerde tirokoksikozun ve hipertiroidizmin en yaygın sebebidir. Hastalık patofizyolojisinin, tanı ve tedavi stratejilerinin anlaşılması ve hastalığın tekrarlamasının engellenmesi, Graves hastalığı olan hastaların en iyi ve kapsamlı tedavisini sağlamak için başta iç hastalıkları uzmanları olmak üzere tüm hekimler için önemlidir(2). TSH reseptörüne karşı gelişen otoantikolar tiroid bezinin gereğinden fazla çalışmasına sebep olur. Hastalığın etiolojisinde genetik, çevresel ve endojen faktörlerin rol oynadığı görülmektedir. Hastalığın tedavisinde antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot tedavisi ve tiroidektomi hastanın ve hastalığın durumuna göre tercih edilmektedir. Mesela hastalığın önemli bir bulgusu olan Graves orbitopatisin olması tedavi seçiminde önemli rol oynamaktadır. Hastalığın nökslerle seyretmesi ya da kalıcı çözüm sonrası ömür boyu levotiroksin replasmanı gerekmesi hastalığın patogenezini hedefleyen daha seçici tedavilere gereksinim duyulmasına neden olmuştur(3).

Pan immün inflamasyon değeri, dolaşımdaki yeni bir kompozit immün biyobelirteçtir ve inflamasyon durumunu tahmin etmek için kullanılabilir(4). Tam kan sayımından elde edilir ve şu şekilde hesaplanır: (nötrofil sayısı x trombosit sayısı x monosit sayısı)/lenfosit sayısı(5).

Pan immun inflamasyon değeri küçük hücre dışı akciğer kanserinde, kolorektal kanserlerde, maling melenom ve bir çok kanser türünde prognostik faktör olarak olarak araştırılmıştır(6-8). Ayrıca membranöz nefropati, adelosan ve çocukluk çağı obezitesi ve hepatosteatozu, ST eleve miyokard enfarktüsü, hipertansiyon ve akut kalp yetmezliği gibi durumlarla olan ilişkisi de araştırılmıştır (9-13).

Tirotoksikoza neden olması sebebiyle Graves hastalığı tüm vücutta birçok değişikliğe neden olur. Hematopoetik sistem de değişen sistemlerden biridir. Kan hücresi seviyeleri tirotoksikozdan etkilenir(14). Bizim çalışmamızın amacı

hemogramdan elde edilen başta PIV olmak üzere diğer hematolojik ve inflamatuvar belirteçlerin Graves hastalığı olan bireyler ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırılması ve Graves hastalığının şiddetinin tahmin etmede, nüks edip etmeyeceğini ön görmede fayda sağlayıp sağlamayacağını araştırılmasıdır.

## **2 GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Tiroid Bezi Embriyolojisi**

İnsanlarda gelişen ilk endokrin bez tiroid bezidir(15). Tiroid bezinin gelişimi gestasyonun 3-4. haftaları ile başlayıp 11. haftasının sonuna kadar sürmektedir. (16). Tiroid bezi, dil tabanına yakın birinci ve ikinci faringeal keseler arasından meydana gelmektedir(17). Esasen ilkel farenks ve nöral krestten gelişir. Tiroid divertikülü embriyonel gelişimin 4. haftasında, aort kesesinin dorsalinde,1. Ve 2. farengial keseler arasındaki pirimitif farenksin medial tabanında endodermal bir kalınlaşma olarak belirir ve genişleyerek oluşur (15). Gebeliğin dördüncü ila yedinci haftasında, bu ilkel tiroid dokusu alttaki mezenkimal dokuya nüfuz eder ve nihai yetişkin pretrakeal pozisyonuna ulaşmak için hyoid kemiğin ve laringeal kıkırdakların anterioruna doğru göç eder(18).

Tiroid bezinin sağ ve sol lob olarak ikiye ayrılması gebeliğin beşinci haftasında gerçekleşir. Ayrıca beşinci haftada, dördüncü/beşinci faringeal keselerden ileride kalsiyum homeostazisinde önemli bir rol oynayan parafoliküler C hücrelerine dönüşecek ultimobranşiyal cisimler oluşur. Erken dönemde içi boş olan tiroit göç ederken solid hale gelir ve foliküler elemanları oluşmaya başlar. Tiroit 12. gebelik haftasında işlevsel olarak olgunlaşır ve hücrel farklılaşma ve olgunlaşma bu zamana kadar sürer (17). Foliküller ikinci ayın başında izlenmeye başlar ve prenatal dördüncü ayın sonuna kadar çoğu folikül oluşmuş olur. Bu aşamadan sonra tiroidin büyümesi mevcut foliküllerin gelişmesi ile olur. Üçüncü ayın sonunda bez fonksiyon göstermeye başlar ve radyoyodini konsantre edebilir ve iyodotironinleri sentezleyebilir(18).

### **2.2 Tiroid Bezi Anatomisi**

Tiroit bezi, boynun anteriorunda, C5-T1 vertebralar arasında bulunur. Fascia cervicalis profunda'nın lamina pretrachealis'i ile örtülüdür (19). Tiroid bezi sert kıvamlı, kahverengi renkte olup, strep kaslarının posteriorunda bulunur. Tiroid bezinin normal ağırlığı 20 gramdır. Ancak iyot alımı ve kiloya bağlı olarak ağırlığı değişmektedir. İki lobdan oluşan tiroid bezi krikoid kıkırdağın altında isthmusla birbirine bağlanır. Gevşek bağ dokusu yapısındaki derin servikal fasyanın anterior ve

posterior yaprakları ile çevrelenmiştir, kapsül posteriorda Berry ligamanı içine doğru ilerler(20).

Tiroid bezinin anteriorunda; hyoid altı kaslar, boyun fasyası (lamina pretrachealis) ve deri bulunur. Posteriorunda ise, trachea ve larynx ile komşuluk yapar. Lateral yüzlerinde ise, N. laryngeus recurrens, V. jugularis interna, A. carotis communis ve N. vagus komşuluk yapar(21).

İki major arter tiroid dokusunu besler. İnfierior tiroid arter subklavian arterin dalı olan tiroservikal trunkustan köken alır ve karotis kılıfının posteriorunda boyundan yukarı doğru ilerleyerek tiroid loblarının orta kesiminden beze girer. İnfierior tiroid arter rekürren laringeal sinire yakın olması nedeniyle tiroid cerrahisinde önem arz etmektedir. Süperior tiroid arter eksternal karotis arterden köken alır ve tiroid loblarının apeksinde anterior ve posterior dallara ayrılır. Istmustan dokuya giren veya bazen inferior tiroid arterin yerini alabilen arteria tiroidea ima doğrudan aortadan ya da % 1-4 oranında brakiosefalik arterden köken alır(20).

Tiroid bezinin venleri arterlerine paralel seyrederler. Venöz kanın büyük çoğunluğunu vena jugularis interna toplar. V.thyroidea inferiorlar; ise v.brachiocephalica dextra ve sinistraya dökülürler(21).

Tiroid bezinin lenfatik drenajı venöz drenajı takip eder. Superior ve orta venleri takip eden lenfatik kanallar servikal zincirin üst derin nodlarına drene olur. İnfierior damarlarla drene olan lenfatik kanallar servikal pleksusun alt düğümlerine, supraklaviküler, paratrakeal ve parafarengial düğümlere drene olur(16).

Parasempatik sinir lifleri ise n. vagustan, sempatik sinirleri, ganglion cervicale superius, medium ve inferius'tan gelir(19).

### **2.3 Tiroid Bezi Histolojisi**

Tiroid dokusunu oluşturan tiroid folikülleri lümenini kolloid ile dolu tek katlı endotel ile sarılı küresel cisimlerdir. Folikül hücreleri yassıdan prizmatığe kadar değişmektedir ve çapları 0,02-0,9 mm arasındadır. Bez parankim içine septalar gönderen gevşek bir bağ dokusu ile çevrilidir. Tiroit bezi ileri derecede damarlı bir

organdır. Tiroidin kılcal kan damarlarındaki endotel hücreleri pencerelidir. Bu yapı, moleküllerin bez hücreleri ile kılcal kan damarları arasındaki geçişini elverişli kılar. Tiroid foliküllerinin yapısal görünümü, bezin bölgesine ve işlevsel durumuna göre değişmektedir. Aynı bezde prizmatik epitelli foliküller, kolloidle dolu olan ve kübik ya da yassı epiteli olan daha büyük foliküller bulunmaktadır. Tirotropin reseptörleri folikül hücrelerinin taban bölümünde bulunur. Folikül epiteli aynı zamanda proteinleri sentezleyen, salgılayan, emen ve sindiren bir hücrenin tüm özelliklerini taşımaktadır. Kalsitonin üreten ve salgılayan parafoliküler hücreler, tiroid folikül hücresinden daha soluk boyanırlar ve daha büyüktürler. Hormon içeren çok sayıdaki küçük granülleri mevcuttur(19).

#### **2.4 Tiroid Bezi Fizyolojisi**

Hipotalamustaki paraventricüler nöronlardan salgılanan tirotropin relasing hormon TRH, Anterior pituitary bezine etki ederek tirotropik hücrelerin üzerindeki G protein-bağlı TRH reseptörlerine bağlanır, hücre içi cAMP'de artışa ve sonrasında tirotropin (TSH) salınımına sebep olur. TSH, tiroid foliküler hücresi üzerindeki G protein-bağlı TSH reseptörüne bağlanarak tiroid hormon üretimini ve salınımını uyarır(22-24).Tiroid hormon sentezi için gerekli olan tüm biyokimyasal yollar hipotalamustan salınan TRH, hipofiz bezinden salgılanan tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve dolaşımda bulunan T3 ve T4 tarafından negatif feedback mekanizması ile kontrol edilir. Kontrol mekanizması üzerinde dominant olarak etkili olan TSH ve dolaşımda bulunan levotiroksindir(20).

Tiroid bezinin salgıladığı hormonlar tiroksin (T4 ), triiyodotironin (T3 ) ve kalsitonindir(22). Tiroid hormonu sentezi, tiroid folikülleri içinde gerçekleşir. Tiroid hormonu sentezi için bir omurga görevi gören tiroglobulin tirozitte üretilir ve foliküler lümene salgılanır(24).Vücutta normal fizyolojinin devamı için gerekli olan iyot miktarı günlük 150 µg'dır, bunun 120 µg'ı tiroid bezi tarafından alınır ve 80 µg'ı T3 ve T4 yapımı için kullanılır(20).Sodyum-iyodür simporter aracılığıyla iyodür,tirosit içine aktif transport ile taşınır ve daha sonra anyon değişim proteini pendrin aracılığıyla foliküler lümene aktarılır. Lümende iyodür oksitlenir ve tirozitte üretilip lümene salgılanan tiroglobulin içindeki tirozin kalıntılarına bağlanır.

Tiroglobulindeki iyotlu tirozin grupları, tiroksin (T4) veya triiyodotironin (T3) oluşturmak üzere birbirine bağlanır. Bu reaksiyon tiroid peroksidaz tarafından katalize edilir. Foliküler hücreler artan tirotropin seviyesine yanıt olarak pinositoz yolu ile lüminal kolloidi alır, bunlar daha sonra lizozomlarla birleşerek tiroglobulinden T4 ve T3'ün proteolitik salınımına yol açar. Serbest kalan tiroid hormonu, monokarboksilat taşıyıcı 8 gibi taşıyıcılar aracılığıyla sistemik dolaşıma verilir. T4'ün tamamı tiroide üretilir, ancak tiroid hormonunun aktif formu olan T3'ün %80'i, tip 2 ve tip 1 deiyodinazın etkisiyle karaciğer ve böbrek gibi periferik dokularda T4'ün 5'-monodeiyodinasyonundan üretilir (24).

Sistemik dolaşımdaki tiroid hormonu %99'dan fazla oranda tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), albümin ve transtiretin gibi transport proteinlere bağlıdır. Tiroid hormonlarının %75'i TBG bağlanır. Tiroid hormonunun hedef dokulara alımı hem monokarboksilat taşıyıcı hem de organik anyon taşıyıcı polipeptit ailelerinden taşıyıcılar aracılığıyla gerçekleşir. T3, heterodimerik ortağı retinoid X reseptörü ile birlikte tiroid hormonu reseptörüne bağlanarak vücuttaki hedef hücreler üzerinde nükleer etkiler gösterir. Koaktivatörlerin veya corepressörlerin eşzamanlı bağlanması, tiroid hormonuna duyarlı genlerin pozitif ve negatif düzenlenmesini sağlar. Tiroid hormonu ardışık deiyodinasyon yoluyla yıkılır. Tiroid hormonunun karaciğer ve böbrekte glukuronidasyon ve sülfasyon yoluyla konjugasyonu, suda çözünürlüğünü artırarak safrada salgılanmasına sebep olur. Sülfatlanmış tiroid hormonu hızla daha fazla deiyodinasyona maruz kalıp idrar veya gaita ile atılırken, glukuronidlenmiş tiroid hormonu ya gaita ile atılabilir ya da bağırsak mikroorganizmaları tarafından dekonjuge edilip enterohepatik dolaşımda geri dönüştürülebilir(24).

