

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİROTOKSİK HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Nejla KÜÇÜK

Trabzon-2023

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TİROTOKSİK HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Nejla KÜÇÜK

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Hülya COŞKUN

Trabzon-2023

ÖNSÖZ

Değerli tavsiyeleri, katkıları ve samimiyeti için tez danışmanı hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Hülya COŞKUN'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, yol gösteren değerli hocalarım ve uzmanlarıma;

Kendimi bildim bileli bana koşulsuzca sevildiğimi hissettiren canım annem Kebire KÜÇÜK'e, babam Yılmaz KÜÇÜK'e, kız kardeşleri olduğum için gurur duyduğum abilerim Mustafa KÜÇÜK ve Hayri KÜÇÜK'e;

Asistanlık sürecimin başından sonuna kadar elimi hiç bırakmayan dostlarım Mülkiye BOZDEMİR ŞİŞMAN ve Gizem YILMAZ'a;

Tüm kalbimle sevgilerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Nejla KÜÇÜK

Trabzon, 2023

ÖZET

Tirotoksik Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemogram Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Subakut tiroidit (SAT), Graves hastalığı (GH), toksik multinoduler guatr (TMNG) ve toksik adenom (TA) tanılı tirotoksikoz hastalarının tedavi öncesi ve sonrası hemogram parametrelerinde ortaya çıkan değişiklikleri ve bu hastalıkların ayırıcı tanısında bu parametrelerin kullanımının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2010-2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran tirotoksikoz tanısıyla takip edilen 201 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmada öncelikle hastaların demografik özellikleri, laboratuvar ve klinik bulguları, başlanan tedaviler kaydedilmiştir. Tirotoksikozu oluşturan hastalıklar subakut tiroidit, Graves hastalığı, TMNG, toksik adenom şeklinde dört gruba ayrılmıştır. Bu dört grup arasında tedaviyle hemogram parametreleri üzerindeki değişim 3 aşamada incelenmiştir.

Bulgular: Çalışma %65,2'si (131) kadın, %34,8'i (70) erkek olmak üzere ortalama tanı yaşı 47,7 olan 201 hasta ile yapılmıştır. En sık görülen hastalık Graves hastalığı olup 79 (%39,3) hastada izlendi. En sık tariflenen semptom çarpıntı yakınmasıydı ve 85 hastada saptandı. Tüm tirotoksikoz hastaları tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde ortalama nötrofil-lenfosit oranı (NLO), monosit-lenfosit oranı (MLO), trombosit-lenfosit oranı (PLO) oranlarında tedaviyle anlamlı azalma izlenmiştir. Tüm hasta gruplarında tedavi öncesi ve sonrasında ortalama trombosit hacmi (MPV) değeri ile anlamlı ilişkinin olmadığı bulunmuştur. Subakut tiroidit hastaları tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildiğinde ortalama NLO, MLO, PLO değerleri ve T4/T3 oranında anlamlı azalma izlenmiştir. Graves hastalarında tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerde ortalama MLO, PLO değerleri ve T4/T3 oranında anlamlı azalma izlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda bulgular çoğunlukla literatürle benzer bulunmuştur. Fakat literatürde tirotoksik hastalarda tedavi sonrası hemogram parametrelerinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamız ile hemogram parametrelerinin tirotoksikozun alt gruplarının tanısının desteklenmesinde ve tedavi yanıtını değerlendirmede kolay ulaşılabilir ve ucuz bir yöntem olması nedeniyle yardımcı parametre olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Graves hastalığı, hemogram parametreleri, subakut tirodit, tirotoksikoz



ABSTRACT

Evaluation of Hemogram Parameters Pre and Post Treatment in Thyrotoxic Patients

Objective: The objective of the study was to investigate and compare the changes in hemogram parameters pre and post treatment in patients with thyrotoxicosis diagnosed with subacute thyroiditis (SAT), Graves disease (GD), toxic multinodular goiter (TMNG) and toxic adenoma (TA) and the use of these parameters in the differential diagnosis of these diseases.

Materials and Methods: Study conducted a qualitative analysis of patients with thyrotoxicosis. The data of 201 patients who were followed up with the diagnosis of thyrotoxicosis in the Endocrinology and Metabolic Diseases outpatient clinic of Karadeniz Technical University between 2010 and 2020 were retrospectively analyzed. A ten-year longitudinal study was conducted in patients with thyrotoxicosis. In the study, the demographic characteristics of the patients, their laboratory and clinical findings, and the on going treatments were recorded. The diseases that cause thyrotoxicosis are divided into four groups as subacute thyroiditis, Graves disease, TMNG, and toxic adenoma. The changes in hemogram parameters with treatment between these four groups were examined in three stages.

Findings: This study was conducted with 201 patients with a mean age of 47.7, 65.2% (131) female and 34.8% (70) male. The most common disease was Graves disease, which was observed in 79 (39.3%) patients. The most frequently described symptom was palpitation and it was detected in 85 patients. After all thyrotoxicosis patients were evaluated pre and post treatment, a drastically decrease was observed in the mean neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-lymphocyte ratio (MLR), and platelet-lymphocyte ratio (PLR) ratio with treatment. Also subacute thyroiditis patients were evaluated pre and post treatment, a significant decrease was observed in the mean NLR, MLR, PLR values and T4/T3 ratio. On the other hand, the mean platelet volume (MPV) values were evaluated pre and post treatment, in all

patient groups, no significant correlation was found. Besides in Graves patients, a significant decrease was observed in the mean MLR, PLR values and T4/T3 ratio in the pre- and post-treatment evaluations.

Results: In our study, the findings were mostly similar to the literature. However, there is no study in literature evaluating post-treatment hemogram parameters in thyrotoxic patients. Therefore, our study has shown that hemogram parameters can be used as an auxiliary parameter to support the diagnosis of subgroups of thyrotoxicosis and to evaluate treatment response, as it is an easily accessible and inexpensive method.

Keywords: Graves disease, hemogram parameters, subacute thyroiditis, thyrotoxicosis,

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Bezi Anatomisi	3
2.2. Tiroid Bezi Histolojisi	4
2.3. Tiroid Bezi Embriyolojisi.....	5
2.4. Tiroid Bezi Fizyolojisi.....	6
2.5. Tiroid Bezi Hastalıklarında Laboratuvar.....	7
2.6. Tiroid Bezi Görüntüleme Yöntemleri	11
2.6. Tiroid Bezi Patolojileri	13
2.8. Tirotoksikozun Hemogram Parametrelerine Etkileri	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
7. KAYNAKÇA.....	47

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AAA	Ailevi Akdeniz Ateşi
AS	Ankilozan Spondilit
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CM	Santimetre
CRP	C- Reaktif Protein
DIT	Diiyodotirozin
DL	Desilitre
EKG	Elektrokardiyogram
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FL	Femtolitre
FSH	Foliküler Uyarıcı Hormon
G	Gram
GH	Graves Hastalığı
HCG	İnsan Koryonik Gonadotropin
İİAS	İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi
L	Litre
LH	Lüteinizan Hormon
MG	Miligram
MIT	Monoiyodotirozin
ML	Mililitre
MLO	Monosit-Lenfosit Oranı
MM	Milimetre
MPV	Ortalama Trombosit Hacmi
MR	Manyetik Rezonans
NG	Nanogram
NLO	Nötrofil-Lenfosit Oranı
NSAİİ	Nonstreoid Antiinflamatuvar İlaç
PLO	Platelet-Lenfosit Oranı

RAİ	Radyoaktif İyot
SAT	Subakut Tiroidit
sT3	Serbest Triiyodotironin
sT4	Serbest Tiroksin
TA	Toksik Adenom
TG	Tiroglobulin
TGAb	Tiroglobulin Antikoru
TMNG	Toksik Multinoduler Guatr
TPOAb	Tiroid Peroksidaz Antikoru
TRAb	Tiroid Stimülan Hormon Reseptörü Antikoru
TSH	Tiroid Stimülan Hormon
TSHR	Tiroid Stimülan Hormon Reseptörü
TSI	Tiroid Stimülan Immunglobulin
TIRADS	Tiroid Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi
T3	Triiyodotironin
T4	Tiroksin
USG	Ultrasonografi
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
µL	Mikrolitre
mIU/L	Milli-international Units per Litre

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tiroid Bezi Hastalıklarında Laboratuvar Testleri	8
Tablo 2. TIRADS Sınıflaması	12
Tablo 3. Çalışmada Kullanılan Parametreler ve Normal Değer Aralıkları	22
Tablo 4. Olguların Yaşa Göre Dağılımı	24
Tablo 5. Tirotoksikozlu Hastalarda Tanı Anındaki Semptomların Sıklığı.....	25
Tablo 6. Tirotoksikoz Olgularının Hastalıklara Göre Dağılımı	25
Tablo 7. Tirotoksikoz Hastalarında Verilen Tedavilerin Dağılımı	27
Tablo 8. Tirotoksikoz Hastalarında Beta Bloker Kullanımı.....	27
Tablo 9. Tirotoksikoz Hastalarında EKG Bulguları.....	27
Tablo 10. Tirotoksikoz Hastalarında Ultrason ve Sintigrafi Bulguları	28
Tablo 11. Tüm Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemogram Parametreleri	29
Tablo 12. Subakut Tiroidit Hastalarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemogram Parametreleri	30
Tablo 13. Graves Hastalarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemogram Parametreleri	32
Tablo 14. TMNG Hastalarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemogram Parametreleri	33
Tablo 15. Subakut Tiroidit Hastalarında Tedavilerin Hemogram Parametrelerine Etkisi	34
Tablo 16. Graves Hastalarında Tedavilerin Hemogram Parametrelerine Etkisi	34
Tablo 17. TMNG Hastalarında Tedavilerin Hemogram Parametrelerine Etkisi.....	35
Tablo 18. Hastalık Gruplarında Tiroid Volümünün Hemogram Parametrelerine Etkisi	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid Bezi Anatomisi	3
Şekil 2. Boynun Aksiyel Kesit Görüntüsü	4
Şekil 3. Tiroid Bezi Histolojisi	4
Şekil 4. Tiroid Bezi Embriyolojisi	5
Şekil 5. Graves Hastalığının Sintigrafi Görüntüsü	15
Şekil 6. Graves Hastalığı Ultrason Bulguları.....	15
Şekil 7. Subakut Tiroidit Ultrason Görüntüsü	17
Şekil 8. Toksik Adenom Sintigrafi Görüntüsü	18
Şekil 9. TMNG Sintigrafi Görüntüsü	19
Şekil 10. Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	24
Şekil 11. Hastalıkların Ortalama Yaşlarına Göre Dağılımı	26

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tirotoksikoz, dokuların, tiroid hormonlarının aşırı miktarlarına maruz kalmasından kaynaklanan klinik bir sendromdur. Tirotoksikozun bir alt kümesi olan hipertiroidizm, özellikle tiroid bezi tarafından aşırı tiroid hormonu sentezi ve salgılanmasıdır (1).