## **2.5 Hipertiroidi Ve Tirotoksikoz**

Tirotoksikoz, uygun olmayan yüksek tiroid hormonu konsantrasyonlarının sonucu olarak doku düzeyinde aşırı tiroid hormonu etkisinin varlığı ile karakterize bir grup bozukluğun klinik belirtisidir. Tirotoksikozun alt grubu olan hipertiroidizm, özellikle tiroid bezinin aşırı tiroid hormonu üretimi ve sekresyonu anlamına gelir(25). Tirotoksikoz, tiroid foliküllerinden artan tiroid hormonu yapımı ile hipotalamik-hipofiz-tiroid aksının herhangi bir seviyesindeki uygunsuz aktivasyondan veya önceden oluşturulmuş tiroid hormonunun salınmasından veya dışardan tiroid

hormonu alımından kaynaklanır. Yeterli iyot kullanımının olduğu bölgelerde, noniyatrojenik tirotoksikozun en yaygın sebebi vakaların %80'ini oluşturan Graves hastalığıdır, bunu nodüler tiroid hastalığı ve tiroidit izler(25).

Ancak bu etiyojilerin sıklığı iyota ulaşımına (iyot eksikliği olan bölgelerde nodüler tiroid hastalığı vakaların %50'sini oluşturmaktadır), nüfusun yaş dağılımına (toksik nodüler guatr yaşlılarda daha yaygındır), ve çalışılan coğrafyaya göre değişmektedir(25).

Hipertiroidizm tanısı anamnez ve fizik muayene ile başlar. Anamnez sonrası, hipertiroidi düşündürülen semptom ve bulgularla başvuran bir bireyde, tanıyı netleştirmek için öncelikli yapılacak laboratuvar testi TSH ve serbest T4 (sT4) olmalıdır. sT4 normal bulunduğunda serbest T3 (sT3) bakılmalıdır. Baskılanmış TSH ile birlikte normal sT3 ve sT4 bulunması subklinik hipertiroidiyi, yüksek sT4 ve/veya sT3 bulunması aşikâr hipertiroidiyi gösterir (26).

Tirotoksikoz nedenleri geleneksel olarak radyoiyot alım paternlerine göre düzenlenmiştir (Tablo1)(27, 28).

**Tablo 1.RAI tutulumuna göre tirotoksikoz nedenleri**

<b>Yüksek veya normal RAIU(Hipertiroidizm)</b>	<b>Düşük veya tespit edilemeyen RAIU (diğer tirotoksikoz türleri)</b>
Graves Hastalığı	Sessiz tiroidit
Toksik multinodüler guatr	Postpartum tiroidit
Toksik tiroid adenoma	Subakut tiroidit (granüloamatöz tiroidit)
*HCG ilişkili hipertiroidizm	Iyot kaynaklı tirotoksikoz
TSH üreten hipofiz adenoma	Amiodoron kaynaklı tirotoksikoz
McCune-Albright sendromu	Iyatrojenik tirotoksikoz
	Metastatik foliküler tiroid kanser
	Struma ovarii

\* İnsan koryonik gonadotropin

## **2.6 Graves Hastalığı**

### **2.6.1 Tanım**

GH, tiroid antijenlerine karşı bağışıklık toleransının bozulması ile oluşan başlıca otoimmün tiroid bozukluklarından biridir(29). Hastalığa tiroid foliküler hücrelerindeki tirotropin (TSH) reseptörüne karşı gelişen uyarıcı antikörler sebep olur(30).

Genetik zemine sahip olmak ile çevresel ve/veya endojen faktörler arasındaki karmaşık etkileşimin bir neticesi olarak gelişen poligenik ve multifaktöriyel bir hastalıktır(31). Hastalıktan etkilenen bireylerde görülen hipertiroidizme, tiroksin ve triiyodotironinin üretimini uyaran otoantikörler sebep olur(32). Bu tiroid uyarıcı antikörlerin (TSAb) ekstratiroidal belirtilerinin [Graves oftalmopatisi (GO), pretibial miksödem] patogenezinde de rol oynamaktadır(33). Graves hastalığı, hipertiroidizm, vasküler guatr, oftalmopati ve daha az yaygın olarak infiltratif dermopati gibi spesifik klinik özellikleriyle tiroidin diğer otoimmün hastalıklarından ayrılır(31). Graves hastalığı iyot alımının yeterli olduğu bölgelerde hipertiroidinin en yaygın sebebidir(3).

### **2.6.2 Epidemiyoloji**

Graves hastalığı, hipertiroidizmin en sık izlenen nedenidir ve yıllık insidansı 100.000 kişide 20 ila 50 vakadır(34). GH diğer otoimmün hastalıklar gibi kadınlarda daha fazla görülmektedir. Görülme sıklığı kadınlarda %3, erkeklerde %0,5'tir ve Batı ülkelerinde hipertiroidizmin en yaygın sebebidir(33). Graves hastalığının tüm yaş gruplarını etkilemekle birlikte en yüksek insidansı 30 ila 60 yaş arasındaki bireylerde görülür bu da henüz tanımlanmamış yaşa bağlı faktörlerin ve/veya hormonal değişikliklerin artan duyarlılığa katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir(30, 35). İyot alımındaki uzun süreli değişimler hastalık riskini etkilememektedir, ancak ani eksiklik insidansı geçici olarak artırabilir. Graves hastalığı ile ilişkili oftalmopatinin yıllık insidansı 100.000 kadında 16 ve 100.000 erkekte 3 vakadır. Beyazlarda Asyalılara göre daha fazla izlenir. Şiddetli oftalmopatinin yaşlı erkeklerde görülme

ihtimali gençlere göre daha fazladır. Orbital görüntüleme Graves hastalığı olan hastaların %70'inde hafif anormallikler ortaya çıkarır. Uzmanlaşmış merkezlerde, Graves hastalığı olan hastaların yarısında klinik olarak sonuç veren oftalmopati tespit edilir ve bu hastaların %3 ila 5'inde kornea yıkımı veya optik nöropati sonucu görme bozukluğu riski olabilir. Hipertiroidizm ve oftalmopati birbirinden on yıllar sonra görülebilse de tipik olarak birbirlerinden 1 yıl sonra ortaya çıkar. Oftalmopatisi olan kişilerin %10'unda ya ötiroidi izlenir ya da otoimmün hipotiroidi gelişir(34).

### **2.6.3 Etiyoloji**

GH risk faktörleri tam olarak netleşmiş değildir ve genetik yatkınlık ile endojen ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimleri içerir. Genetik yatkınlık GH riskinin yaklaşık %79'unu, çevresel faktörler ise yaklaşık %21'ini oluşturmaktadır. GH endojen faktörleri arasında östrojenler, X-inaktivasyonu ve mikrokimerizm önemlidir(29). İkiz ve aile çalışmaları, aralarında HLA kompleksi, CD40, CTLA-4, PTPN22, FCRL3, tiroglobulin ve TSH reseptörünün yer alabileceği genetik faktörlerin rolünü desteklemektedir(36). Çevresel risk faktörleri arasında sigara kullanımı, iyot fazlalığı, selenyum ve D vitamini eksikliği, hamilelik, stres, enfeksiyonlar özellikle *Yersinia enterocolitica* proteinlerinin TSHR ile çapraz reaksiyonu, immun module edici ajanlar, immune rekonstitüsyon dönemleri ve Agent Orange'a mesleki maruziyet GH ile ilişkilendirilmiştir(35-37).

### **2.6.4 Patogenez**

Graves hastalığı hipertiroidizme sebep olan dolaşımdaki tiroid uyarıcı hormon reseptörü (TSH-R) uyaran otoantikorların bulunmasına bağlı olarak tiroidin organa has otoimmün bir hastalığıdır. Tiroid antijenlerine, özellikle de TSH reseptörüne yönelik immün toleranstaki patolojiden kaynaklanır ve tirotoksikoz, serum antitiroid antikorlarının yanı sıra bezde otoreaktif lenfositlerin varlığı ile

karakterizedir. TSH-R, tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobulin (Tg), toleransın bozulmasına katkıda bulunan olağandışı özelliklere sahiptir. Bu oto-immün sürecin gelişimi, predispozan genetik bağlamda endojen ve çevresel faktörlerle birlikte multifaktöriyeldir(33, 38).

Graves hastalığının tirotropin reseptörüne özgü T ve B hücrelerinin aktivasyonunu ve işe alımını içeren yavaş seyirli bir hastalık olduğunu gösterilmektedir. Bu aktivasyon sonunda hipertiroidizme neden olabilen uyarıcı antikorların oluşumuyla sonuçlanır(35).

Çok sayıda kanıt, GH veya GO'nun aktif fazının Th1 immün yanıtının yaygınlığı ile ilişkili olduğunu, GH ve GO'nun inaktif veya sonraki fazlarının ise Th1'den Th2 immün yaygınlığına geçiş ile ilişkili olduğunu göstermiştir. İlginç bir şekilde, GH riski ile ilişkili genler göz önüne alındığında, bilinen etkiye sahip yaklaşık %70'inin T hücresi işlevinde rol oynadığı ve otoimmün tiroid hastalığı patogenezinde T lenfositlerinin önemine işaret ettiği görülmektedir. GH'nın otoimmün reaksiyon, bezi infiltrate eden B hücre klonları tarafından anti-TSH-R otoantikorlarının (TRAb) üretilmesine neden olur. Üretilen bu antikorlar TSH-reseptörünün hücre dışı alanını hedef alır ve çoğu uyarıcı, bazıları ise sözde bloke edici etki gösterir. Tiroid içi varlıklarının işlevsel sonucu konsantrasyona ve değerliğe (uyarıcı veya bloke edici) bağlıdır. Vakaların çoğunda, uyarıcı etki baskındır ve düzensiz tiroid hiperfonksiyonuna yol açar. Bazen, başlangıçta veya hipertiroidi döneminden sonra, bloke edici etki devreye girerek hipotiroidizme neden olur. TSH-R üzerindeki etkilerine göre TRAb antikorları şu şekilde sınıflandırılabilir: tiroid uyarıcı antikorlar (TSAb); tiroid bloke edici antikorlar (TBAb); nötral antikorlar(33, 38). İmmün toleransın bozulması diğer tiroid antijenlerine de yayılır ve Graves hastalığı vakalarının %50-70'inde tiroid peroksidaz (TPO) ve/veya tiroglobulin (Tg) antikorlarının varlığını açıklar(38).

### **2.6.5 Klinik bulgular**

Klinik belirtiler hipertiroidizmle ve aynı zamanda otoimmün süreçle ilişkilidir. Tiroid hormonlarının fazlalığı birçok farklı vücut sistemini etkiler ve bu nedenle GH

ile ilişkili belirti ve semptomlar büyük farklılıklar gösterebilir ve genel sağlık durumunu önemli ölçüde etkileyebilir. Graves hastalığı klinik bulguları, tiroid hormone fazlalığına (tirotoksikoz) bağlı bulgular (sinirlilik, çarpıntı, terleme, titreme, ısı hassasiyeti, normal iştah ve diyetle bile kilo vermek, anksiyete, tiroid bezinin büyümesi, menstrüel sıklısta değişiklik, erektil disfonksiyon ve libido azalması, yorgunluk, ishal) ve hastalığa özgü tutulumlar (oftalmopati, dermopati, lokalize pretibial miksödem ve akropati olarak bilinen parmaklarda çomaklaşma) olmak üzere ikiye ayrılır(27, 33, 39).

Yaşlı hastalarda daha az semptom görülür(33). Taşikardi ve tremordan ziyade kilo kaybı veya depresyon görülme olasılığı daha yüksektir(27). 50 yaşın üzerindeki hastalarda atriyal fibrilasyon yaygın görülen bir semptomdur(27). 8 yıldan uzun süre takip edilen 500.000 yetişkinde, 65 yaş üstü tirotoksikozlu kişiler arasında kümülatif olarak %13 atriyal fibrilasyon insidansı gösterilmiştir(33).

Graves oftalmopatisi (GO) GH'li hastaların yaklaşık %30 ila %50'sinde bulunur. Hastalarda hiçbir oküler semptom bulunmayabilir, gözlerinin görünümünden rahatsız olabilirler veya semptomatik olabilirler. Tek başına veya eş zamanlı görülebilen yaygın oküler semptomlar şunlardır: gözlerde kum veya yabancı cisim hissi; aşırı göz yaşarması (genellikle rüzgara, soğuk havaya, parlak ışıklara maruz kaldığında daha da kötüleşir); çift görme; göz veya retrooküler ağrı veya rahatsızlık; renkli görmede desatürasyon; bazen görme kaybı. Graves orbitopatisinin karakteristik belirtileri periorbital ödem, proptozis (ekzoftalmi) ve göz yaşarmasıdır. Proptozisin derecesini orbitanın derinliği, retrooküler kasların ve retrooküler fibröz ve yağlı dokunun büyüme derecesi etkiler. Proptozis genellikle asimetriktir, ancak simetrik de olabilir ve göz kürelerinin arkasında bir basınç hissi de oluşabilir. Periorbital ödem genellikle proptozis ile eşlik ederek onu maskeler(33). Graves oftalmopatisi olan hastaların %3 ila %5'inde şiddetli enflamasyon, ağrı, kornea ülseri veya enfeksiyonu ve optik sinir basısına ikincil optik nöropati ile birlikte şiddetli hastalık görülmektedir(27). Graves orbitopatisi hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemesinden dolayı Graves hastalığının en zayıflatıcı özelliği olabilir(30).

Graves hastalığının ekstratiroidal belirtileri tüm Graves hastalarının %25'inde orbitopati, %1'inde dermopati ve %0,1'inde akropaki (dijital çomak parmak ile birlikte) fizik muayenede fark edilebilir(30). Şiddetli oftalmopatisi olan hastaların %13 kadarında pretibial miksödem ve pretibial miksödemi olan hastaların %25'inde tiroid akropakisi vardır (27).

Graves dermopatisi tipik olarak alt bacağı ön yüzünde ortaya çıkar. Ayak sırtına yayılan mumsu, renksiz bir cilt sertleşmesi (peau d'orange görünümü olarak tanımlanır) veya aynı bölgelerde lokalize olmayan, çukurlaşmayan bir cilt ödemi olarak ortaya çıkar(33). Ancak ilerleyen vakalarda tekrarlayan travma veya basınca maruz kalan vücudun herhangi bir yerinde de (yüz, boyun, sırt, göğüs ve kulaklar) görülebilir. Fibroblast proliferasyonuna bağlı deri kalınlaşması ve glikozaminoglikan elaborasyonuna bağlı ödem ile karakterizedir(30, 33). Akropaki, el veya ayak parmaklarının çomaklaşmasına benzer ve sadece dermopatisi olan hastalarda mevcuttur(33).

Tirotoksikoz genellikle enfeksiyon, alkol, yüksek karbonhidrat yükü veya ağır fiziksel aktivitenin bir sonucu olarak nadiren tirotoksik periyodik paraliziyeye (akut kas felci ve şiddetli hipokalemi) neden olabilir, tirotoksikozlu Asyalı erkeklerde daha yüksek bir insidansa sahiptir(33).

Tirotoksikozlu hastalarda nadiren tiroid fırtınası adı verilen ve ateş, zihinsel durum değişikliği, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, ajitasyon, kalp yetmezliği özellikleri ve taşikardi ile ilişkili, yaşamı tehdit eden bir durum ortaya çıkar. Ameliyat, doğum, enfeksiyon, travma gibi stress durumları veya tedaviye kötü uyum gibi farklı olaylar durumu hızlandırabilir(33).

GH, aktif fazda hipertiroidi ile seyreden, remisyona girebilen veya tıbbi tedaviden sonra veya bazı durumlarda kendiliğinden de ortaya çıkabilen fazık bir hastalıktır. Hipertiroidinin nüksetmesi haftalar veya on yıllar süren ötiroidizmden sonra görülebilir. Fiziksel veya psikolojik stresli olaylar nüks ile ilişkili en sık faktörlerdir. Aktif GO nüksünün GH hastalarında hipertiroidi nüksü ile sıklıkla paralel olduğu bilinmektedir. Stresli yaşam olayları ve sigara GO nüksü ile ilişkili en sık faktörler. Ayrıca, GH'na yönelik radyoaktif tedavisinin, GH'lı hastalarda yeni GO

ortaya çıkması veya daha önce mevcut olan GO'nun kötüleşmesi üzerindeki zararlı etkisi hakkında ciddi kanıtlar bildirilmiştir(33).

### **2.6.6 Tani**

Hipertiroidi tanısı spesifik klinik özelliklere ve biyokimyasal değişikliklere ve görüntüleme yöntemlerine başvurularak konulabilir(33).

#### **2.6.6.1 Laboratuvar ve Görüntüleme**

Hastada klinik ile birlikte artmış serum tetraiyodotironin ve/veya triiyodotironin düzeyleri ile ölçülemeyecek seviyede baskılı serum TSH düzeyleri GH nı düşündürür. Ek olarak TSH reseptörlerine karşı antikorlar (TRAB), radyoaktif iyot (RAI) alımını ve doppler ultrasonografide parankimdeki heterojen görünümle birlikte kanlanma artışı (tiroid inferno paterni) da tanıda kullanılabilir(30, 39). Graves özü özellikler (dermopati veya oftalmopati gibi) ve yaygın guatr yok ise, radyonüklid tarama tanıyı doğrulamaya ve radyoiyot uptake ölçümü kullanımı gibi diğer tirotoksikoz nedenlerinden GH'yi ayırt etmeye izin verir. GH için %99 duyarlılık ve özgüllüğe sahip olan TRAb ölçümü mecburi değildir. TRAb tahlili, eşlik eden nodüler guatrı olan hastalarda GH tanısı koymada da yararlıdır. GO'da, oküler belirtilerin nedeni net olmadığında, orbitanın bilgisayarlı tomografisi veya manyetik rezonans görüntülemesi yararlıdır ve yağ genişlemesini ekstraoküler kas büyümesinden ayırmada yarar sağlar (33).

Tirotoksikoz için ayırıcı tanı ağrısız tiroidit, toksik multinodüler guatr ve ilaca bağlı tiroiditi içerir. Hamile kadınlara izotopik çalışmalar yapılmamalıdır. Postpartum tirotoksikoz, destrüktif tiroidit veya Graves hastalığından kaynaklanabilir ve her ikisi de ultrasonda Doppler akımı ve TRAb testi kullanılarak ayırt edilebilir. Doppler ultrason da artmış akım ve pozitif TRAb sonuçları Graves hastalığını; normal veya azalmış akım ve negatif TRAb postpartum tiroiditi düşündürür(30).

### **2.6.7 Tedavi**

Graves hastalığında tedavi stratejisi öncelikle antitiroid tedavi ile tirotoksikozun düzeltilmesini gerektirir. Tedavi yöntemleri, önlemler, avantajlar ve

yan etkiler hakkında hasta bilgilendirilmelidir(40). Graves hastalığına bağlı hipertiroidizmi tedavi edebilmek için elimizde 3 seçenek bulunmaktadır. Tiroid hormonu üretimini normalleştirmek için antitiroid ilaçların kullanılması, RAI kullanılarak tiroidin tahrip edilmesi, Tiroidin cerrahi olarak çıkarılması. Bu üç tedavi şeklinin önceliği ve sırası hastanın seçimine, yaş, aritmi veya iskemik kalp hastalığı öyküsü, guatrın boyutu ve tirotoksikozun şiddeti gibi hastaya özgü klinik özelliklere bağlıdır(30). Radyoiodot tedavisi veya tiroidektomi ile ablatif tedavi, en az 1 yıllık antitiroid ilaç tedavisinden sonra remisyona girmeyen Graves hastalığı olan hastalara uygulanır(41). Belirli bir tedavi yönteminin üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Gebelik veya gebelik projesi tedavi ve izlem seçimini etkiler(40).

Sempatik aktivite artışına bağlı semptomların giderilmesi ve sT4-sT3 dönüşümünü engellemek için B-Bloker kullanılır. Dermatopati ve oftalmopati tedavisinde topikal steroidler ve ek olarak oftalmopati tedavisinde selenyum kullanılmaktadır ve total tiroid ablasyonu ön planda düşünülür(42, 43).

Graves oftalmopatisinde ise tedavide hipertiroidizmin düzeltilmesi, orbital ve periorbital dokulardaki inflamasyonu azaltmaya yönelik glukokortikoid ve/veya orbital radyoterapi ve/veya orbital dekompresyon cerrahisi, selenyum semptomatik tedaviler uygulanmaktadır.(39, 42).

Optimal antitiroid tedavi süresi 12-18 ay olarak bildirilmektedir. 6 ayda kesilirse nüks ihtimali yüksektir. Antitiroid tedaviyi kestikten sonra en az 1 yıllık biyokimyasal ötiroidizmin bulunması remisyona olarak tanımlanır. 1 yıl antitiroid alan hastaların yaklaşık %50'si remisyona girer. (kabaca %30-70 arası) Başlangıçta remisyona giren vakaların üçte biri ilerleyen dönemlerde hipertiroidi nüksü yaşasa da üçte birlik bir grupta kalıcı remisyona sağlanır. Remisyonu öngördüren faktörler küçük hacimli guatr, daha ılımlı tirotoksikoz, tedavi öncesi minimal yüksek ve tedaviyle normalleşen TRAb titreleridir. Remisyona olumsuz etkisi olabilecek faktörler ise <30 yaş, sigara içiciliği, postpartum durum(44).

Tiyonamid tedavisinin başlıca olumsuz yönü yan etkilerdir. RAI tedavisinin kullanımı hızlı bir ötiroidizm sağlar ancak hastaların %80'inden fazlasında kalıcı hipotiroidizm ve %15 ila %20 oranında Graves orbitopatisini tetikleme veya alevlendirme riski ile sonuçlanır. Tiroidektomi tipik olarak ameliyat öncesi ötiroidizmi sağlamak için antitiroid ilaç ön tedavisi gerektirir ve hastaların %4'ünde kalıcı hipoparatiroidizm veya %1'den azında vokal kord paralizisi ile görülebilmektedir. Maliyet olarak Graves hastalığının tedavisinde RAI'nin en ucuz yaklaşım ve cerrahinin en pahalı yaklaşım olduğunu belirlenmiştir. Graves hastalığı için şu anda yeni tedavi seçeneği olarak TRAb ile TSH reseptörü arasındaki etkileşimi bloke edecek küçük moleküller araştırılmaktadır (30).

Antitiroid ilaçlar remisyona yol açabilirken, RAI ve cerrahi bez yıkımı veya çıkarılması ile sonuçlanır. Tedavi yöntemlerinin her birinin kendine özgü sınırlamaları ve olumsuz sonuçları olduğundan, hekimlerin hastalarına en iyi şekilde danışmanlık verebilmeleri için her tedavinin avantaj ve dezavantajlarını bilmeleri gerekir(30).

#### **2.6.7.1 Betabloker Tedavi**

$\beta$ -Bloklerler, tirotoksikoz düzelene kadar Graves hastalığının başlangıç tedavisinde önemlidir.  $\beta$ -Blokaj ajanları titreme, çarpıntı, ısı hassasiyeti ve anksiyete başta olmak üzere birçok semptomu hafifletir. Propranolol, atenolol ve metoprolol dahil olmak üzere bazı  $\beta$ -blokerler yüksek dozlarda periferik dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü azaltabilir. Hipertiroidizmde ilaç klirensi arttığı için normalde başlangıç dozu 40 ile 160 mg arasında iken daha yüksek dozlar gerekebilir (örn. 160-320 mg/gün propranolol). Hem atenolol hem de metoprolol tirotoksikoz için etkili tedavilerdir ve günde bir veya iki kez verilebilir. Hızlı tedavi başlanmasını istediğimiz akut hastalığı olan hastalarda, propranolol veya hızlı etkili kardiyoselektif  $\beta$ -blokör esmololün intravenöz kullanımı önerilir(30).

#### **2.6.7.2 Antitroidal İlaç Tedavisi**

Tiyonamid antitiroid ilaçlar metimazol ve propiltiourasil, tiroid peroksidaz üzerinden tiroid hormon sentezini bloke eder. Ek olarak propiltiourasil, periferik

T4-T3 dönüşümünü inhibe etmesinden dolayı tiroid fırtınası olan hastalara kullanılır. Propiltiourasil hepatotoksisite nedeniyle tedavide ilk tercih olarak kullanılmaz ancak metimazolü tolere edemeyen hastalar, plasenta ve anne sütüne sınırlı geçişi nedeniyle ilk trimesterdeki hamile kadınlarda ve emzirenlerde ve tiroid fırtınasındaki hastalar için endikedir. Antitiroid ilaçlar birincil tedavi olarak 12-18 ay boyunca kullanılabilir ve ayrıca seçilmiş hastalarda RAI tedavisinden ve çoğu hastada cerrahiden önce ön tedavi olarak kullanılırlar. Metimazol başlangıç dozu, hastanın hipertiroidizminin şiddetine bağlı olarak günde 10 ila 30 mg'dır. Bir çok hasta günde 30 ila 40 mg'dan fazlasına gereksinim duymaz. Metimazol günde tek doz olarak kullanılabilir ve bu da ilaca uyumu pozitif yönde etkiler ancak yan etki ihtimali artar. Düşük doz antitiroid ilaçlarla ötiroidizmin devam ettirilebilmesi remisyonun bir öngörücüsüdür. Primer metimazol alan hastalar 12 ila 18 ay boyunca tedavi edilir ve takiplerinde 18 aydan uzun süreli tedavi alan hastalarda remisyonun zor olacağını gösterilmektedir (30, 45).

Takiplerinde TRAb düzeyleri normalleşen hastalarda, hastanın remisyonunda olduğuna dair belirtilere dayanarak ilaç dozu düşürülebilir veya kesilebilir. TRAb'nin normalleştiği bireylerde nüks ihtimali 3 ila 5 yıllık takipte %20 ila %30'dur(30). Gebelikte antitiroid ilaçlar birincil tedavidir(46, 47).