Tirotoksikozun ana nedenleri Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr (TMNG), toksik adenom (TA) ve tiroiditlerdir (2).

Graves hastalığı, tiroid hücrelerindeki tirotropin reseptörüne bağlanan ve onu aktive eden, tiroid hormonlarının sentezini ve salınımını indükleyen tiroid uyarıcı antikorların neden olduğu otoimmün bir hastalıktır (3).

Subakut tiroidit (SAT), boyun ağrısı, genel semptomlar (ateş, halsizlik, çarpıntı) ve tiroid disfonksiyonu ile karakterize, kendi kendini sınırlayan inflamatuvar bir tiroid hastalığıdır (4).

TA, hipertiroidizme neden olan otonom olarak işleyen ve kapsüllü tiroid nodülü olarak ortaya çıkan iyi huylu bir neoplazmdır (5).

TMNG, birden fazla otonom fonksiyone tiroid nodülünün varlığı ile karakterize hipertiroidiye yol açan bir hastalıktır (6).

Tirotoksikoz tedavisi altta yatan nedene bağlıdır. Tedavi stratejileri arasında antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot, tiroid cerrahisi ve semptom kontrolü için ilaçlar yer alır (7).

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), monosit-lenfosit oranı (MLO) ve trombosit-lenfosit oranı (PLO) son zamanlarda birçok inflamatuvar, kardiyovasküler ve malign hastalıkta yeni inflamatuvar belirteçler olarak araştırılmıştır. Ortalama trombosit hacmi (MPV), dolaşımdaki ortalama trombosit hacmidir ve inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinen trombosit aktivasyon belirtecidir (8).

Literatür tarandığında Graves ve subakut tiroidit hastalıkları ile hemogram parametreleri arasındaki ilişki çok sayıda çok sayıda çalışmada değerlendirilmiştir.

Fakat diğ er tirotoksikoz nedenlerinde toksik dönem ve tedaviyle ötiroidi sağlandıktan sonra bu parametrelerin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada tüm tirotoksikozlu hastaların tedavi öncesi ve sonrası hemogram parametrelerinde [nötrofil-lenfosit oranı (NLO), monosit-lenfosit oranı (MLO), trombosit-lenfosit oranı (PLO), ortalama trombosit hacmi (MPV)] ortaya çıkan değişiklikleri ve bu hastalıkların tanı, tedavi takibi ve ayırıcı tanısında bu parametrelerin kullanımının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

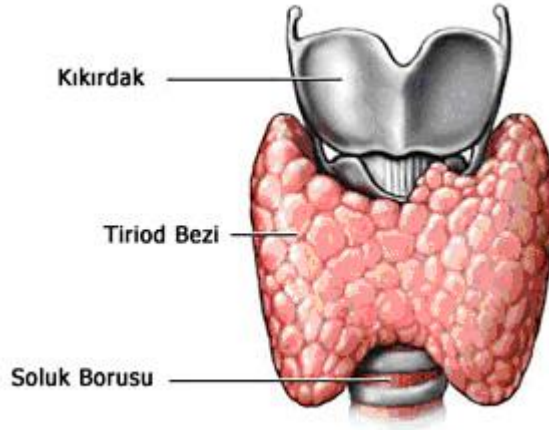


2. GENEL BİLGİLER

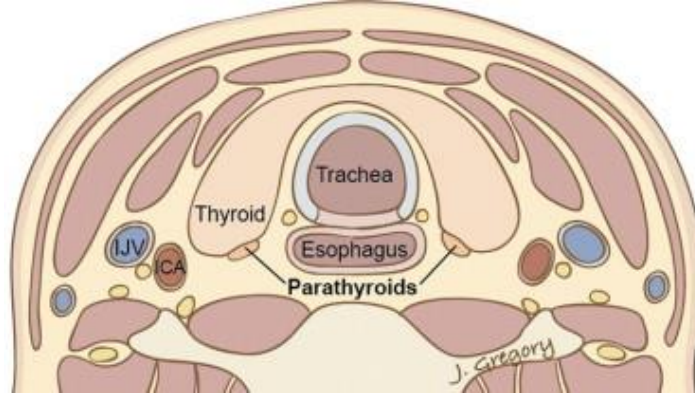
2.1. Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi adını kalkana benzerliğinden alır (9). İyot eksikliği olmayan sağlıklı yetişkinlerde normal bir tiroid bezi yaklaşık 4-4,8 x 1-1,8 x 0,8-1,6 cm boyutundadır, ortalama sonografik hacmi 7-10 ml ve ağırlığı 10-20 gram arasındadır (10). Tiroid bezi esas olarak larinks ve trakeanın anterolateralinde sağ ve sol loblardan oluşur. İnce bir istmus, genellikle ikinci ve üçüncü trakeal halkaların önünde olmak üzere trakea üzerindeki lobları birbirine bağlar (11). Bireylerin yaklaşık %40'ında hyoid kemiğe doğru uzanan istmustan kaynaklanan piramidal lob bulunur (12).

Tiroid bezinin beslenmesi üst ve alt tiroid arterlerinden olur. Üçüncü bir damar olan tiroidea ima arter, bazı durumlarda alt tiroid arterinin yerini alabilir ve bezi besleyen ana arterlerden biri haline gelebilir. Tiroid bezinin lenfatik drenajla paralel olan venöz drenajı üst, orta ve alt tiroid damarları tarafından desteklenir (13).



Şekil 1. Tiroid Bezi Anatomisi

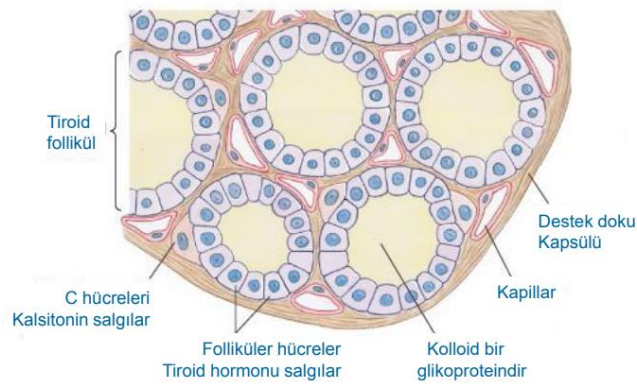


Şekil 2. Boynun Aksiyel Kesit Görüntüsü

Şekil 2’de visseral boşluk içinde tiroid bezinin anatomik konumu görülmektedir. Bez, trakea ve prevertebral boşluğun önünde bulunur. Üst paratiroid bezleri, tiroid bezi üst lobunun dorsal tarafında bulunur. Karotis arterler ve juguler damarlar visseral boşluğa lateral olarak yerleştirilmiştir (13).

2.2. Tiroid Bezi Histolojisi

Tiroid bezi foliküler ve parafoliküler (C hücreleri) hücreler ile bağ dokusundan oluşur. Foliküler hücreler tiroid hormonu üretirken C hücreleri kalsitonin üretir. Tiroid bezi folikülleri (tirositler), lümeninde glikoprotein yapıda kolloid bulunan foliküler hücrelerden oluşur. Tiroid hormonlarının sentezi foliküllerde yapılır ve folikülün lümeninde depolanır (14).



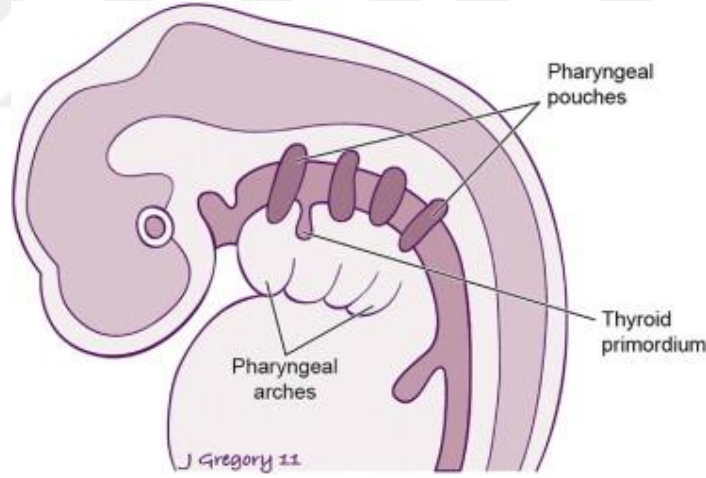
Şekil 3. Tiroid Bezi Histolojisi

2.3. Tiroid Bezi Embriyolojisi

Tiroid bezi, insan embriyosunda gelişen ilk endokrin bezdir (15). Tiroid bezinin gelişimi gebeliğin üçüncü haftasında başlar ve on birinci haftada biter (13).