### **2.6.7.3 Radyoaktif İyot Tedavisi**

Tiroid bezi içinde RAI, iyodun tiroid hormonuna katılması ile tiroid foliküler hücrelerinde iyonize hasara neden olan beta partiküllerini serbest bırakarak bezin aşama aşama hasar görmesine neden olur. Sonuç olarak hipotiroidizm ortaya çıkması amaçlanır. Çoğu hastada tek bir 12-15 mCi (444-555 MBq) RAI uygulamasından 2 ila 3 ay sonra hipotiroidizm gelişir. RAI'ye yanıt beklerken bazı hastalarda antitiroid ilaç tedavisine ihtiyaç duyarlar. RAI alan kimi olgularda radyasyonun sitolojik etkisi ile tiroid dokusunun tahribatına bağlı olarak vakaların %10-15 'inde tirotoksikozda gecici bir şiddetlenme görülebilir. Bu durumda yaşlı kardiyovasküler öyküsü olan ve şiddetli tirotoksikoz durumunda betabloker tedavi antitiroid tedavi planlanabilir. Ancak antitiroid tedavi RAI başarı şansını düşüreceğinden gerek görülmedikçe RAI öncesi ve sonrası 7 gün de ATİ uygulanmamalıdır. GH

hastalarının yüzde 5 ila yüzde 15'i ikinci bir RAI uygulamasına ihtiyaç duyar(30, 33, 40).

Radyoiyot tedavisi esas olarak iyi yürütülen medikal tedavinin başarısız olması durumunda endikedir, ancak ilk basamakta da kullanılabilir. Tercih edilirken mutlak ve göreceli kontrendikasyonları göz önünde bulundurulmalıdır.

Mutlak kontrendikasyonlar şunlardır hamilelik veya 4-6 ay içinde hamilelik planı olması, laktasyon, patolojisinde tiroid kanseri düşündürülen tiroid nodülü, radyoproteksiyon kurallarına uyamayan hasta. Göreceli kontrendikasyonlar ise üriner inkontinans, diyaliz, kompresif guatr, tedavi başarısızlığı riski, sintigrafide düşük tiroid fiksasyonu veya > 60-80 g guatr, şiddetli ve/veya aktif orbitopati (klinik aktivite skoru  $\geq 3$ ), radyo-izotop tedavisini takiben anti-TSH-R antikör yükselmesi nedeniyle tedaviyi takip eden 2 yıl boyunca gebelik projesi(40).

#### **2.6.7.4 Cerrahi Tedavi**

Graves hastalığında cerrahi endikasyonlar; ilaç yan etkiler veya tıbbi tedavinin başarısızlığı, radyoiyot için kontrendikasyonların olması veya etkinliğinin düşük olması, hasta tercihleri ve doktorun alışkanlıklarını içerir(40, 48). Kabaca bakılacak olursa; gebelik veya 6 ay içinde gebelik planı, tiroid malignite şüphesi, havayolu basısı veya cerrahi gerektiren başka ek patoloji (>4 cm benign tiroid nodülü veya primer hiperparatiroidi), >80 gr guatr bulunması, RAI kısıtlamalarına uyamayacak olgular, hızlıca ötiroidizm sağlanması gereken olgular, önceden RAI tedavisi almış olmak ve başarısızlıkla sonuçlanması da tiroidektomi endikasyonları olarak sayılabilir (44).

Graves hastalığında günümüzde iki prosedür kullanılmaktadır: total ve subtotal tiroidektomi. Her ikisi de, Graves hastalığında tiroid çok fazla damarlandığı için aşırı intraoperatif kanama veya hemoraji komplikasyonlara yol açabilir. Total tiroidektominin genel insidans oranı %30 ila 40 arasında değişen komplikasyonları arasında hematoma, cerrahi alan enfeksiyonu, inferior laringeal veya rekürren sinir lezyonu, daha az derecede superior laringeal sinir lezyonu ve paratiroid bezi devaskularizasyonuna veya metabolik nedenlere (hemodilüsyon, kalsitonin, osteodistrofi onarımı) bağlı postoperatif hipokalsemi bulunur(40, 49-51). Yapılan

bazı çalışmalarda görülmektedir ki Graves hastalığının (GH) cerrahi tedavisi, diğer benign tiroidektomi endikasyonlarına kıyasla kanama, hipotiroidizm ve rekürren laringeal sinir felci açısından artmış riske sahiptir(52). Komplikasyon oranındaki azalma her şeyden önce cerrahın deneyimi ile ilişkilidir, yüksek tiroidektomi sikülasyonuna sahip ve rekürren sinir ve paratiroid morbiditesinin düzenli olarak değerlendirildiği uzman merkezlerde yapılmalıdır. Tüm bezin çıkarıldığı total tiroidektominin nüks riskini ortadan kaldırmak ve hipertiroidizmi hızla çözmek gibi avantajları vardır, ancak otoimmün hastalığın kendisini her zaman çözmez(40).

Ameliyat geçiren Graves hastalığı hastaları, akut tirotoksik ataklardan kaçınmak için ötiroid statüsünde ameliyat edilmelidir bunun için antitiroid tedavi verilmelidir. Ayrıca Cerrahi öncesi ötiroidizmi sağlamaya yardımcı olmak ve bez kanlanmasını azaltmak amacıyla lügol ve süpersatüre potasyum iyodür günde 3 kez cerrahiden 10 gün önce başlanacak şekilde kullanılabilir. Gerekli hallerde beta-blokerler de kullanılır(40, 44).

## **2.7 İnflamasyon Belirteçleri**

Nötrofil Lenfosit Oranı(NLO) , Trombosit Lenfosit Oranı(TLO), Lenfosit Monosit Oranı(LMO), Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi(Sİİ), Pan İmmün İnflamasyon Değeri (PIV) gibi tam kan sayımından elde edilen değerler inflamasyon belirteçleri olarak tanımlanmış olup son zamanlarda kanser, romatolojik hastalıklar, koroner arter hastalığı, otoimmün ve otoinflamatuar hastalıklar, enfeksiyon ve sepsis gibi bir çok hastalık türünde hastalığı anlamaya ve prognozunu tahmin etmede kullanımı açısından araştırılmıştır ve bir takım anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır (53-60). Basit kan testleriyle ölçülebilen NLO, TLO, LMO, Sİİ, PIV kolayca elde edilebilmekte, tekrar edilebilmekte ve uygun maliyetli bir şekilde belirlenebilmektedir(61).

### **2.7.1 Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO)**

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), tam kan sayımından elde edilir nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır ve sistemik inflamasyonun bir göstergesidir. Birçok hastalığın kontrolünde ve progresyonunda immün sistem hayati bir rol oynamaktadır. İmmün sistemin hastalık halindeki cevabını rutin bir kan

örneğinden değerlendirmek mümkündür. Nötrofiller inflamasyonun aktif komponenti iken lenfositler ise düzenleyici ve protektif komponentleridir(62). Son zamanlarda, çalışmalar NLO'nun hasta sağkalımını öngörmeye tek başına nötrofil sayımı veya lenfosit sayımından daha güvenilir olduğunu bildirmiştir. NLO, özellikle enflamatuar hastalıkta, hastalığın ilerlemesiyle birlikte artar ve bu artış bazı hastalıkların gelişimiyle tutarlıdır. NLO hem sistemik enflamatuar hastalığın ortaya çıkması hem de inflamasyonun derecesi ile artar. Ayrıca, NLO basit, ucuz ve kolaylıkla elde edilebilir(55). NLO kardiyovasküler hastalıklarda, enfeksiyonlarda, inflamatuvar hastalıklarda ve çeşitli kanser türlerinde prognostik değerini kanıtlamıştır(63).

Forget ve arkadaşları yaptığı bir çalışmaya göre, geriatric olmayan ve sağlıklı Belçikalı yetişkinde ortalama NLO 1,65'tir(63). Benzer şekilde, sağlıklı bir Güney Kore de 12,160 popülasyonundan elde edilen veriler, tüm yaşlarda ortalama NLO'nin 1,65 olduğunu ve erkek ve kadınların ortalama NLO'nin sırasıyla 1,63 ve 1,66 olduğunu göstermiştir(61). Yine bakılan ortalama LMO, PLO sırasıyla 5,31 (1,68), 132,40 (43,68) tespit edilmiştir(61).

Bowen ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analize göre gastrointestinal kanserlerde mevcut kanıtlar, coğrafi konum, gastrointestinal kanser türü veya kanser evresinden bağımsız olarak, NLO'nun sınır değerden yüksek olmasının genel sağkalımı azalttığını gösterilmiştir(64). Ye ve ark. tarafından yapılan bir meta analize toplam 2275 psoriasis hastası ve 2334 kontrol grubu içeren 24 çalışma dahil edilmiş olup NLO ve PLO psöriatik hastalarda önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Ancak, NLO ve PLO ile psoriasis şiddeti arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir(65).

Cindoglu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada graves hastalarının antitiroid tedavi öncesi ve tedavi sonrası NLO ve TLO karşılaştırılmış olup; NLO tedavi sonrası öncesine göre anlamlı yüksek bulunmuştur ancak TLO'nda anlamlı fark gözlenmemiştir(1).

### **2.7.2 Lenfosit Monoit Oranı (LMO)**

Lenfosit sayısının monosit sayısına bölünmesiyle hesaplanan lenfosit-monosit oranı (LMO), meme kanseri, pankreas kanseri, over kanseri ve hepatoselüler karsinom dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde kötü sağkalım ile

ilişkilendirilmiştir(66-69). Hu ve ark. tarafından yapılan bir meta- analizde özofagus squamoz hücreli karsinomlu hastalarda düşük LMO'na sahip hastaların genel sağkalımı ve hastalıksız sağ kalımı önemli ölçüde düşük olduğu görülmüştür(66).

Yurttaş ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada subklinik hipoiroidili hastalarda subklinik atherosklerozu belirlemek için bakılan karotis intima media kalınlığı ile LMO arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir(70).

Nissen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada komplike apandisitisi olan hastalarda komplike olmayanlara göre lenfosit-monosit oranı azalmıştır. (p=0,003) ancak kontrol grubunda değişmemiştir(71).

### **2.7.3 Trombosit Lenfosit Oranı (TLO)**

Trombosit-lenfosit oranı, akut enflamatuar ve protrombotik durumlara bağlı olarak trombosit ve lenfosit sayılarındaki değişimleri ortaya koyan bilgilendirici bir belirteç olarak ortaya çıkmıştır(72).

TLO diğer parametreler gibi tam kan sayımından elde edilmektedir ve platelet sayısının lenfosit sayısına bölümünden elde edilmektedir.

He ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 139 tirotoksikozlu SAT hastası, 146 GH ve 100 ötiroid birey incelenmiş. Tüm olgularda tam kan hücreleri sayımı, tiroid fonksiyonu, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (PLO), monosit/lenfosit oranı (MLO), sistemik immün-inflamatuar indeks (SII), sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI), agregat inflamasyon sistemik indeksi (AISI) ve ortalama trombosit hacmi/trombosit oranı (MPO) değerlendirilmiştir. Bulgular NLO, PLO, MLO, SII, SIRI ve AISI SAT grubunda anlamlı olarak daha yüksek, MPO SAT grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur(73).

Gao ve ark. tarafından yapılan bir metaanalize dokuz çalışma dahil edilmiş. Meta-analiz, aktif hastalığı olan inflamatuvar bağırsak hastalığı hastalarının, remisyondakilere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek trombosit-lenfosit oranı değerlerine sahip olduğunu gösterilmiştir. (MD: 63.46 %95 CI: 35.74, 91.17, I2 = %89). Trombosit-lenfosit oranı değerleri hem aktif ülseratif kolit hem de Crohn hastalığı hastalarında önemli ölçüde daha yüksekti. Meta analiz ayrıca LMO

değerlerinin aktif inflamatuvar bağırsak hastalığı hastalarında remisyondakilere kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu gösterdi (MD:-1.28 %95 CI: -1.42, -1.14, I2 = 4%). LMO değerleri hem ülseratif kolit hem de aktif hastalığı olan Crohn hastalığı hastalarında önemli ölçüde daha düşüktü(74).

#### **2.7.4 Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII)**

SII indeks; trombosit sayısı ile nötrofil sayısının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilir(75).

Yüksel ve ark. tarafından graves oftalmopatisi olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada anormal tiroid fonksiyonu olan 90 GO hasta, en az 3 aydır normal tiroid fonksiyonu olan 58 hasta ve 50 sağlıklı birey karşılaştırılmış. Hastaların demografik verileri, nötrofil-lenfosit oranı (NLO), monosit-lenfosit oranı (MLO), trombosit lenfosit oranı (PLO), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve sistemik immün inflamatuvar indeks (SII) değerlendirilmiş. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve sigara alışkanlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. ( $p > 0.05$ ). NLO ( $p = 0.011$ ), MLO ( $p = 0.013$ ), MPV ( $p < 0.001$ ) ve SII ( $p < 0.001$ ) değerleri açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Ancak hiçbir parametre GO şiddeti hakkında risk faktörü olarak bulunmamıştır(76).

#### **2.7.5 Pan İmmün İnflamasyon Değeri (PIV)**

Pan immün inflamasyon değeri (PIV) adı verilen yeni bir inflamatuvar biyobelirteç, sistemik immün inflamatuvar yanıtın daha kapsamlı bir durumunu yansıtmak için nötrofil, monosit, trombosit ve lenfosit sayılarını entegre eder(77).

Son yıllarda, periferik nötrofil, trombosit, monosit ve lenfosit (nötrofil x trombosit x monosit / lenfosit) entegre eden yeni bir biyobelirteç olan pan immün inflamasyon değeri (PIV), maligniteli hastaların inflamatuvar ve immün durumunu

doğru bir Şekilde yansıtabilmediği için kanserlerde uzun vadeli sonuçların umut verici bir belirleyicisi olarak bildirilmiştir(78).

Qi ve ark. tarafından yapılan bir meta analizde toplam 2953 meme kanseri hastası içeren sekiz makale incelenmiş. Sonuçlar, daha yüksek PIV seviyelerine sahip hastaların anlamlı derecede daha kısa genel sağkalım ( $P = 0.001$ ) ve progresyonsuz sağ kalım ( $P = 0.001$ ) değerlerine sahip olduğunu göstermiştir(79).

Tutan ve ark. tarafından yapılan 64 romatoid artrit ve 40 sağlıklı birey içeren bir çalışmada RA ve kontrol grubu karşılaştırılmış. Ve RA Hastalık Aktivite Skoru 28 (DAS 28) kullanılarak remisyon ve aktif grup olarak gruplandırılmıŐ. PIV aktif RA grubunda da ve remisyon grubunda da anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş. Sırayla ( $p<0,001$ ,  $p=0,001$ )(80).

Ocak ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada vasküler Behçet hastası olan 85 hasta ve vasküler tutulumu olmayan 92 hasta incelenmiş. Nötrofil, monosit, trombosit ve lenfosit alt gruplarının tümü yeni bir kan bazlı biyobelirteç olan PIV'ye dahil edilmiştir. Sonuçlar: PIV için optimal kesim değerleri  $\geq 261.6$  olarak belirlenmiştir. Beyaz kan hcreti, nötrofil, monosit, hemoglobin, ortalama korpusküler hemoglobin, ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), kırmızı hücre dağılımı, trombosit, trombositcrit, PIV, nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, sedimantasyon, c-reaktif protein (CRP) değerleri tek değişkenli analizde vasküler tutulumu olan Behçet hastalığı ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analiz sonrasında, PIV [odds oranı (OR): 2.758; %95 güven aralığı: 1.327-5.736;  $p=0.007$ ] ve CRP (OR: 4.029; %95 güven aralığı: 1.924-8.438;  $p<0.001$ ) vasküler tutulumu olan Behçet hastalığı için pozitif bir öngördürücü olarak bulunurken, MCHC (OR: 0.722; %95 güven aralığı: 0.530-0.983;  $p=0.039$ ) negatif bir öngördürücü olarak grlmŐtr. PIV'in, vasküler tutulumu olan Behçet hastalığında önemli bir öngörücü değere sahip olabileceği tespit edilmiştir(81).

### 3 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma T.C Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihazlar Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20.10.2023 tarihli 2023/4578 protokol kodlu onamı alınarak yapılmıştır. Araştırma, retrospektif, kesitsel ve gözlemsel bir tek merkezli çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları kliniğine Ocak 2010 ve Ocak 2023 tarihleri arasında başvuran 1422 Graves hastası tarandı. İçlerinden hematolojik hastalığı, malignitesi, romatlojik ve otoimmün hastalığı, aktif ve kronik enfeksiyonu, kemik iliğini baskılayan ilaç kullanım öyküsü ve tam kan tablosunu etkileyecek nutrisyonel eksikliği olan hastalar, graves hastalığı olup troidektomi sonrası patolojide papiller tiroid kanseri rastlanan hastalar, dış merkezde tedavi alıp gelen veya tanı anındaki tam kan sayımına ulaşamayan hastalar ve 18-65 yaş aralığı dışında kalan hastalar elenerek toplam 267 tane yeni tanı graves hastası ve 18-65 yaş arası ek hastalığı olmayan kemik iliği baskılayan ilaç kullanımı ve hemogramı etkileyebilecek nutrisyonel eksikliği olmayan rastgele seçilmiş 123 ötiroid sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Veriler hastanene HBYS bilgi sistemi üzerinden retrospektif olarak toplandı.

Hastaların tanı anında bakılan tam kan sayımından elde edilen inflamasyon belirteçleri ve kontrol grubunun inflamasyon belirteçleri (NLO, TLO, LMO, SII, PIV) karşılaştırıldı. NLO; mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle, TLO; mutlak trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle ve LMO; mutlak lenfosit sayısının mutlak monosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı. SII indeks; trombosit sayısı ile nötrofil sayısının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesiyle, PIV; SII indeks ile monosit sayısının çarpımı ile elde edildi.

Graves hastalılar kendi içinde de iki gruba ayrıldı. En az 12 ay antitiroid tedavi sonrası 12 ay ve üzerinde ilaçsız izlemde kalabilen hastalar grup 1 (remisyon) olarak belirlendi. On iki ay ve daha uzun süre anti-tiroid tedavi sonrası remisyona girememiş ya da tedavi kesildikten sonraki 12 ay içinde nüks etmiş ve hali hazırda antitiroid tedaviye devam eden hastalar yine bezer sürelerde ilaç tedavileri aldığı

halde remisyona girmemiş ve kalıcı tedavi (RAİ ve tiroidektomi yapılmış) yapılmış hastalar grup 2 (remisyona girmemiş) olarak belirlendi(44).

Remisyona girememiş grupta kendi içinde 3 gruba ayrıldı. Anti-tiroid tedaviye devam eden hastalara, RAİ tedavisi yapılmış hastalar ve tiroidektomi yapılmış hastalar olarak. Bu gruplarında inflamasyon belirteçleri kendi aralarında karşılaştırıldı. Ve tedavi seçiminde başlangıçta klinisyeni yönlendirmede faydalı sağlayıp sağlamayacağı değerlendirildi.

Remisyon kabul edilen grup ile tedavi alan grup arasında inflamasyon belirteçleri (NLO, TLO, LMO, SII, PIV), başlangıç TSH, T3, T4, TRAB, TMAB, TGAB, sedimentasyon, CRP değerleri, ultrasonda guatr varlığı ve nodül varlığı, oftalmopati varlığı, sigara kullanımı karşılaştırıldı.

Aynı şekilde hastalar (anti-tiroid tedavi alan, RAİ ve cerrahi yapılan hasta) grupları arasında da başlangıç tam kan sayımından elde edilen inflamasyon belirteçleri (NLO, TLO, LMO, SII, PIV), başlangıç TSH, T3, T4, TRAB, TMAB, TGAB, sedimentasyon, CRP, ultrasonda guatr varlığı ve nodül varlığı, oftalmopati varlığı, sigara kullanımı karşılaştırıldı.

Son olarak inflamasyon belirteçleri (NLO, TLO, LMO, SII, PIV) ile hastaların başlangıç yaş, TSH, T3, T4, TRAB, TMAB, TGAB, sedimentasyon, CRP değerleri, ultrasonda guatr varlığı ve nodül varlığı, oftalmopati varlığı, sigara kullanımı karşılaştırıldı.

### **Verilerin Analizi**

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma ve ortanca (1. 3.çeyreklik ) kullanılarak gösterildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ( $\chi^2$ ) testi ve Fisher'ın kesin ki-kare testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılan sayısal verilerin dağılımı Independent Samples T testi ile, normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. İki'den fazla grupta sayısal verilerin normal dağılmadığı durumda sayısal verilerin analizi Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kruskal-Wallis testi anlamlı bulunan değişkenler için Bonferoni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılarak Post Hoc analizi yapıldı.

Normal dağılmayan sayısal veriler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon ilişkileri:  $r = 0,05-0,30$  ise düşük veya önemsiz korelasyon,  $r = 0,30-0,40$  ise düşük-orta derecede korelasyon,  $r = 0,40-0,60$  ise orta derecede korelasyon,  $r = 0,60-0,70$  ise İyi derecede korelasyon,  $r = 0,70-0,75$  ise çok iyi derecede korelasyon,  $r = 0,75-1,00$  ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.

Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## 4 BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde yapılan bu çalışmaya 267'si (%68,5) Graves hastası, 123'ü ötiroid sağlıklı kontrol (%31,5) olmak üzere toplam 390 birey dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet oranları ve yaş ortalamaları benzer olarak saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet ve yaşlarının karşılaştırılması**

	<b>Graves grubu (n=267)</b>	<b>Kontrol grubu (n=123)</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet, n (%)</b>			
Erkek	85 (31,8)	51 (41,5)	0,064
Kadın	182 (68,2)	72 (58,5)	
<b>Yaş, Ortalama±SS</b>	38,3±13,4	36,3±12,5	0,153

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının inflamasyon belirteçleri Tablo 3'de karşılaştırıldı. Graves hasta grubunda LMO değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ( $p=0,015$ ).

**Tablo 3.. Hasta ve kontrol gruplarının inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması**

	<b>Graves (n=267)</b> <i>Ortanca (1.-3. çeyreklik)</i>	<b>Kontrol (n=123)</b> <i>Ortanca (1.-3. çeyreklik)</i>	<b>p</b>
PIV	224,40 (156,93-332,84)	219,50 (143,34-300,77)	0,251
SII indeksi	428,14 (315,36-576,37)	412,04 (339,71-569,98)	0,930
NLO	1,58 (1,19-1,94)	1,67 (1,35-2,07)	0,104
PLO	122,84 (99,58-153,11)	116,11 (93,86-139,52)	0,077
LMO	4,14 (3,32-5,20)	4,54 (3,59-5,65)	<b>0,015</b>

Remisyon (grup 1) ve remisyon olmayan (grup 2) Graves hastalarının inflamasyon belirteçlerinin ve laboratuvar değerleri Tablo 4’te karşılaştırıldı. Grup 1 hastaların PLO düzeyleri grup 2 hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,044).

**Tablo 4. Remisyon ve remisyon olmayan Graves hastalarının inflamasyon belirteçlerinin ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması**

	<b>Remisyon /grup 1 (n=135)</b> <i>Ortanca (1.-3. çeyreklik)</i>	<b>Remisyon olmayan/grup 2 (n=132)</b> <i>Ortanca (1.-3. çeyreklik)</i>	<b>p</b>
PIV	222,25 (162,35-332,84)	224,97 (155,81-341,70)	0,746
SII indeksi	422,70 (309,20-580,00)	433,84 (323,23-535,70)	0,846
NLO	1,60 (1,15-1,94)	1,52 (1,25-2,00)	0,795
PLO	128,00 (104,21-159,47)	115,95 (91,63-145,61)	<b>0,044</b>
LMO	4,02 (3,25-4,87)	4,25 (3,38-5,47)	0,148
TSH	0,01 (0,01-0,02)	0,01 (0,01-0,03)	0,340
T3	6,80 (4,88-12,70)	6,21 (4,63-10,76)	0,384
T4	2,46 (1,56-3,47)	2,52 (1,60-3,52)	0,650
Tmab	157,20 (69,30-276,00)	114,00 (20,93-247,50)	0,817
TRab	4,86 (2,10-13,50)	5,73 (2,43-17,13)	0,680
Antitg	115,00 (47,00-310,00)	69,00 (17,40-403,75)	0,578
Sed	8,00 (5,00-13,00)	9,00 (5,00-20,00)	0,949
CRP	1,29 (0,86-3,60)	3,07 (0,71-7,75)	0,823

Grup 1 ve grup 2 Graves hastalarının nodül, guatr, oftalmopati ve sigara kullanım durumlarının karşılaştırılması Tablo 5'te gösterildi. Remisyon olmayan hasta grubunda guatr varlığı ve oftalmopati varlığı remisyonadaki hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,037$ ,  $p=0,020$ ).

**Tablo 5. Grup 1 ve Grup 2 Graves hastalarının nodül, guatr, oftalmopati ve sigara kullanım durumlarının karşılaştırılması**

	Remisyon /grup 1 (n=135) n (%)	Remisyon olmayan /grup2 (n=132) n (%)	p
<b>Nodül</b>			
Yok	104 (77,0)	89 (67,4)	0,079
Var	31 (23,0)	43 (32,6)	
<b>Guatr</b>			
Yok	64 (47,4)	46 (34,8)	<b>0,037</b>
Var	71 (52,6)	86 (65,2)*	
<b>Oftalmopati (n=210)</b>			
Yok	97 (94,2)	90 (84,1)	<b>0,020</b>
Var	6 (5,8)	17 (15,9)*	
<b>Sigara kullanımı (n=167)</b>			
Yok	66 (83,5)	70 (79,5)	0,507
Var	13 (16,5)	18 (20,5)	

\*: Farkın kaynaklandığı grubu ifade etmektedir

Çalışmaya dahil edilen Graves hastalarında Metimazol/PTU alan hasta grubunda T3 düzeyi cerrahi ve RAİ alan hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,036$ ). CRP düzeyinin cerrahi olan hasta grubunda diğer tedavi gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ( $p=0,026$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6. Graves hastalarının tedavi şekline göre inflamasyon belirteçlerinin ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması**

	<b>Cerrahi (n=36)</b> <i>Ortanca (1.-3. çeyreklik)</i>	<b>Metimazol/PTU(n=62)</b> <i>Ortanca (1.-3. çeyreklik)</i>	<b>RAİ (n=34)</b> <i>Ortanca (1.-3. çeyreklik)</i>	<b>p</b>
PIV	224,97 (147,21-361,20)	234,91 (154,91-356,66)	215,41 (170,61-282,26)	0,823
SII indeksi	427,25 (360,88-549,54)	434,81 (280,08-590,70)	440,58 (344,86-486,26)	0,904
NLO	1,60 (1,42-2,00)	1,43 (1,00-2,01)	1,67 (1,31-2,00)	0,206
PLO	116,54 (98,40-135,39)	115,95 (91,28-152,56)	116,66 (90,55-149,46)	0,887
LMO	4,45 (3,11-6,00)	4,33 (3,48-5,20)	3,98 (3,35-5,35)	0,782
TSH	0,01 (0,01-0,08)	0,01 (0,00-0,05)	0,01 (0,01-0,02)	0,067
T3	5,94 (4,30-10,55)	5,96 (4,01-11,02)*	7,18 (5,03-10,98)	<b>0,036</b>
T4	2,85 (1,32-3,65)	1,91 (1,50-3,19)	2,55 (2,12-3,46)	0,723
Tmab	144,00 (24,00-358,00)	89,80 (18,95-247,50)	188,00 (55,75-383,00)	0,615
TRab	8,31 (5,06-10,01)	3,73 (1,58-11,74)	3,30 (1,79-19,05)	0,422
Antitg	84,00 (17,55-440,75)	88,00 (17,90-432,00)	121,00 (30,00-368,50)	0,903
Sed	13,50 (5,00-29,00)	9,50 (5,00-17,00)	7,00 (5,00-17,00)	0,564
CRP	5,68 (2,69-26,75)*	2,00 (0,49-4,48)	2,00 (1,83-3,90)	<b>0,026</b>

\*: Farkın kaynaklandığı grubu ifade etmektedir.