Tiroid, birinci ve ikinci faringeal arklar arasında, primordial farinks tabanındaki medyan endodermal kalınlaşmadan gelişir. Kalınlaşma hızla tiroid primordiumu olarak adlandırılan küçük dış torba oluşumuna yol açar. Tiroid primordium başlangıçta içi boştur, ancak hızla katılaşır ve sağ ve sol loblara bölünür. Gelişen tiroid bezi boyuna iner. Tiroid bezi dar bir tüp (yani tiroglossal kanal) ile dile kısa süreli olarak bağlıdır. Yedinci haftada kesin şeklini alır ve boyundaki son yerine ulaşır (16).

Kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücreleri, dördüncü faringeal kesenin nöral krest hücrelerinden ultimobranşiyal cisimler içinde ortaya çıkar. Gebeliğin beşinci haftasında medial tiroid dokusuna kaynaşırlar. Bu hücreler bu nedenle lateral lobların orta ila üst üçte birlik kısmı içinde derin bir bölge ile sınırlıdır (17).



Şekil 4. Tiroid Bezi Embriyolojisi

Gelişim sırasında piramidal lobu oluşturmak için distalde az miktarda kalıntı doku kalabilir. Postmortem bir çalışmada bu lobun insidansı %55 olarak bulunmuştur. Piramidal lob, sağ veya sol lobdan, istmustan ve istmusun olmadığı tek bir lobdan dallanabilir. Piramidal lob en sık Graves hastalığında tanımlanır (18).

Embriyolojik gelişim sırasında tiroid bezinin anormal inişi meydana gelebilir ve ektopik tiroid dokusu dil kökünden diyaframaya kadar herhangi bir yerde

bulunabilir. Bu ektopik doku neoplastik hastalık ile karıştırılabileceğinden tanınması önemlidir (18).

2.4. Tiroid Bezi Fizyolojisi

Tiroid bezi hormonları, organ gelişiminde ve tüm omurgalılarda vücut büyümesi ve enerji harcanması gibi temel fizyolojik mekanizmaların homeostatik kontrolünde çok yönlü roller oynar (19).

İyot, tiroid hormonlarının sentezi ve işlevi için gerekli temel bir bileşendir ve eksikliği, dünyada önlenebilir beyin hasarının en yaygın nedeni olarak kabul edilir. Vejetaryenler gibi bazı alt popülasyonlar, iyot alımının yeterli kabul edildiği ülkelerde bile yeterli iyot düzeylerine ulaşamayabilir. Diyet içerisindeki iyotun azalmasının bir diğer nedeni, hipertansiyonu önlemek için yapılan diyetteki tuz alımının kısıtlanmasıdır (20). İyot alımının optimizasyonu, tiroid hastalıklarının prevalansını azaltmak için kritik öneme sahiptir. Bazı çalışmalar, iyot eksikliğinin hem hipotiroidizm hem de guatr için önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (21).

Tiroid bezi, her biri çok sayıda folikülden oluşan lobüller içerir. Bu foliküllerde tiroglobulin kolloid içinde depolanır ve foliküler hücreler hormon salgılar. Parafoliküler hücreler bezin stroması boyunca dağılır ve tirokalsitonin salgılar. Triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) tiroid bezi içinde sentezlenir ve hipotaloma-hipofizer aks uyarısına yanıt olarak salınır (22).

Tiroid içindeki hormonların sentezi, düzenlenmiş, sistematik bir süreçtir. İlk adım, iyodürün dolaşımdaki plazmadan aktif taşıma yoluyla tiroid bezine yakalanmasını içerir, burada foliküler hücrelerde yoğunlaşır ve tiroid peroksidaz tarafından kimyasal olarak aktif formuna oksitlenir. Bu süreçte, tiroglobulin molekülleri üzerindeki tirozin kalıntıları, monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşturmak üzere iyotlanır. MIT ve DIT'nin birleşmesi T3'ü ve iki DIT molekülünün birleşmesi T4'ü oluşturur. T3 ve T4, tiroglobulinden salınır. Serbest ve bağlı formlar dolaşıma salgılanır. Aynı zamanda, tiroid bezinde MIT ve DIT'in deiyodinasyonunda gerçekleşir (22).

Dolaşımda, tiroid hormonları taşıyıcı proteinler ile taşınır. T4 bağlayıcı globulin, T3 ve T4'ün yaklaşık %70'ini taşır, T4 bağlayıcı preglobulin, T3'ün yaklaşık %5'ini ve T4'ün %25'ini taşır ve albümin kalan hormonları taşır. T4 tamamen tiroid bezi içinde sentezlenirken, T3'ün %80'i karaciğer ve kasta T4'ün periferik dönüşümü ile sentezlenir (23).

Bilgisayarlı tomografi (BT) çalışmalarında sıklıkla kullanılan iyotlu kontrast maddeler de dahil olmak üzere çeşitli ilaçlar iyodun intratiroidal taşınmasını veya organifikasyonunu geçici olarak engelleyebilir (22).

2.5. Tiroid Bezi Hastalıklarında Laboratuvar

Tiroid hastalıklarında doğru laboratuvar testlerinin istenmesi teşhisi kolaylaştırır ve uygun tedaviyi başlamaya yardımcı olur. Bu testlerin klinik kullanımları Tablo 1'de özetlenmiştir (24).

Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH): Bir dimerik glikoprotein olan TSH, insan koryonik gonadotropin (hCG), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) ile ortak bir alfa zinciri (92 amino asit) ve benzersiz bir beta alt birimi (118 amino asit) içerir (25).

Serum TSH, tiroid fonksiyon bozukluğu için birincil tarama testi olmaya devam etmektedir. TSH ön hipofiz bezi tarafından salgılanan bir glikoproteindir ve serum serbest tiroid hormonlarından (T4 ve T3) gelen negatif geri besleme ile düzenlenir. TSH, öğleden sonra geç saatlerde en düşük değerlerde iken gece yarısı ile sabah 4 arasında en yüksek değerlere ulaşarak günlük değişim gösterir. Bu nedenle, normal aralıktaki %50'ye varan serum değişiklikleri her zaman tiroid bezindeki bir değişikliği yansıtmaz. Bazı ilaçlar, çeşitli mekanizmalarla serum TSH ölçümünü etkileyebilir (24).

Serum TSH'deki varyasyonlar gebelikte fizyolojik olarak ortaya çıkabilir. İlk trimesterde, insan koryonik gonadotropinin tiroid üzerindeki uyarıcı etkileri nedeniyle serum TSH genellikle düşer, ancak nadiren 0.1 mU/L'nin altına düşer. Serum TSH daha sonra ikinci trimesterde normale döner. Gebelikte her farklı

laboratuvar tarafından belirlenen, trimestere özel serum TSH aralıkları kullanılmalıdır (24).

Tablo 1. Tiroid Bezi Hastalıklarında Laboratuvar Testleri

Biyokimyasal Test	Klinik Kullanımları
TSH	Tiroid disfonksiyonu için birincil tarama testi Primer hipotiroidili hastalarda tiroid hormon replasman tedavisinin değerlendirilmesi Foliküler hücre kaynaklı tiroid kanserli hastalarda baskılayıcı tedavinin değerlendirilmesi
T4	TSH ile birlikte tiroid fonksiyon bozukluğunun saptanması Sekonder hipotiroidili hastalarda tiroid hormon replasman tedavisinin değerlendirilmesi Gebelikte tiroid fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesi
T3	Hipertiroidizm tespiti Hipotiroidizmin tedavisinde faydası yok Tiroid dışı hastalıkların teşhisinde faydalı olabilir
TİROID OTOANTİKORLARI	Otoimmün tiroid hastalığında pozitif TPOAb – Subklinik hipotiroidili hastaların ve tekrarlayan düşükleri olan kadınların değerlendirilmesi TRAb – Graves hastalığının teşhisi

	TSI – Graves hastalığının teşhisi
TİROGLOBULİN	Diferansiye tiroid kanseri tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi ve rezidüel veya tekrarlayan hastalık için izleme Tirotoksikoz ayırıcı tanısı
KALSİTONİN	Medüller tiroid kanserini teşhis etmek ve nüks, ilerleme ve tedaviye yanıtı izlemek

TPOAb: Tiroidperoksidaz antikorları, **TRAb:** Tiroid Uyarıcı Hormon Reseptörüne yönelik antikorlar, **T3:** Triiyodotironin, **T4:** Tiroksin, **TSH:** Tiroid Uyarıcı Hormon, **TSI:** Tiroid Uyarıcı Immunglobulin

Tiroid Otoantikorları: Tiroid otoantikorları, Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı gibi otoimmün tiroid bozuklukları olan hastaların çoğunda bulunan çeşitli tiroid antijenlerine karşı dolaşımdaki antikorlardır (24).

Tiroid otoantikorlarının prevalansı popülasyonlar arasında değişir ve kalıtım, çevre gibi birçok faktörden etkilenir. İyotlu beslenme, yaş, cinsiyet ve sigara içme alışkanlıkları gibi çevresel faktörler tiroid fonksiyonunu, tiroid otoantikorlarını ve tiroid yapısını etkileyebilir (26).

Yaygın olarak kullanılan tiroid otoantikorları; tiroid peroksidaz antikorları (TPOAb), Tg antikorları (TgAb) ve TSH reseptörüne yönelik antikorlar (TRAb)'dır.

Tiroid Peroksidaz ve Tiroglobuline Karşı Otoantikorlar: Hem TPO hem de Tg otoantikorları, poliklonal antikorlardır ve tiroid hasarına sekonder bir yanıt nedeniyle ortaya çıktıkları ve hastalığın gelişimine ve kronikleşmesine katkıda bulunabilecekleri düşünülmektedir (24).

Hashimoto tiroiditi olan hastaların neredeyse %100'ünde yüksek TgAb ve TPOAb vardır, ancak TPOAb daha yüksek afiniteye sahiptir ve daha yüksek konsantrasyonlarda ortaya çıkar. TgAb ve TPOAb, Graves hastalığı olan hastaların

%50 ila %90'ında saptanabilir. Bu antikorlar genel popülasyonda da sıklıkla görülür ve kadınlarda erkeklere göre 5 kat daha fazladır (24).

Subklinik hipotiroidizmi olan hastaları değerlendirirken TPOAb'nin ölçülmesi önerilmektedir, çünkü bunların varlığı tedavi kararını etkileyebilir. Pozitif ise, aşikar hipotiroidizme ilerleme, yılda %4,3 iken negatif olduğunda yılda %2,6 oranında gerçekleşir (24).

Tiroid Uyarıcı Hormon Reseptörüne Otoantikorlar: TRAb, TSH reseptörüne yönelik otoantikordur. Graves hastalığı olan hipertiroid hastalarda, bu otoantikorlar, hücre zarındaki spesifik reseptör bölgesine bağlanmak için TSH ile rekabet ettikleri için tiroid uyarıcı antikorlar (tiroid uyarıcı immünoglobulin) gibi davranırlar. Antitiroid ilaç tedavisini kesmeden önce TRAb düzeylerinin ölçülmesi önerilir çünkü bu, hangi hastaların ilaç tedavisinin kesilebileceğini tahmin etmeye yardımcı olur ve normal düzeyler daha büyük bir remisyon şansını gösterir. Renkli doppler ultrason görüntüleme ile tanımlanan yüksek tiroid kan akışı ile birlikte sürekli yüksek TRAb seviyeleri, daha yüksek nüks oranları ile ilişkilidir (24).

Tiroglobulin (TG): Tiroglobulin, tiroid foliküler hücreleri tarafından üretilen büyük, homodimerik bir glikoproteindir. T4 ve T3, tiroid foliküllerinin lümeninde Tg üzerinde sentezlenir. TgAb genel popülasyonun yaklaşık %10'unda ve diferansiye tiroid kanserli hastaların tahminen %25'inde mevcuttur. Tg öncelikle diferansiye tiroid kanseri tedavisinin etkinliğini değerlendirmek, rezidüel veya tekrarlayan hastalığı izlemek için bir tümör belirteci olarak kullanılır. Hipertiroidizm veya tiroid bezinde inflamatuvar veya fiziksel yaralanma olan hastalarda da Tg seviyeleri artabilir (27).

Kalsitonin: Kalsitonin, 32 amino asitten oluşan tek zincirli bir polipeptit hormondur. Serum kalsiyum konsantrasyonundaki artışa yanıt olarak tiroid bezinin parafoliküler veya C hücreleri tarafından salgılanır (28). Kalsitonin medüller tiroid kanseri için hem total tiroidektomi öncesi hem de sonrasında en spesifik ve duyarlı serum belirtecidir. Bazal serum kalsitonin tümör yükü ile iyi korelasyon gösterir ve aynı zamanda tümör farklılaşmasını da yansıtır. Rezidüel hastalığın varlığını saptamak için, ilk ameliyattan 3 ila 6 ay sonra kalsitonin seviyesi kontrol edilmelidir.

Kalsitonine ek olarak, karsinoembriyonik antijen (CEA), kalıcı veya tekrarlayan medüller tiroid kanserini saptamak için başka bir tümör belirteci olarak kullanılabilir, çünkü neoplastik C hücreleri de CEA üretmektedir (24).

2.6. Tiroid Bezi Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri tiroid bezinin değerlendirilmesinde yararlıdır. Nükleer sintigrafi, tiroid bezi hakkında fonksiyonel bilgileri ortaya çıkarırken, ultrason (USG), manyetik rezonans (MR) ve BT görüntüleme dahil olmak üzere kesitsel görüntüleme, tiroid bezinin yanı sıra boyundaki ilgili yapılar hakkında, mediastinal lenfadenopati veya tiroid hastalığının komşu yumuşak dokulara veya mediastene yayılması dahil olmak üzere önemli ek anatomik bilgiler sağlar (29).

Ultrasonografi, tiroid hastalığının değerlendirilmesinde birincil görüntüleme yöntemidir. Diğer görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında USG en yüksek çözünürlüğü sağlar ve bu nedenle tiroid anormalliklerini en iyi şekilde saptayabilir. Ultrason ayrıca tiroid içindeki nodüler hastalığın ince iğne aspirasyonuna kılavuzluk etmek için veya tiroid kanseri durumunda şüpheli servikal lenf nodlarının aspirasyonuna kılavuzluk etmek için kullanılabilir (30).

Tiroid nodüllerinin incelenmesinde altın standart, ince iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS)'dir. İİAS'lerinin önemli bir oranı (yaklaşık %25'i) belirsizdir ve kesin tanı için cerrahi gereklidir. Tiroid ultrasonu, tiroid nodüllerinin malignite olasılığı hakkında bilgi sağlayabilir. Tiroid görüntüleme raporlama ve veri sistemi (TI-RADS), objektif bir risk sınıflandırma aracı sağlamak için geliştirilmiştir (Tablo 2) (30).

Tablo 2. TIRADS Sınıflaması

	SONOGRAFİK PATERN	USG ÖZELLİKLERİ
EU-TIRADS 1	NORMAL	NODÜL YOK
EU-TIRADS 2	BENİGN	SAF KİST TAMAMEN SÜNGERİMSİ NODÜL
EU-TIRADS 3	DÜŞÜK RİSK	OVAL, DÜZGÜN SINIRLI İZOEOİK/HİPEREOİK YÜKSEK RİSK ÖZELLİĞİ YOK
EU-TIRADS 4	ORTA RİSK	OVAL, DÜZGÜN SINIRLI, HİPOEOİK YÜKSEK RİSK ÖZELLİĞİ YOK
EU-TIRADS 5	YÜKSEK RİSK	EN AZ AŞAĞIDAKİLERDEN BİRİSİ: -OVAL OLMAYAN ŞEKİL -DÜZENSİZ SINIRLAR -MİKROKALSİFİKASYONLAR -BELİRGİN HİPOEKOJENİTE (VE SOLİD)

Nükleer sintigrafi, tiroid bezinin fonksiyonelliğini gösteren en iyi yöntemdir, çünkü bezi görüntülemek için kullanılan radyonüklidler bunu tiroid bezinde hormon sentezinin bir adımını kullanarak yapar. Sintigrafinin birincil rolü, anormal tiroid fonksiyonu olan hastaların değerlendirilmesidir (29). Sintigrafi, tirotoksikozun nedeninin Graves hastalığı mı, toksik TMNG, toksik adenom ya da trioidit mi olduğu hakkında fikir verir.

Tiroid bezinin sintigrafik değerlendirilmesi teknesyum (Tc-99m) perteknetat veya iyot 123 (I-123) alımı ve dağılımı kullanılarak elde edilir (31).

BT ve MR görüntüleme, özellikle ileri tiroid karsinomlarının değerlendirilmesinde ve ayrıca tiroidektomi sonrası nükseden tiroid kanserinin değerlendirilmesinde önemli bilgiler sağlar. Özellikle ultrasonla değerlendirilemeyen

lenf nodu metastazlarının tespitinde kritik bir rol oynayabilirler ve tiroid hastalığının boyundaki komşu dokulara yayılmasının değerlendirilmesinde yardımcı olurlar (29).

2.6. Tiroid Bezi Patolojileri

Toplumda en sık görülen tiroid hastalığı basit (diffüz) guatrdir. Zamanla nodüler hale gelen diffüz guatr normal hormonal üretimini yıllarca sürdürebilir (32).

Tiroidin fonksiyonel davranışı çoğu tiroid hastalığında tanı ve tedavinin temelini oluşturur. Normal, aşırı veya azalmış tiroid hormon düzeylerini yansıtan klinik durumlar olan ötiroidizm, hipertiroidizm ve hipotiroidizm olarak sınıflandırılır (33).

Hormon düzeylerindeki değişiklik, tiroid bezinin primer hormon sentezindeki defektinden mi, tiroid hormonlarının salınımı veya yıkımından mı, iyatrojenik nedenlerden mi ya da hedef doku anormalliklerinden kaynaklanan değişiklikleri mi yansıttığını ayırt etmek gerekir.

Hipotiroidizm hemen hemen her zaman tiroid hormon üretiminin eksikliğinden ve yetersiz replasman tedavisinden kaynaklanır (32).

Konjenital hipotiroidizm yaklaşık 3500-4000 doğumda bir yenidoğanı etkiler ve mental retardasyonun en önemli tedavi edilebilir nedenidir. Dünya nüfusunun neredeyse üçte biri iyot eksikliği olan bölgelerde yaşıyor. Günlük iyot alımının <50 µg olduğu bölgelerde guatr genellikle endemiktir ve günlük alım <25 µg altına düştüğünde konjenital hipotiroidi görülür (16).

Hashimoto tiroiditi, tiroid bezinin en sık görülen organa özgü otoimmün hastalıklarından biridir ve yaygın lenfositik infiltrasyon ile karakterizedir. Tanı, antitiroid peroksidaz ve antitiroglobulin antikorları dahil olmak üzere antitiroid antikorların saptanmasıyla konur. USG’de, yaygın olarak heterojen, kaba parankimin yanı sıra psödonodüler görünüme sahiptir ve fibröz bantlardan oluşmuş kaba septasyonlar olabilir (16).