Graves hastalarının tedavi şekline göre nodül, guatr, oftalmopati ve sigara kullanım durumlarının karşılaştırılması Tablo 7 'da sunuldu. Cerrahi yapılan hastaların oftalmopati varlığı diğer tedavi şekilleri uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0,032$ ).

**Tablo 7. Graves hastalarının tedavi şekline göre nodül, guatr, oftalmopati ve sigara kullanım durumlarının karşılaştırılması**

	<b>Cerrahi (n=36)</b> <b>n (%)</b>	<b>Metimazol/PTU (n=62)</b> <b>n (%)</b>	<b>RAİ (n=34)</b> <b>n (%)</b>	<b>P</b>
<b>Nodül</b>				
Yok	21 (58,3)	42 (67,7)	26 (76,5)	0,269
Var	15 (41,7)	20 (32,3)	8 (23,5)	
<b>Guatr</b>				
Yok	8 (22,2)	26 (41,9)	12 (35,3)	0,142
Var	28 (77,8)	36 (58,1)	22 (64,7)	
<b>Oftalmopati (n=107)</b>				
Yok	17 (68,0)	46 (86,8)	27 (93,1)	<b>0,032</b>
Var	8 (32,0)*	7 (13,2)	2 (6,9)	
<b>Sigara (n=88)</b>				
Yok	14 (70,0)	40 (83,3)	16 (80,0)	0,462
Var	6 (30,0)	8 (16,7)	4 (20,0)	

\*: Farkın kaynaklandığı grubu ifade etmektedir.

Çalışmaya alınan Graves hastalarının nodül varlığına göre inflamasyon belirteç düzeyleri benzer olarak saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8. Nodül varlığına göre inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması**

	Yok (n=193)	Var (n=74)	p
	<i>Ortanca (1.-3. çeyreklik)</i>	<i>Ortanca (1.-3. çeyreklik)</i>	
PIV	222,25 (155,23-342,57)	231,57 (168,30-325,63)	0,849
SII indeksi	418,91 (306,17-582,33)	445,86 (353,56-538,31)	0,360
NLO	1,51 (1,17-1,93)	1,71 (1,33-2,00)	0,084
PLO	124,76 (99,99-154,48)	120,55 (97,15-147,11)	0,265
LMO	4,11 (3,35-5,00)	4,20 (3,29-5,59)	0,324

Çalışmaya dahil edilen Graves hastalarının guatr varlığına göre inflamasyon belirteç düzeylerinin benzer olduğu tespit edildi ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9. Guatr varlığına göre inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması**

	Yok (n=110)	Var (n=157)	p
	<i>Ortanca (1.-3. çeyreklik)</i>	<i>Ortanca (1.-3. çeyreklik)</i>	
PIV	211,76 (150,74-292,96)	230,98 (162,67-360,16)	0,156
SII indeksi	428,46 (285,71-578,07)	426,66 (322,68-569,20)	0,724
NLO	1,59 (1,22-1,91)	1,56 (1,18-2,00)	0,949
PLO	118,85 (99,63-153,72)	123,33 (98,95-152,49)	0,940
LMO	4,25 (3,44-5,25)	4,00 (3,24-5,16)	0,217

Çalışmaya alınan Graves hastalarının oftalmopati varlığına göre inflamasyon belirteç düzeyleri benzer olarak saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10. Oftalmopati varlığına göre inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması**

	Yok (n=187)	Var (n=23)	p
	<i>Ortanca (1.-3. çeyreklik)</i>	<i>Ortanca (1.-3. çeyreklik)</i>	
PIV	228,34 (162,63-332,84)	219,23 (134,43-408,56)	0,857
SII indeksi	431,78 (319,81-581,81)	367,73 (286,92-512,09)	0,484
NLO	1,60 (1,23-1,94)	1,51 (1,29-1,80)	0,630
PLO	124,73 (100,71-154,30)	112,56 (92,85-134,76)	0,135
LMO	4,11 (3,37-5,12)	4,34 (3,32-4,83)	0,999

Çalışmaya dahil edilen Graves hastalarının sigara varlığına göre inflamasyon belirteç düzeylerinin benzer olduğu tespit edildi ( $p>0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11. Sigara varlığına göre inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırılması**

	Yok (n=136)		Var (n=31)		p
	Ortanca (1.-3. çeyreklik)		Ortanca (1.-3. çeyreklik)		
PIV	227,07 (155,47-318,98)		292,05 (203,05-415,32)		0,060
SII indeksi	423,81 (312,64-580,45)		463,66 (284,13-606,86)		0,323
NLO	1,55 (1,17-1,90)		1,71 (1,35-2,19)		0,106
PLO	118,85 (103,33-154,23)		114,96 (90,77-140,71)		0,204
LMO	4,12 (3,40-4,99)		3,60 (3,01-4,23)		0,050

Çalışmaya dahil edilen Graves tanılı hastaların inflamasyon belirteçlerinin yaş ve laboratuvar değerleriyle ilişkisi Tablo 12’de incelendi. PIV düzeyi ile TSH ve CRP arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düşük önemsiz korelasyon saptandı ( $r=0,171$ ,  $r=0,195$ ,  $p=0,048$ ,  $p=0,028$ ). SII indeksi ile T3 arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı düşük-önemsiz korelasyon bulundu ( $r=-0,178$ ,  $p=0,004$ ). NLO ile TSH arasında pozitif yönde; T3 ve T4 arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı düşük-önemsiz korelasyon saptandı ( $r=0,201$ ,  $r=-0,242$ ,  $r=-0,129$ ,  $p=0,019$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,038$ ).

**Tablo 12. Hastaların inflamasyon belirteçlerinin yaş ve laboratuvar değerleriyle ile ilişkisi**

	PIV		SII indeksi		NLO		PLO		LMO	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0,031	0,550	-0,084	0,106	0,075	0,153	<b>-0,180</b>	<b>0,001</b>	-0,102	0,050
TSH	<b>0,171</b>	<b>0,048</b>	0,163	0,058	<b>0,201</b>	<b>0,019</b>	0,087	0,318	-0,153	0,076
T3	-0,067	0,286	<b>-0,178</b>	<b>0,004</b>	<b>-0,243</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,043	0,489	<b>-0,151</b>	<b>0,015</b>
T4	0,080	0,198	-0,065	0,296	<b>-0,129</b>	<b>0,038</b>	0,090	0,148	<b>-0,249</b>	<b>&lt;0,001</b>
T3/T4	<b>-0,129</b>	<b>0,041</b>	<b>-0,177</b>	<b>0,005</b>	<b>-0,196</b>	<b>0,002</b>	-0,094	0,136	0,061	0,336
Tmab	0,011	0,889	0,034	0,656	0,013	0,862	-0,052	0,494	0,054	0,474
Trab	-0,090	0,353	-0,069	0,479	-0,022	0,824	-0,045	0,643	-0,009	0,923
Antitg	0,030	0,734	0,054	0,540	0,102	0,243	-0,006	0,943	-0,022	0,805
Sed	0,153	0,092	0,143	0,117	0,103	0,258	0,057	0,532	-0,058	0,526
CRP	<b>0,195</b>	<b>0,028</b>	0,157	0,077	0,136	0,126	0,062	0,489	-0,038	0,670

## 5 TARTIŞMA

Son zamanlarda inflamasyon belirteçleri kanser, romatolojik hastalıklar, koroner arter hastalığı, otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklar, enfeksiyon ve sepsis gibi bir çok hastalık türünde hastalığı anlama ve prognozunu tahmin etmede kullanımı açısından araştırılmıştır ve bir takım anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır (10, 53, 55-58, 60, 82). Basit kan testleriyle ölçülebilen NLO, TLO, LMO, SII ve PIV kolayca elde edilebilmekte, tekrar edilebilmekte ve uygun maliyetli bir şekilde belirlenebilmektedir (61).

Graves hastalığı, diffüz guatr ve hipertiroidizm ile karakterize, bir çok sistemi etkileyebilen tiroidin otoimmün bir hastalığıdır ve hipertiroidizmin en yaygın nedenidir(34). Graves hastalığının seyri ve şiddetine göre tedavi seçimi hastadan hastaya değişebilmektedir. Literatürde hastaların birincil başarılı antitiroid ilaç tedavisinden sonra nüks oranının %30 ila %50 arasında izlendiği çalışmalar vardır(83). Nüks eden hastalarda yeniden tedavi seçeneği olarak ATİ, RAI, cerrahi seçeneklerinden herhangi biri uygulanabilir. Antitiroid ilaçlar remisyona yol açabilirken, RAI ve cerrahide bez yıkımı veya çıkarılması söz konusudur. Böylece hasta ömür boyu hipotiroidizm ile mücadele etmek zorunda kalır. Tedavi yöntemlerinin her birinin kendine özgü sınırlamaları ve olumsuz sonuçları olduğundan, hekimlerin hastalarına en iyi şekilde danışmanlık verebilmeleri için hastalığın seyrini tahmin edilebilir olması gerekmektedir. Remisyonun öngörülebilir olması hastayı lüzumsuz kalıcı tedaviden kurtarabilir. Biz de çalışmamızda Graves hastalarında tanı anındaki inflamasyon belirteçlerin özellikle PIV'in Graves hastalarının remisyonunu ön görmede yeri olup olmayacağını inceledik. Ek olarak Graves hastalarında nodül varlığı, guatr varlığı, oflatmopati varlığı ve sigara kullanımının ve başlangıç laboratuvar değerlerinin (TSH, T3, T4, TMAB, TGAB, TRAB, CRP, sedimantasyon) inflamasyon belirteçleri ile korelasyonu olup olmadığını araştırdık.

Atlı ve ark. tarafından 207 graves hastası ve 120 kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada Graves hastalarında NLO kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmış, PLO ve SII açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (84). Dağdeviren ve arkadaşları tarafından 71 Graves hastası (GH) ve 50 Graves dışı

hipertiroidi (GDH) hastası ve 40'ı kontrol grubu olmak üzere toplam 161 hasta ile yapılan bir çalışmada GH grubunda NLO değerleri diğer iki gruptan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Hipertiroidi hastalarında serbest T3 ile nötrofil sayısı ve NLO arasında da anlamlı bir negatif korelasyon saptanmıştır(85). Dasgupta ve arkadaşları tarafından Hindistanda yürütülen kesitsel bir çalışmada GH (n = 354) ve SAT (n = 146) hastaları ve 250 ötiroid kontrol grubu incelenmiş, temel özellikler, tiroid fonksiyon testleri ve tam kan sayımı ve PLO bileşenleri elde edilmiştir. PLO, ötiroid kontrollerle karşılaştırıldığında hem GH hem de SAT hastalarında anlamlı düşük izlenmiştir, GH'da SAT'a göre daha fazla düşüş izlenmiştir(86).

Çetin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada NLO ve PLO düzeylerinin SAT'lı hastalarda diğer tirotoksik hasta grupları ve kontrollerle karşılaştırıldığında yüksek olduğu gösterilmiş, NLO ve PLO'nin SAT grubunda GH, TMNG, TA ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklı olduğunu ortaya koyulmuştur(87).Taşkaldıran ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 66 GH, 37 TA ve 35 SAT hastasının verileri 35 sağlıklı bireyin verileriyle karşılaştırılmış, NLO ve PLO'nun SAT grubunda GH, TA ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı şekilde farklı olduğunu gösterilmiş(88).

Bizim çalışmamızda da 267 GH ve 123 kontrol grubu PIV, SII, NLO, PLO, LMO açısından karşılatırıldı. PIV, SII, NLO, PLO değerleri gruplar arasında benzer bulunmuş olup, GH grubunda LMO değeri kontrol grubundan düşük saptanmıştır. Ek olarak yapılan korelasyon analizlerinde PIV düzeyi ile TSH ve CRP arasında pozitif yönde, SII indeksi ile T3 arasında negatif yönde, NLO ile TSH arasında pozitif yönde, NLO ile T3 ve T4 arasında negatif yönde zayıf düzeyde korelasyonlar saptandı. Bizim çalışmamızda ötiroid kontrol grubu ile Graves hastaları arasında PLO, NLO, SII değerinin literatürden farklı çıkmasının sebebi çeşitli çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıkların ve etnik varyasyonların bulunması olabilir.