Tiroidin maligniteleri papiller, foliküler, medüller ve anaplastik karsinomları içerir ve papiller karsinom en yaygın olanıdır (%80). Tiroid kanseri vakalarının %5-10'u ailesel ve otozomal dominant özellik gösterir; %17'si foliküler karsinom ve %2-3'ü medüller karsinomdur ve sıklıkla multipl endokrin neoplazi sendromu olan

hastalarda teşhis edilir. Papiller tiroid kanseri sıklıkla genetik değişikliklerle ilişkilidir. BRAF mutasyonu buna bir örnektir. RAS gen mutasyonlarının aktivasyonu, foliküler tiroid tümörlerinin başlatılmasında önemli bir rol oynar (16).

Tirotoksikoz, dokuların, tiroid hormonlarının aşırı miktarlarına maruz kalmasından kaynaklanan klinik bir sendromdur. Tiroid hormonu hemen hemen her doku ve organ sistemini etkiler. Doku termojenezini ve bazal metabolizma hızını arttırır (1).

Tedavi edilmeyen veya kısmen tedavi edilen tirotoksikoz, kilo kaybı, osteoporoz, atriyal fibrilasyon, embolik olaylar, kas zayıflığı, titreme, nöropsikiyatrik semptomlar ve nadiren kardiyovasküler kollaps ve ölümle ilişkilidir. Tiroid hormonu seviyeleri ile klinik belirti ve semptomlar arasında sadece orta düzeyde bir ilişki vardır. Artmış adrenerjik stimülasyondan kaynaklanan semptom ve bulgular taşikardi ve anksiyeteyi içerir ve genç hastalarda ve daha büyük guatrı olan hastalarda semptomlar daha belirgin olabilir (34).

Tirotoksikozun ana nedenleri Graves hastalığı, TMNG, toksik adenom ve tiroiditlerdir (7).

Graves Hastalığı (GH): Graves hastalığı hipertiroidi ve tirotoksikozun en sık nedenidir. Jod-Basedow hastalığı olarak da bilinir (35). Graves hastalığının genel popülasyonda prevalansı %1 ila %2 olup kadın erkek oranı 5:1 'dir (36).

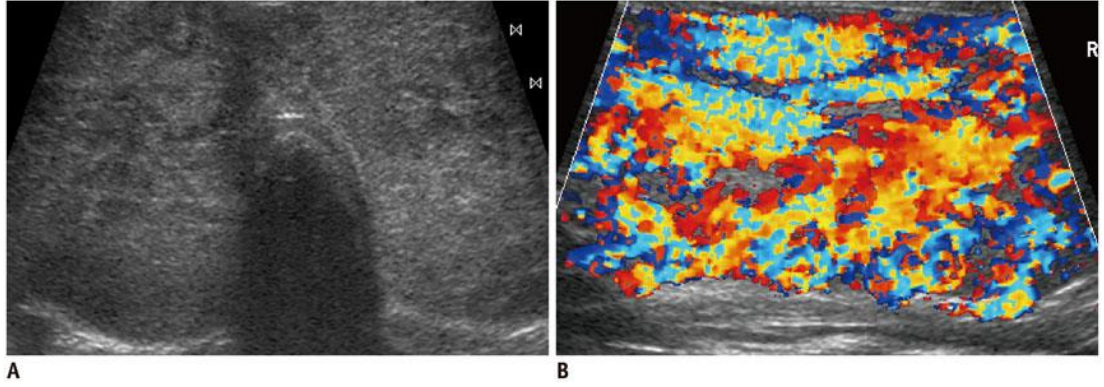
Graves hastalığı, tipik olarak tiroid hormon reseptörüne (TSHR) bağlanan ve onu uyaran dolaşımdaki otoantikorların varlığı ile karakterize edilen, hipertiroidizm ve guatr ile sonuçlanan, otoimmün bir bozukluktur (37).

GH'nın kesin etiyolojisi genel olarak hala bilinmemektedir. Tiroid foliküler hücrelerinde tiotropin (TSH) reseptörü üzerinde agonist olarak görev yapan uyarıcı antikorların neden olduğu otoimmün bir durumdur. Her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen en sık 40-60 yaş arası kadınlarda teşhis edilir (38).



Şekil 5. Graves Hastalığının Sintigrafi Görüntüsü

Graves hastalığı tedavisinde antitiroid ilaçlar, RAİ ve cerrahi seçenekleri mevcuttur. Hangi yöntemin en uygun olduğu her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Kesin tedavi tiroidektomi veya radyoaktif iyot tedavisidir. Ülkemizde primer tedavi yaklaşımı öncelikli olarak antitiroid ilaç kullanımındır. Ayrıca antitiroid ilaçlar cerrahi veya radyoaktif iyot tedavisine hazırlık aşamasında ötiroidiyi sağlamak için kullanılır. (37). Radyoiyot tedavisinin olası komplikasyonları arasında Graves oftalmopatisinin kötüleşmesi ve radyasyon tiroiditi gelişimi yer alır (38).



Şekil 6. Graves Hastalığı Ultrason Bulguları

A. USG’de tiroid bezinin belirgin bir şekilde büyüdüğünü ve parankimde heterojenitenin olduğunu gösteriyor.

B. Renkli Doppler görüntüsü hipervaskülerite paternini gösteriyor.

Subakut Tiroidit (SAT): Subakut tiroidit, tüm tiroid hastalıklarının %0,5-3’ünü oluşturur ve kadınlarda 3-6 kat daha sık görülür. Hastalığın zirvesi, yaşamın 2. ve 5. dekatları arasındadır. Çocuklar ve yaşlı hastalar nadiren etkilenir (39).

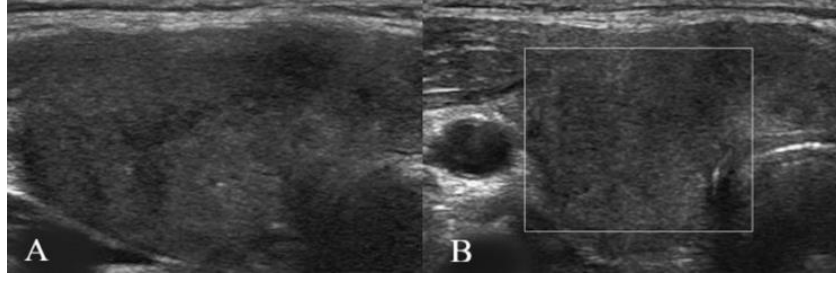
Granüloamatöz, dev hücreli veya de Quervain tiroiditi olarak da adlandırılan SAT, genellikle viral bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben tiroid bezinin kendi kendini sınırlayan inflamatuvar bir bozukluğudur (40). Etkilenenlerin %50'sinde influenza, adeno, coxackie, kabakulak ve ekovirüslere karşı yüksek titre antikor tespit edilmiştir (39).

Klinik olarak, hastalar tipik olarak çeneye veya kulağa yayılan ve yutma ile şiddetlenen sürekli ön boyun ağrısı ile başvururlar. Hastalarda genellikle düşük dereceli ateş ve halsizlikten oluşan bir prodromal faz ile önceden bir üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır. Tiroid bezi palpasyonla hassastır ve boyutunda artış olabilir. Subakut tiroidit genellikle klinik olarak teşhis edilir ve biyokimyasal incelemelerle desteklenir (41).

Laboratuvar bulguları yüksek CRP ve ESR, baskılanmış TSH ve yüksek serbest tiroksin (sT4) düzeylerini içerir (42).

Klinik seyir 4 karakteristik faz içerir. 3 ila 6 hafta süren foliküler hasara bağlı önceden sentezlenmiş tiroid hormonlarının dolaşıma geçmesinin neden olduğu erken bir hipertiroid fazı vardır. Dolaşımdaki tiroid hormonları temizlendikten sonra tirotoksik semptomlar düzelterek 1-3 hafta süren asemptomatik ötiroid faz ile devam eder. Bu fazı, hastaların %30'unda önceden oluşturulmuş tiroid hormonunun tükenmesinden kaynaklanan ve birkaç ay sürebilen bir hipotiroid faz takip eder. Daha sonra, hastaların ötiroid durumlarına devam etmesiyle tipik olarak nihai bir iyileşme olur (41).

SAT tedavisinde hastalığın şiddetine göre NSAİİ veya steroid tedavisi kullanılmaktadır. SAT hastalarına fizik muayene, klinik bulgular ve laboratuvar tetkikleri ile tanı konulurken, ultrasonografi SAT'nin diğer ağrılı tiroid hastalıklarından ve Graves hastalığında klasik USG bulguları olan diffüz genişlemiş hipoekojenite ve diffüz artmış vaskülarizasyondan ayırt edilmesinde önemli rol oynar. Sınırları bulanık ve vaskülarizasyonu azalmış hipoekoik alanlar subakut tiroiditin tipik ultrasonografi bulgularını oluşturur, ancak bu bulguların yaygınlığı hastalığın şiddeti veya prognozu açısından belirsizdir (43).



Şekil 7. Subakut Tiroidit Ultrason Görüntüsü

A) Sağ lob medial-ventral kesiminde subkapsüler alana uzanan kötü sınırlı heterojen hipoekojen görünüm izlenmektedir.

B) Sağ loba ait RDUS incelemede azalmış vaskülarizasyon gösteriliyor.

Toksik Adenom (TA): Toksik adenom, normal tiroid dokusuyla çevrili ayrı bir soliter hiperfonksiyone ve kapsüllü tiroid nodülü olarak ortaya çıkan iyi huylu bir neoplazmdır, nadiren iki veya daha fazla adenom bir arada bulunur (44).

TA'lar kadınlarda ve 60 yaşından büyük hastalarda daha sıktır (45). Toksik adenomlar, iyot eksikliği olan bölgelerde, iyot yeterli olanlara kıyasla neredeyse iki kat daha sık görülür (46).

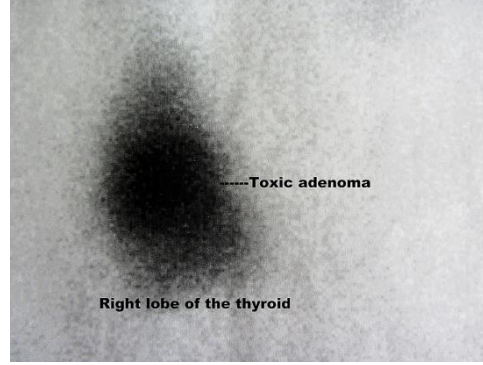
Toksik adenomlu hastalar tipik olarak tirotoksikoz semptom ve bulguları ile başvururlar. Yaygın semptomlar arasında yorgunluk, istemsiz kilo kaybı, sıcak intoleransı, terleme, çarpıntı, anksiyete ve sinirlilik yer alır. Hastadan toksik adenom öyküsü alınırken yakın zamanda ilaç, radyokontrast madde, ek takviyeler gibi tirotoksikozu tetikleyebilecek nedenlere dikkat edilmelidir (47).

Serum TSH ölçümü, tiroid bozukluklarının değerlendirilmesinde en iyi başlangıç testi olarak kabul edilir. Rutin laboratuvar testlerinin bulguları arasında yüksek serbest tiroid hormonları, yüksek serum kalsiyumu, yükselmiş alkalen fosfataz, yükselmiş ferritin seviyeleri, düşük kolesterol seviyeleri yer alır (47).

Tanı, sıcak bir alan ve ektranodüler tiroid dokusunun baskılandığını gösteren tiroid sintigrafisi ile doğrulanır (47).

Radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi gibi kesin tedavi genellikle gereklidir (48). Tedavi edilmezse tirotoksikoz, postmenopozal kadınlarda atriyal

fibrilasyon, kalp yetmezliği, büyük nodüllere bağlı trakeal kompresyon ve azalmış kemik mineral yoğunluğu risklerini artırır (47).



Şekil 8. Toksik Adenom Sintigrafi Görüntüsü

Toksik Multinodüler Guatr (TMNG): Toksik multinodüler guatr hipertiroidizme neden olan, otonom olarak işleyen çok sayıda nodül içerir (49). Batı dünyasında Graves hastalığından sonra ikinci en yaygın hipertiroidi nedenidir. TMNG'li hastaların çoğunda, tipik hipertiroidizm semptomları daha siliktir ve genellikle kardiyak bulgular ile başvururlar. Hipertiroidizmin fizik muayene bulguları Graves hastalığına göre daha belirsiz olabilir (50).

Biyokimyasal hipertiroidizmi olan hastalara nükleer tarama yapılmalıdır. TMNG'li hastalarda, tiroid sintigrafisinde radyoaktif iyot tutulumunun artmış ve azalmış olduğu alanlar mevcuttur (50).

Toksik multinodüler guatr en çok yaşlı hastalarda görülür. Spontan remisyon nadirdir. Tedavi edilmezse, komplikasyonlar arasında kardiyak disfonksiyon veya kemik kaybı gibi hipertiroidizm sekelleri veya büyük guatrların neden olduğu trakea kompresyonu yer alabilir (50).

Antitiroid ilaçla tedavi, hipertiroidizmin kalıcı bir remisyonuna izin vermez, ancak kesin tedaviden önce ötiroidizme ulaşmak için kullanımı endikedir. Kesin tedavi RAİ veya tiroidektomidir (51).



Şekil 9. TMNG Sintigrafi Görüntüsü

2.8. Tirotoksikozun Hemogram Parametrelerine Etkileri

Tiroid hormonları, kan hücrelerinin metabolizması ve çoğalması dahil olmak üzere hemen hemen her organ sisteminin işlevini etkiler. Çeşitli kan hücresi dizileri üzerinde tirotoksikozun neden olduğu etki, çoğunlukla klinik olarak kendini göstermez (52).

NLO, mutlak nötrofil sayısının, mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır, PLO, mutlak trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır ve MLO, mutlak monosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır.

NLO, MLO, PLO son zamanlarda birçok inflamatuvar, kardiyovasküler ve malign hastalıkta yeni inflamatuvar belirteçler olarak araştırılmıştır (8).

NLO ve PLO'nun sistemik inflamasyonu değerlendirmek için basit, ucuz ve kolayca ulaşılabilen öngörücüler olduğu düşünülmektedir. Çeşitli tümöral, kardiyak, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda kullanılmıştır. Bazı çalışmalarda, romatoid artrit, ailesel Akdeniz ateşi, ülseratif kolit, sedef hastalığı olan hastalarda NLO ve PLO daha yüksek bulunmuştur. MLO ayrıca malignitelerde, kalp ve inflamatuvar hastalıklarda bir belirteç olarak kullanılmıştır (8).

MPV, dolaşımdaki ortalama trombosit hacmidir ve inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinen trombosit aktivasyon belirtecidir. Trombositler ve lenfositlerin

hastalık süreçlerinde karşılıklı olarak düzenlendiği bilinmektedir. Trombositler, mikroçevrelerdeki değişikliklere aktif olarak tepki vererek proinflatuar ve protrombotik maddelerin salınımına yol açar. Bu işlemler trombositlerde konfigürasyon ve hacim değişikliklerine neden olur (8).

Graves hastalığına bağlı tirotoksikozda azalmış lökosit sayısı, rölatif ve mutlak nötropeni, rölatif lenfositoz saptanmıştır. Hematokritte belirgin bir değişiklik olmaksızın eritropoezde bir artış izlenmiş ve aynı zamanda, trombositlerde azalma tirotoksikoz ile ilişkilendirilmiştir (52).

Subakut tiroiditli hastalarda T4/T3 oranı ve nötrofil-lenfosit oranının artmış olduğu ve MPV düzeyinin de düşük olduğu söylenebilir. Özellikle azalmış MPV düzeyinin subakut tiroidit vakalarının diğer hipertiroidi tiplerinden ayırımında yardımcı bir parametre olarak kullanılmasına olanak sağlayabilir (53).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.02.2022 tarih ve 24237859-118 sayılı onayı ile 2010-2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran tirotoksikoz tanısıyla takip edilen 201 hasta ile yapılmıştır. Hastaların bilgileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya 18 yaşın üstünde olan, tedavi öncesi ve tedavi sonrası hemogram parametreleri bulunan ve hemogram parametrelerini etkileyecek başka bir hastalığı (hematolojik veya onkolojik maligniteler, ileri evre böbrek veya karaciğer hastalıkları, romatolojik hastalıklar ve diğer enfektif hastalıklar) olmayan hastalar dahil edilmiştir.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine 2010-2020 yılları arasında başvuran 677 hasta belirlenmiş olup laboratuvar değerleri bilinmeyen, hematolojik malignitesi olan veya dış merkezde tedavi almış 476 hasta çalışmadan elenmiş ve çalışma 201 kişiyle yapılmıştır.

Hastaların cinsiyeti, tanı yaşı, başvuru semptomları, tanı anındaki ve tedavi sonrasındaki laboratuvar değerleri, tanı anında elektrokardiyogram (EKG) bulguları, tiroid ultrasonografi ve sintigrafi bulguları, komorbid hastalıkları, aldıkları tedaviler kaydedilmiştir. Tiroid otoantikörleri yeterli sayıda bakılmadığı için çalışmada kullanılamamıştır. Hastalar tirotoksikoz yapan hastalık gruplarına göre sınıflandırılmıştır. Hastaların takibi sürecinde aldığı tüm tedaviler ve hemogram parametrelerine etkileri değerlendirilmiştir.

Çalışmada öncelikle hastaların demografik özellikleri, laboratuvar ve klinik bulguları, başlanan tedaviler tanımlanmıştır. Tiroksikozu oluşturan hastalıklar subakut tirodit, Graves hastalığı, TMNG, toksik adenom şeklinde dört gruba ayrılmıştır. Bu dört grup arasında tedaviyle hemogram parametreleri üzerindeki değişim planlanmıştı fakat toksik adenom tanılı hasta sayısı istatistiksel anlamda yetersiz olduğu için tek başına grup olarak alınamadı. Bu gruplar tedavi öncesi 1 ve tedavi sonrası 2 değerlendirme olarak incelenmiştir. Tedavi sonrası 1. değerlendirme, tedavi sonrası 1-3. ayları kapsamakta olup 2. değerlendirme 6-12. ayları

kapsamaktadır. Hemogram parametrelerinde lökosit ve alt grupları yarı-iletken lazerli akım sitometrisi yöntemiyle, eritrosit, MPV, trombosit elektrik impedans yöntemiyle, hemoglobinin fotometrik yöntemle ölçülmüştür. Biyokimya parametrelerinde sT4, sT3, TSH Kemilüminesans immünassay yöntemiyle, CRP İmmun-türbidimetrik yöntemiyle, ESR Modifiye-Westergren metoduyla ölçülmüştür. Tiroid ultrasonografileri, Toshiba Ultrason aleti ve GE 9L lineer prob kullanılarak yapılmıştır. Tiroid volümü, uzunluk(mm) x genişlik(mm) x kalınlık(mm) x 0,523 formülü iki lob için kullanılıp, iki lob değeri toplanarak hesaplanmıştır. Tiroid sintigrafileri, Siemens marka gama kamera ile Teknesyum 99m perneketat kullanılarak yapılmıştır.