PIV ile ilgili literatür taramasında Graves hastalarında benzer çalışmalara ulaşılamamıştır. Ayrıca Graves hastalarında LMO ile ilişkili yeterli çalışma literatürde bulunmamıştır. Offi ve arkadaşları tarafından sitolojisi indeterminate nodül olan hastalarda LMO, NLO ve PLO değerlerinin malignite prediktörleri olarak

rolünü değerlendirmek için yapılan retrospektif bir çalışmada 298 hastanın verileri analiz edilmiştir. Başlangıç LMO değerinin  $\geq 4.09$  olmasının indeterminate nodülün benign olduğunu gösterdiği bulmuştur. LMO değeri  $< 4.09$  olan hastalarda malignite olasılığı, LMO değeri  $\geq 4.09$  olan hastalara göre 26 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir(89). Bu da göstermektedir ki LMO değeri tiroidin hastalıklarında klinik pratikte kullanımı fayda sağlayacak sonuçlar verebilir. Bu açıdan LMO ve Graves hastalığı ile ilgili bizim alışmamamızı destekleyecek başka çalışmaların da yapılması yüz güldürücü sonuçlar ortaya koyabilir.

Bezen ve arkadaşları tarafından pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada 37 graves hastası grup 1, remisyon (20) ve grup 2, remisyona girmemiş grup (17) olarak gruplandırılmış. Grup 1'in lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları ile NLO ve SII değerlerinin medikal tedavinin kesildiği zamanda tanı zamanına kıyasla farklılık göstermediği grlmştir. Grup 2'de, tanı zamanına kıyasla 36 aylık medikal tedavi sonrasında lökosit ve nötrofil sayılarında, NLO ve SII'de artış olmuştur(90). Cindoğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Graves hastalarında antitiroid tedavi öncesi ve sonrası NLO ve TLO düzeylerine bakılmış ve bakılan NLO tedavi sonrası öncesine göre anlamlı yüksek gözlenmiş ancak TLO'da anlamlı fark gözlenmemiştir (1). Kim ve arkadaşları tarafından yapılan bir retrospektif kohort çalışmasına, ATİ tedavisinden sonra remisyona giren ve ATİ kesildikten sonra  $>12$  ay boyunca takip edilen yeni tanı konmuş 108 Graves hastası incelenmiş ve yüksek NLO'ya sahip hastaların nkssz sağkalım (NS) düşük NLO'ya sahip olanlara göre daha kötü olduğu grlmştir. Çok değişkenli analizde, yüksek NLO yaş, cinsiyet, guatr, orbitopati, tiroid hormon düzeyleri, tirotropin bağlayıcı inhibitör immünoglobulin titresi ve ATİ tedavisinin süresi ayarlandıktan sonra GH hastalarında nüks için bağımsız bir prognostik faktör olmuştur (91). Bizim çalışmamıza dahil edilen 267 Graves hastasının %50,5'sini remisyon (grup1) %49,5'i ise remisyonda olmayan (grup2) hastalar oluşturmaktaydı ve alışmamızda PIV, SII, NLO ve LMO değerleri gruplar arasında benzer bulundu. Fakat alışmamızda grup 1'in PLO düzeyleri grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Quadbeck ve ark. tarafından 96 graves hastası ATİ kesildikten sonra 2 yıl izlenmiş ve 2 yıl içinde, 96 hastanın 47'sinde (%49) hipertiroidizm nüksettiği görülmüştür. Ayrıca cinsiyet, yaş, guatr hacmi, sigara alışkanlığı, tiroid ilişkili oftalmopati varlığı ve idrar iyot atılımı gibi faktörler de incelenmiş ve nüks oranı üzerinde bu faktörlerin anlamlı bir etkisi görülmemiştir(83). Bizim çalışmamızda ise Quadbeck ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak nüks eden grupta (grup 2) guatr varlığı ve oftalmopati varlığı remisyonadaki gruba (grup 1) göre yüksek bulunmuştur.

Quadbeck ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ATİ kesildikten sonraki iki yıl boyunca 86 sigara içen ve 177 sigara içmeyen graves hastası karşılaştırılmış ve sigara içen grupta nüks oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir(92). Bizim çalışmamızda ise remisyon grubu ve remisyon olmayan grup arasında sigara yönünden bir farklılık bulunmadı. Bunun sebepleri bizim çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması, verilerin HBYS üzerinden hasta anamnezleri taranarak elde edilmiş olması olabilir. Buda verilerin yeterince güvenilir olmaması ihtimalini doğurmuştur. Çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerinden birisi budur. Buda çalışmamızın bazı sonuçlarının literatürdeki sonuçlarla paralel olmamasını açıklayabilir. Her ne kadar sigara içme durumu, oftalmopati varlığı ve guatr varlığı ile hastalığın remisyonu arasında literatürde farklı veriler olsada bizim çalışmamızın temel amacı olan inflamatuvar belirteçlerle çalışmaya dahil edilen graves hastalarının guatr varlığı, nodül varlığı, oftalmopati varlığı ve sigara kullanımı ile inflamasyon belirteçleri karşılaştırıldı ve inflamasyon belirteç düzeylerinin 4 grupta da benzer olduğu tespit edildi. Yani inflamatuvar belirteçler ile nüksü ön görmede kullanılacak sigara kullanımı, oftalmopati ve guatr varlığı gibi parametreler arasında bir korelasyon izlenmemiştir.

Remisyonunda olmayan graves hastaları uygulanan tedavi şekline göre tiroidektomi yapılan, ATİ alan ve RAİ alan olarak alt gruplara ayrıldı ve inflamasyon belirteçleri, laboratuvar değerleri, nodül, guatr, oftalmopati varlığı ve sigara kullanım durumları karşılaştırıldı. İnflamasyon belirteçeri ve tedavi seçimleri arasında bir ilişki görülmedi. Tiroidektomi yapılan gruptaki hastaların oftalmopati varlığı diğer tedavi şekilleri uygulanan alt gruplara göre yüksek bulundu. Buda hasta

tercihinden çok hastaların hastalıktan kaynaklı endikasyonlarla cerrahi olduklarını gösterebilir.

Yüksel ve arkadaşları tarafından yapılan bir retrospektif çalışmada, anormal tiroid fonksiyonu olan 90 GO hastası Grup 1'i, en az 3 aydır normal tiroid fonksiyonu olan 58 hasta Grup 2'yi ve 50 sağlıklı birey Grup 3'ü oluşturmuş ve demografik veriler, NLO, MLO, PLO, MPV ve Sİİ değerlendirilmiştir. NLO, MLO ve SII için en yüksek değerler Grup 1'de tespit edilmiştir. Yazarlar ayrıca hematolojik parametrelerin hiçbirinin GO'nun herhangi bir klinik şiddet bulgusu için risk faktörü olarak bulunmadığını bildirmişlerdir (76). Atılgan ve ark. yirmi aktif tiroid orbitopatili (TO) hastada inflamasyonun bir göstergesi olarak NLO ve ortalama trombosit hacmini (MPV) yirmibeş inaktif TO'lu hasta ve otuz beş sağlıklı bireyin değerleri ile karşılaştırmış ve aktif TO'lu hastalarda NLO ve MPV'yi hem inaktif TO'lu hastalardan hem de kontrol grubundan anlamlı yüksek saptamışlardır(62). Bizim çalışmamızda Atılgan ve Yüksel'in aksine orbitopatili hastalarda hiç bir parametrede fark görülmedi. Bunun sebebi bizim çalışmamızda oftalmopatisi olan hastaları aktif ve inaktif olarak veya ötiroid ve hipertiroid olarak kategorize etmemiş olmamız olabilir.

Szydelko ve ark tarafından yapılan bir retrospektif çalışmada, NLO, MLO ve PLO ile seçilmiş klinik parametreler ve GO'lu (n = 168) ve GO'suz (n = 238) 406 Graves hastasında ve 100 kontrol grubunda sigara içme durumu arasındaki ilişki araştırılmıştır. GO'lu Graves hastalarında GO'suz olanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek beyaz kan hücresi, nötrofil ve NLO değerleri gözlenmiştir. PLO değerleri GO hastalarında kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sigara içimi daha yüksek WBC, nötrofil, PLO değerleri ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analiz, WBC ve NLO'nun GO gelişimi için risk faktörü olabileceğini ortaya koymuştur. Yazarlar GH'da inflamasyonun değerlendirilmesinde WBC, nötrofil, NLO ve PLO değerlerinin yararlı araçlar olduğu sonucuna varmıştır(93). Bizim çalışmamızın zayıf yönlerinden biri, tüm hastaların değil de hastaların bir kısmının sigara içme durumu ve orbitopati varlığı öğrenilmiş olmasıdır. Sonuçlarımızın literatürdeki çalışmalardan farklı çıkmasının sebebi bu olmuş olabilir.

## 6 SONUÇ

1). LMO değerleri GH grubunda kontrol grubundan düşük saptanmıştır. NLO, PLO, SII ve alışmanına asıl hedefi olan PIV değeri Graves hastaları ve kontrol grubunda benzerdir.

2). Remisyona giren Graves hastalarında PLO düzeyleri remisyona giremeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ve remisyonu ön görmede kullanılabilir. PIV, SII, NLO, LMO değerleri remisyonu ön görmede yeterli görülmemiştir. Yine remisyona giren ve remisyona giremeyen grup arasında tanı anı TSH, T3, T4, T3/T4, Tmab, Antitg, TRAB sedimantasyon ve CRP değerleri de karşılaştırılmış olup anlamlı fark izlenmemiştir.

3). Guatr varlığı ve oftalmopati varlığı remisyonu ön görmede kullanılabilir.

4). Graves hastalarında tiroidektomi yapılan hastalarda oftalmopati varlığı diğer tedavi şekilleri uygulanan hastalardan daha fazladır.

5). İnflamatuvar belirteçlerinin nodül varlığı, guatr varlığı, oftalmopati varlığı ve sigara kullanımı ile bir kolerasyonu yoktur.

6). PIV düzeyi ile TSH ve CRP arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düşük önemsiz korelasyon vardır. SII indeksi ile T3 arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı düşük-önemsiz korelasyon vardır. NLO ile TSH arasında pozitif yönde; T3 ve T4 arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı düşük-önemsiz korelasyon vardır.

7). Sonuç olarak graves hasta grubunda LMO değerleri kontrol grubuna göre düşük saptandı. Remisyona giren hastalarda PLO düzeyleri remisyona giremeyenlere göre yüksek bulunmuştur. Ancak çalışanın esas hedefi olan PIV değerini Graves hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında da, remisyona giren ve girmeyen Graves hastalarında da benzer bulunmuştur. PIV değeri Graves hastalarında başlangıçta prognozu ön görmede kullanımı ile ilgili daha kapsamlı çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmüştür.

## 7 KAYNAKLAR

1. CİNDÖĞLU Ç, GÜLER M, EREN MA, SABUNCU TJHÜTFD. Hipertiroidi Hastalarında Tedavi Öncesi ve Sonrası Trombosit/Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit Oranlarının Değerlendirilmesi. 2020;17(1):104-7.
2. Subekti I, Pramono LAJAMI. Current diagnosis and management of Graves' disease. 2018;50(2):177-82.
3. GÜL NJTKE-ST. Basedow Graves Hastalığı. 2021;14(1):1-8.
4. Okyar Baş A, Güner M, Ceylan S, Hafızoğlu M, Şahiner Z, Doğu BB, et al. Pan-immune inflammation value; a novel biomarker reflecting inflammation associated with frailty. 2023;35(8):1641-9.
5. Uzun M, Çalışkan Yıldırım E, Gökcek S, Demir B, Karoğlu AJAOT. Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Pan İmmün Enflamasyon Değeri ve Sistemik Enflamasyon Yanıt İndeksinin Prognostik Rolü.56(3):220-8.
6. Fucà G, Beninato T, Bini M, Mazzeo L, Di Guardo L, Cimminiello C, et al. The pan-immune-inflammation value in patients with metastatic melanoma receiving first-line therapy. 2021;16(4):529-36.
7. Sato S, Shimizu T, Ishizuka M, Suda K, Shibuya N, Hachiya H, et al. The preoperative pan-immune-inflammation value is a novel prognostic predictor for with stage I–III colorectal cancer patients undergoing surgery. 2022;52(8):1160-9.
8. Zhai W-Y, Duan F-F, Lin Y-B, Lin Y-B, Zhao Z-R, Wang J-Y, et al. Pan-immune-inflammatory value in patients with non-small-cell lung cancer undergoing neoadjuvant immunochemotherapy. 2023;3329-39.
9. Demiröz Taşolar S, Çiftçi NJJoPE, Metabolism. Role of pan immune inflammatory value in the evaluation of hepatosteatosis in children and adolescents with obesity. 2022;35(12):1481-6.
10. Kazan D, Kazan S. Systemic immune inflammation index and pan-immune inflammation value as prognostic markers in patients with idiopathic low and moderate risk membranous nephropathy. 2023.
11. Bayramoğlu A, Hidayet ŞJSJoC, Investigation L. Association between pan-immune-inflammation value and no-reflow in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. 2023;83(6):384-9.
12. Wu B, Zhang C, Lin S, Zhang Y, Ding S, Song WJFiCM. The relationship between the pan-immune-inflammation value and long-term prognoses in patients with hypertension: National Health and Nutrition Examination Study, 1999–2018. 2023;10:1099427.
13. Inan D, Erdogan A, Pay L, Genc D, Demirtola AI, Yıldız U, et al. The prognostic impact of inflammation in patients with decompensated acute heart failure, as assessed using the pan-immune inflammation value (PIV). 2023;83(6):371-8.
14. TURAN EJBMJ-BLL. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and hematologic parameters in patients with Graves' disease. 2019;120(6).
15. BAŞARAN SÖ, KAPLAN ÖJS, Embriyoloji-II BG. TİROİD VE PARATİROİD BEZLERİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ. 2023:47.
16. Mohebatı A, Shaha AJCA. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. 2012;25(1):19-31.
17. Rosen RD, Sapra A. Embryology, Thyroid. 2019.
18. Fancy T, Gallagher D, 3rd, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Otolaryngologic clinics of North America. 2010;43(2):221-7, vii.

19. EMİRZEOĞLU M, SANCAK RJJöE, Medicine C. Tiroit bezi anatomisi. 2012;29(4S):273-5.
20. Akçakaya A, Koç B, Ferhatoglu FJOTD. Tiroid anatomisi ve cerrahi yaklaşım. 2012;28(1):1-9.
21. KAVAK DJÇVETH. TİROİD ANATOMİSİ.1.
22. Türkmen ÜA, Kara D, Köksal ÇJOTD. Tiroid Bezi Hastalıklarında Anestezi Yaklaşım. 2012;28:48-55.
23. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews*. 2014;94(2):355-82.
24. Burch HB. Drug Effects on the Thyroid. *The New England journal of medicine*. 2019;381(8):749-61.
25. Sharma A, Stan MN. Thyrotoxicosis: Diagnosis and Management. *Mayo Clinic proceedings*. 2019;94(6):1048-64.
26. BAYRAK ÖÜM. Hipertiroidi ve Tirotoksikoz.
27. Seigel SC, Hodak SP. Thyrotoxicosis. *The Medical clinics of North America*. 2012;96(2):175-201.
28. McDermott MT. Hyperthyroidism. *Annals of internal medicine*. 2020;172(7):Itc49-itc64.
29. 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 practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2020;34(1):101387.
30. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease: A Review. *Jama*. 2015;314(23):2544-54.
31. Villagelin D, Mazeto G, Mesa COJ, Ramos HE, Scheffel RS, Chiamolera MI, et al. Treatment of Graves' disease in Brazil: results of a survey among endocrinologists. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2023;67(6):e000657.
32. McIver B, Morris JC. The pathogenesis of Graves' disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1998;27(1):73-89.
33. Antonelli A, Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Paparo SR, Ruffilli I, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2020;34(1):101388.
34. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *The New England journal of medicine*. 2016;375(16):1552-65.
35. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocrine reviews*. 2003;24(6):802-35.
36. Marinò M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P. Role of genetic and non-genetic factors in the etiology of Graves' disease. *Journal of endocrinological investigation*. 2015;38(3):283-94.
37. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nature reviews Endocrinology*. 2013;9(12):724-34.
38. Wémeau JL, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélâyoudom-Céphise FL. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Annales d'endocrinologie*. 2018;79(6):599-607.
39. CANPOLAT AG, ERDOĞAN MFJTKE-ST. Graves Hastalığı ve Tedavi Stratejileri. 2014;7(3):41-7.

40. Corvilain B, Hamy A, Brunaud L, Borson-Chazot F, Orgiazzi J, Bensalem Hachmi L, et al. Treatment of adult Graves' disease. *Annales d'endocrinologie*. 2018;79(6):618-35.
41. Allelein S, Feldkamp J, Schott M. [Autoimmune diseases of the thyroid gland]. *Der Internist*. 2017;58(1):47-58.
42. ÖZCAN M, GÜLÇELİK NEJTKE-ST. Tiroid Oftalmopati Medikal Tedavisi. 2014;7(3):55-60.
43. Yalav O, Demircan O, Sakman GJJDiEEDD. Graves hastalığında tedavi seçenekleri. 2012;9(4).
44. Grubu TJABBABYvTLŞ. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Klavuzu. 2016:11-66.
45. Streetman DD, Khanderia U. Diagnosis and treatment of Graves disease. *The Annals of pharmacotherapy*. 2003;37(7-8):1100-9.
46. Aktaş A, Pekkolay ZJJoC, Investigations E. Gebelikte Tiroid Hastalıkları ve Tedavisi. 2016;7(1):119-23.
47. Illouz F, Luton D, Polak M, Besançon A, Bournaud C. Graves' disease and pregnancy. *Annales d'endocrinologie*. 2018;79(6):636-46.
48. Xu T, Zheng X, Wei T. Preoperative preparation for Graves' disease. *Frontiers in endocrinology*. 2023;14:1234056.
49. DEMİRER SJTKJoSMS. Tiroidektomi Komplikasyonları. 2005;1(12):71-6.
50. Hasanoglu A, ŞAHİN M, Bülbüloğlu E, Erbilen MJİÜTFD. Tiroidektomi komplikasyonları. 1997;4(1).
51. Muñoz de Nova JL, Franch-Arcas G, Mejía-Abril GP, Flores-Ruiz ME, Muñoz-Pérez N, Pintos-Sánchez E, et al. Efficacy and safety of preoperative preparation with Lugol's iodine solution in euthyroid patients with Graves' disease (LIGRADIS Trial): Study protocol for a multicenter randomized trial. *Contemporary clinical trials communications*. 2021;22:100806.
52. Kartal B, Dural AC, Aydin H, Sahbaz NA, Guzey D, Kaya A, et al. Comparison of urgent and elective thyroidectomy complications in Graves' disease. *Annali italiani di chirurgia*. 2022;92:286-93.
53. Giray D, Hallioglu O. Are there any novel markers in acute rheumatic fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio. *Cardiology in the young*. 2020;30(5):717-21.
54. Çelik SF, Çelik EJCJoA. The neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be associated with severity of valvular involvement in patients with acute rheumatic carditis. 2018;29(5):296-300.
55. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *The American journal of emergency medicine*. 2020;38(3):641-7.
56. Baba Y, Nakagawa S, Toihata T, Harada K, Iwatsuki M, Hayashi H, et al. Pan-immune-inflammation Value and Prognosis in Patients With Esophageal Cancer. *Annals of surgery open : perspectives of surgical history, education, and clinical approaches*. 2022;3(1):e113.
57. Cetinkaya Z, Kelesoglu S, Tuncay A, Yilmaz Y, Karaca Y, Karasu M, et al. The Role of Pan-Immune-Inflammation Value in Determining the Severity of Coronary Artery Disease in NSTEMI Patients. *Journal of clinical medicine*. 2024;13(5).

58. Candemir M, Kiziltunç E, Nurkoç S, Şahinarslan A. Relationship Between Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and the Severity of Stable Coronary Artery Disease. *Angiology*. 2021;72(6):575-81.
59. Kazan DE, Kazan S. Systemic immune inflammation index and pan-immune inflammation value as prognostic markers in patients with idiopathic low and moderate risk membranous nephropathy. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2023;27(2):642-8.
60. Ocak T, Görünen A, Coşkun BN, Yağız B, Ozemri Sağ S, Ocakoğlu G, et al. Pan-Immune-Inflammation Value Could Be a New Marker to Predict Amyloidosis and Disease Severity in Familial Mediterranean Fever. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2024;14(6).
61. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine*. 2018;97(26):e11138.
62. Atılğan CÜ, Şendül SY, Kösekahya P, Çağlayan M, Alkan A, Güven D, et al. *Orijinal Araştırma*. 2018.
63. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC research notes*. 2017;10(1):12.
64. Bowen RC, Little NAB, Harmer JR, Ma J, Mirabelli LG, Roller KD, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic indicator in gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(19):32171-89.
65. Ye JH, Zhang Y, Naidoo K, Ye S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Archives of dermatological research*. 2024;316(3):85.
66. Hu G, Liu G, Ma JY, Hu RJ. Lymphocyte-to-monocyte ratio in esophageal squamous cell carcinoma prognosis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2018;486:44-8.
67. Hu RJ, Ma JY, Hu G. Lymphocyte-to-monocyte ratio in pancreatic cancer: Prognostic significance and meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2018;481:142-6.
68. Gong J, Jiang H, Shu C, Hu MQ, Huang Y, Liu Q, et al. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis. *Journal of ovarian research*. 2019;12(1):51.
69. Ma JY, Liu Q. Clinicopathological and prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in patients with gastric cancer: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)*. 2018;50:67-71.
70. Yurtdaş M, Asoğlu R, Özaydın A, Doğan Z. Lymphocyte to monocyte ratio may predict increased carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2021;77(2):133-42.
71. Nissen M, Tröbs RB. The lymphocyte-to-monocyte ratio may distinguish complicated from non-complicated pediatric appendicitis: A retrospective study and literature review. *Pediatrics and neonatology*. 2022;63(2):146-53.
72. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Annals of laboratory medicine*. 2019;39(4):345-57.

73. He P, Yang H, Lai Q, Kuang Y, Huang Z, Liang X, et al. The diagnostic value of blood cell-derived indexes in subacute thyroiditis patients with thyrotoxicosis: a retrospective study. 2022;10(6).
74. Gao L, Zhan Y, Hu X, Liao S. Platelet-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in inflammatory bowel disease and disease activity: A systematic review and meta-analysis. *Scottish medical journal*. 2023;68(3):101-9.
75. Guo W, Song Y, Sun Y, Du H, Cai Y, You Q, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011-2018. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13:1071465.
76. Yuksel N, Saritas O, Yuksel E. Effect of thyroid hormone status on complete blood cell count-derived inflammatory biomarkers in patients with moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy. *International ophthalmology*. 2023;43(9):3355-62.
77. Wang S, Zhang L, Qi H, Zhang FL, Fang Q, Qiu L. Pan-Immune-Inflammation Value Predicts the 3 Months Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients after Intravenous Thrombolysis. *Current neurovascular research*. 2023;20(4):464-71.
78. Yang X-C, Liu H, Liu D-C, Tong C, Liang X-W, Chen R-HJFiO. Prognostic value of pan-immune-inflammation value in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. 2022;12:1036890.
79. Qi X, Qiao B, Song T, Huang D, Zhang H, Liu Y, et al. Clinical utility of the pan-immune-inflammation value in breast cancer patients. *Frontiers in oncology*. 2023;13:1223786.
80. Tutan D, Doğan AG. Pan-Immune-Inflammation Index as a Biomarker for Rheumatoid Arthritis Progression and Diagnosis. *Cureus*. 2023;15(10):e46609.
81. Ocak T, Lermi N, Yılmaz Bozkurt Z, Yagız B, Coskun BN, Dalkılıç E, et al. Pan-immune-inflammation value could be a new marker to differentiate between vascular Behçet's disease and non-vascular Behçet's disease. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2024;28(5):1751-9.
82. Çelik SF, Çelik E. The neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be associated with severity of valvular involvement in patients with acute rheumatic carditis. *Cardiovascular journal of Africa*. 2018;29(5):296-300.
83. Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S, Mann K, Janssen OE. Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2005;15(9):1047-54.
84. Atlı H, Dayanan RJFP, Care P. Evaluation of hematologic inflammatory markers in Graves' disease. 2023;8(5):112-7.
85. 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? *Journal of medical biochemistry*. 2020;39(1):7-12.
86. 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 : official journal of the American College of*

- Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2020;26(9):939-44.
87. Çetin E, Kamış F, Karakılıç E, Arslan M, Beyazıt YJJoHS, Medicine. Evaluation of the hematologic indices in patients with thyrotoxicosis with distinct etiologies: a case-control study. 2021;4(2):198-202.
88. Taşkaldıran I, Omma T, Önder ÇE, Firat SN, Koç G, Kilic MK, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio in different etiological causes of thyrotoxicosis. 2019;49(6):1687-92.
89. Offi C, Romano RM, Cangiano A, Filograna Pignatelli M, Candela G, Docimo G. Evaluation of LMR, NLR and PLR as predictors of malignancy in indeterminate thyroid nodules. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*. 2021;41(6):530-6.
90. Diğdem B, Eren VJÇD. Tam Kan Sayımı Parametrelerinin Çocuklarda Graves Hastalığı'nın Medikal Tedavi ile Remisyonu için Prognostik Belirteç Olarak Değerlendirilmesi. 2023;23(2):165-70.
91. Kim M, Kim BH, Jang MH, Kim JM, Kim EH, Jeon YK, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with relapse in Graves' disease after antithyroid drug therapy. *Endocrine*. 2020;67(2):406-11.
92. Quadbeck B, Roggenbuck U, Janssen OE, Hahn S, Mann K, Hoermann R. Impact of smoking on the course of Graves' disease after withdrawal of antithyroid drugs. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2006;114(8):406-11.
93. Szydełko J, Litwińczuk M, Szydełko M, Matyjaszek-Matuszek B. Neutrophil-to-Lymphocyte, Monocyte-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Relation to Clinical Parameters and Smoking Status in Patients with Graves' Orbitopathy-Novel Insight into Old Tests. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(10).