Tablo 3. Çalışmada Kullanılan Parametreler ve Normal Değer Aralıkları

Parametreler	Normal Değer Aralıkları
Lökosit	4,8-10,8 x10 ⁶ /L
Eritrosit	4-6 x10 ⁶ /µL
Trombosit	130-400 x10 ⁶ /L
Hemoglobin	12-17 g/dL
MPV	7,4-11 fL
Bazofil #	0-100 x10 ⁰ /µL
Eozinofil #	0-2000 x10 ⁰ /µL
Lenfosit #	1300-2900 x10 ⁰ /µL
Nötrofil #	2200-4800 x10 ⁰ /µL
Monosit #	300-800 x10 ⁰ /µL
TSH	0,41-6,80 mIU/L
sT4	0,57-1,24 ng/dL
sT3	2,97-4,46 ng/L
ESR	0-20 mm/saat
CRP	<5 mg/L

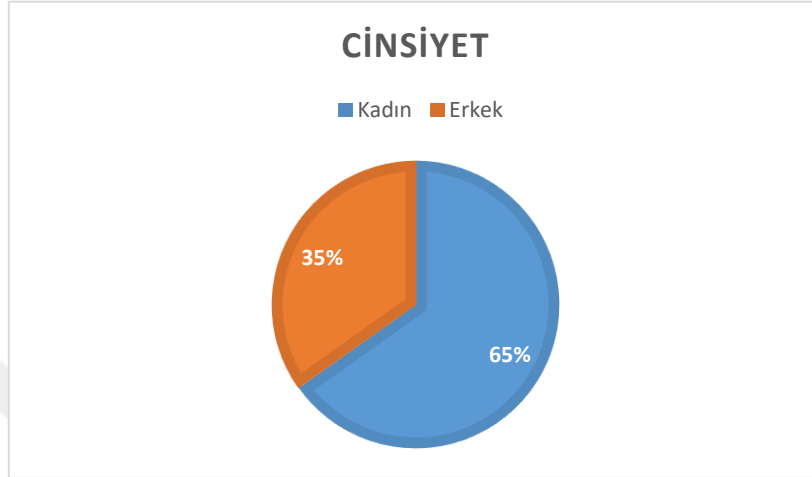
Verilerin analiz aşamasında SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı analizleri kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi, sayısal değişkenler için ortalama (ort), standart sapma (ss) medyan (ortanca), minimum (min), maksimum (maks) değerleri ile verildi. Zamanla laboratuvar değerlerindeki değişime tedavinin etkisi, hastalık gruplarına göre ayrı ayrı tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanılarak incelendi. Sferisite

varsayımının sağlanmadığı durumlarda Greenhouse-Geisser düzeltmesi kullanıldı.
 $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmayı %65,2'si (131) kadın, %34,8'i (70) erkek olmak üzere 201 hasta oluşturmaktaydı (Şekil 10).



Şekil 10. Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

Olguların tanı anındaki yaşları 18 ile 86 arasında olup ortalama tanı yaşı 47,7 yıl olarak bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Olguların Yaşa Göre Dağılımı

	Min-Max	Ortanca	Ort. (±SS)
Tanı Yaşı (n:201)	18-86	48	47,7 ± 15,1

Min-Max: Minimum-Maksimum, **Ort. (±SS):** Ortalama (±Standart sapma)

Hasta grubunda en sık tariflenen semptom çarpıntı yakınması idi ve 85 (%42,3) hastada saptandı. İkinci sıklıkta görülen semptom ise 65 (%32,3) hastada görülen tiroid lojunda ağrı ve 64 (%31,8) hastada görülen terleme idi. Daha az sıklıkta bulunan semptomlar ise sırasıyla; 44 (%21,9) hastada ellerde titreme, 38 (%18,9) hastada kilo kaybı, 26 (%12,9) hastada halsizlik, 19 (%9,5) hastada sinirlilik, 19 (%9,5) hastada geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), 18 (%9) hastada sıcağa tahammülsüzlük, 8 (%4) hastada ishal ve 8 (%4) hastada bası bulguları idi (Tablo 5). Başvuru şikâyetleri ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Çoğu hastada tanı anında birden fazla belirti aynı anda bulunmaktaydı.

Tablo 5. Tirotoksikozlu Hastalarda Tanı Anındaki Semptomların Sıklığı

Semptomlar (n:201)	%
Çarpıntı	%42,3
Tiroid Lojunda Ağrı	%32,3
Terleme	%31,8
Ellerde Titreme	%21,9
Kilo Kaybı	%18,9
Halsizlik	%12,9
Sinirlilik	%9,5
Geçirilmiş ÜS YE	%9,5
Sıcağa Tahammülsüzlük	%9
İshal	%4
Bası Bulguları	%4

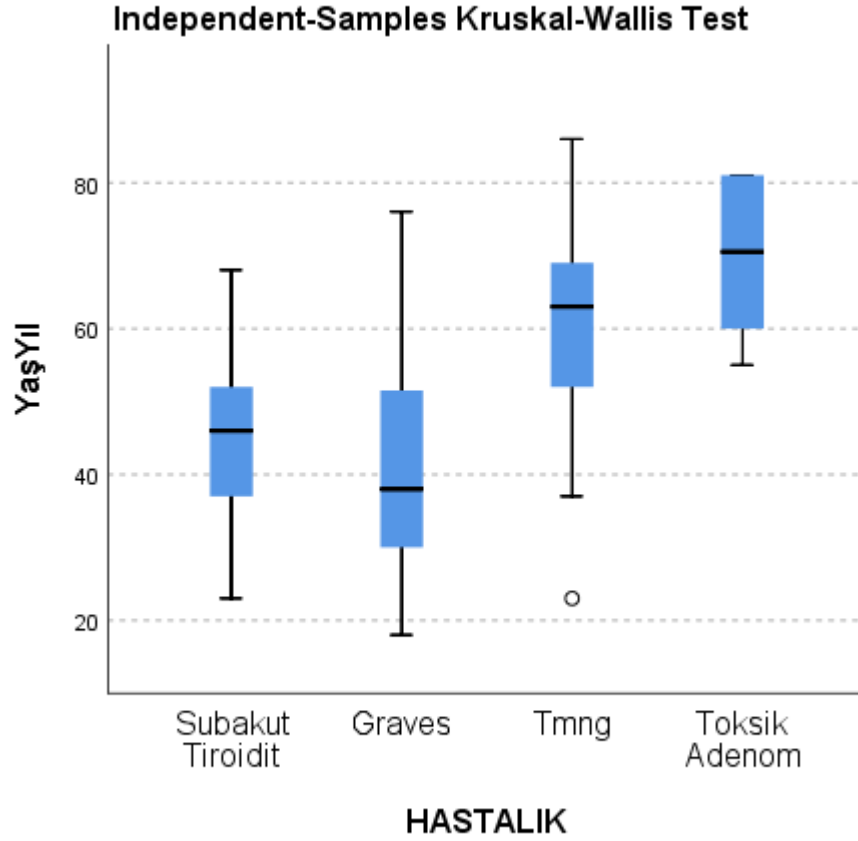
Çalışma grubumuzdaki hastalarımızın tanı anında %14'ünde (28) kardiyovasküler hastalık mevcuttu.

Olgularda en sık görülen hastalık Graves idi ve 79 (%39,3) hastada saptandı. Sıklıklarına göre sıralandığında 66 (%32,8) hastada subakut tiroidit, 50 (%24,9) hastada TMNG, 6 (%3) hastada toksik adenom saptandı (Tablo 6). Hastalıklara göre en sık görülen semptomlar incelendiğinde, Graves hastalığında en sık çarpıntı (%50,6), subakut tiroditte tiroid lojunda ağrı (%92,3), TMNG'de çarpıntı (%28,2), toksik adenomda terleme (%4,6) saptanmıştır.

Tablo 6. Tirotoksikoz Olgularının Hastalıklara Göre Dağılımı

Hastalık (n:201)	N	%
Graves	79	39,3
Subakut Tirodit	66	32,8
TMNG	50	24,9
Toksik Adenom	6	3

Subakut tiroidit tanılı hastaların ortalama yaşı 44,8 (min-max 23-68), Graves tanılı hastaların ortalama yaşı 40,5 (min-max 18-76), TMNG 60,2 (min-max 23-86), Toksik adenom 69,6 (min-max 55-81) şeklinde bulundu (Şekil 11).



Şekil 11. Hastalıkların Ortalama Yaşlarına Göre Dağılımı

Hastalıklar arasında yaş ortalamaları değerleri yönünden anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,001$). Hastalıklar ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi ($p=0,085$).

201 tirotoksikozlu olgunun tedavileri incelendiğinde 110 (%54,7) hastanın metimazol, 35 (%17,4) hastanın steroid, 29 (%14,4) hastanın NSAİİ, 18 (%9) hastanın propiltiourasil kullandığı, 7 (%3,5) hastaya RAİ, 2 (%1) hastaya cerrahi tedavi uygulandığı saptanmıştır. Ayrıca bu 201 olgunun 53'ü (%26,4) beta bloker kullanırken, 148'nin (%73,6) beta bloker kullanımı olmamıştır (Tablo 7-8).

Tablo 7. Tirotoksikoz Hastalarında Verilen Tedavilerin Dağılımı

		N	%
Tedavi (n:201)	Metimazol	110	54,7
	Steroid	35	17,4
	NSAİİ	29	14,4
	Propiltiourasil	18	9
	RAİ	7	3,5
	Cerrahi	2	1

NSAİİ: Nonsteroid Antiinflatuar İlaç ; RAİ : Radyoaktif İyot

Tablo 8. Tirotoksikoz Hastalarında Beta Bloker Kullanımı

		N	%
Beta Bloker Kullanımı (n:201)	Var	53	26,4
	Yok	148	73,6

110 (%54,7) hastanın tanı anında çekilen EKG'si yoktu, 66 (%32,8) hastada EKG bulgusu normaldi, 19 (%9,5) hastada taşikardi ile uyumlu, 6 (%3) hastada ise aritmi ile uyumlu EKG bulgusu saptanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Tirotoksikoz Hastalarında EKG Bulguları

		N	%
EKG Bulguları (n:201)	EKG Yok	110	54,7
	Normal	66	32,8
	Taşikardi	19	9,5
	Aritmi	6	3

Tiroid ultrasonu ile değerlendirilen hastaların 107'sinde (%53,3) tiroidit, 71'i (%35,3) multinodüler guatr, 13'ünde (%6,5) tek nodül ile uyumlu izlendi (Tablo 10).

Tiroid sintigrafisi ile değerlendirilen hastaların 75'inde (%37,3) diffüz tutulum, 27'sinde (%13,4) hipoaktif nodül, 24'ünde (%11,9) hiperaktif nodül izlenirken, 40'ında (%19,9) tutulum izlenmedi (Tablo 10).

Tablo 10. Tirotoksikoz Hastalarında Ultrason ve Sintigrafi Bulguları

		N	%
USG (n:201)	Yok	6	3
	Tiroidit	107	53,3
	MNG	71	35,3
	Tek Nodül	13	6,5
	Normal	4	2
Sintigrafi (n:201)	Yok	35	17,4
	Diffüz Tutulum	75	37,3
	Tutulum Yok	40	19,9
	Hipoaktif Nodül	27	13,4
	Hiperaktif Nodül	24	11,9

Tüm tirotoksikoz olgularında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. değerlendirme ve 2. değerlendirmede hemogram parametrelerine bakıldığında ortalama lökosit, eritrosit, trombosit, hemoglobin, bazofil, nötrofil, monosit, MLO, PLO değerleri bakımından anlamlı farklılık izlenmektedir ($p<0,001$) (Tablo 11).

Tüm tirotoksikoz olgularında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. değerlendirme ve 2. değerlendirmede hemogram parametrelerine bakıldığında ortalama lenfosit, NLO değerleri bakımından anlamlı farklılık izlenmektedir (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,002$) (Tablo 11).

Tüm tirotoksikoz olgularında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. değerlendirme ve 2. değerlendirmede ortalama ESR, TSH, T4/T3 oranı değerleri bakımından anlamlı farklılık izlenmektedir ($p<0,001$) (Tablo 11).

Tüm tirotoksikoz olgularında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. değerlendirme ve 2. değerlendirmede ortalama MPV, eozinofil değerleri bakımından anlamlı farklılık izlenmemektedir (sırasıyla $p=0,114$, $p=0,101$) (Tablo 11).

Tüm tirotoksikoz olgularında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. değerlendirme ve 2. değerlendirmede ortalama CRP değeri tedavi ile düşmektedir fakat bu düşme istatistiksel anlamlılık oluşturmamaktadır ($p=0,123$) (Tablo 11).

Tablo 11. Tüm Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemogram Parametreleri

(n:201)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Sonrası	p
	Değerlendirme	1. Değerlendirme	2. Değerlendirme	
	Ort. (±SS)	Ort. (±SS)	Ort. (±SS)	
Lökosit (x10⁶/L)	8063 ± 187	7865 ± 205	7029 ± 175	<0,001
Eritrosit(x10⁶/µL)	4,54 ± 0,043	4,67 ±0,046	4,691 ± 0,046	<0,001
Trombosit (x10⁶/L)	320620 ± 7547	273021 ±7373	252662 ±6993	<0,001
Hemoglobin(g/dL)	12,5 ± 0,12	13 ± 0,14	13,6 ± 0,15	<0,001
MPV (fL)	9,48 ± 0,1	10,53 ± 0,5	9,7 ± 0,09	0,114
Bazofil(x10⁹/µL)	23,2 ± 2,5	33,5 ± 3,3	39,5 ±3,7	<0,001
Eozinofil(x10⁹/µL)	134,7 ± 19	147,2 ± 16	167,2 ± 23	0,101
Lenfosit(x10⁹/µL)	2205,9 ± 67,5	2412,9 ± 73,3	2320,4 ± 70,5	0,005
Nötrofil(x10⁹/µL)	4992,5 ± 152,6	4618,8 ± 171,8	4005,8 ± 133,9	<0,001
Monosit(x10⁹/µL)	673,5 ± 23,7	580,4 ± 23,3	538,6 ± 15,8	<0,001
NLO	2,4 ± 0,16	2 ± 0,1	1,8 ± 0,09	0,002
MLO	0,32 ± 0,01	0,25 ± 0,01	0,25 ± 0,01	<0,001
PLO	153,9 ± 4,9	121,8 ± 3,9	114,9 ± 3,6	<0,001
TSH (mIU/L)	0,052 ± 0,007	2,161 ± 0,4	3,806 ± 0,771	<0,001
T4/T3	0,36 ± 0,012	0,26 ± 0,011	0,24 ± 0,008	<0,001
ESR (mm/saat)	34,5 ± 3,13	16 ± 2,34	10,4 ± 1,13	<0,001
CRP (mg/L)	29,1 ± 12,8	9 ± 7,2	7,4 ± 2	0,123
Ort. (±SS): Ortalama (±Standart sapma), ESR : Eritrosit Sedimentasyon Hızı NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, MLO : Monosit/Lenfosit Oranı, PLO : Platelet/Lenfosit Oranı				

Subakut tiroidit hastalarında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. değerlendirme ve 2. değerlendirmede hemogram parametrelerine bakıldığında ortalama lökosit, eritrosit, trombosit, hemoglobin, nötrofil, monosit, NLO, MLO, PLO değerleri bakımından anlamlı farklılık izlenmektedir (p<0,001) (Tablo 12).

Subakut tiroidit hastalarında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. değerlendirme ve 2. değerlendirmede hemogram parametrelerine bakıldığında ortalama eozinofil, lenfosit değerleri bakımından anlamlı farklılık izlenmektedir (sırasıyla p=0,003 , p=0,019) (Tablo 12).

Subakut tiroidit hastalarında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. değerlendirme ve 2. değerlendirmede ortalama ESR, CRP değerleri ve T4/T3 oranı bakımından anlamlı farklılık izlenmektedir ($p<0,001$) (Tablo 12).

Subakut tiroidit hastalarında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. değerlendirme ve 2. değerlendirmede ortalama MPV, bazofil, TSH değerleri bakımından anlamlı farklılık izlenmemektedir (sırasıyla $p=0,229$, $p=0,322$, $p=0,104$) (Tablo 12).

Tablo 12. Subakut Tiroidit Hastalarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemogram Parametreleri

(n:66)	Tedavi Öncesi Değerlendirme Ort. ($\pm$ SS)	Tedavi Sonrası 1. Değerlendirme Ort. ($\pm$ SS)	Tedavi Sonrası 2. Değerlendirme Ort. ($\pm$ SS)	p
Lökosit ($\times 10^6/L$)	9257,7 $\pm$ 309,6	8748,5 $\pm$ 397	6950 $\pm$ 235	<0,001
Eritrosit($\times 10^6/\mu L$)	4,31 $\pm$ 0,054	4,54 $\pm$ 0,058	4,61 $\pm$ 0,058	<0,001
Trombosit ($\times 10^6/L$)	384954 $\pm$ 14226	292657 $\pm$ 13601	259272 $\pm$ 11411	<0,001
Hemoglobin(g/dL)	11,7 $\pm$ 0,1	12,5 $\pm$ 0,2	13,1 $\pm$ 0,2	<0,001
MPV (fL)	9,3 $\pm$ 0,1	11,5 $\pm$ 1,5	9,8 $\pm$ 0,1	0,229
Bazofil($\times 10^0/\mu L$)	26,6 $\pm$ 3,9	35,3 $\pm$ 5,1	35 $\pm$ 5,4	0,322
Eozinofil($\times 10^0/\mu L$)	95,1 $\pm$ 15,8	104,6 $\pm$ 14,3	138 $\pm$ 17,9	0,003
Lenfosit($\times 10^0/\mu L$)	2261 $\pm$ 98	2579 $\pm$ 109	2310 $\pm$ 82	0,019
Nötrofil($\times 10^0/\mu L$)	6112 $\pm$ 252	5313 $\pm$ 373	3978 $\pm$ 219	<0,001
Monosit($\times 10^0/\mu L$)	744,6 $\pm$ 40	598,1 $\pm$ 37	535 $\pm$ 27,3	<0,001
NLO	2,9 $\pm$ 0,16	2,2 $\pm$ 0,21	1,8 $\pm$ 0,18	<0,001
MLO	0,35 $\pm$ 0,02	0,24 $\pm$ 0,016	0,25 $\pm$ 0,02	<0,001
PLO	182,8 $\pm$ 10	124,2 $\pm$ 6	117,6 $\pm$ 5	<0,001
TSH (mIU/L)	0,1 $\pm$ 0,04	1,5 $\pm$ 0,96	1,68 $\pm$ 0,45	0,104
T4/T3	0,44 $\pm$ 0,02	0,29 $\pm$ 0,02	0,26 $\pm$ 0,01	<0,001
ESR (mm/saat)	57,3 $\pm$ 4	23,8 $\pm$ 3	13,3 $\pm$ 1	<0,001
CRP (mg/L)	57 $\pm$ 8	16 $\pm$ 4	5 $\pm$ 1	<0,001
Ort. ($\pm$ SS): Ortalama ($\pm$ Standart sapma), ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, MLO: Monosit/Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı				

Graves hastalarında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. değerlendirme ve 2. değerlendirmede hemogram parametrelerine bakıldığında ortalama hemoglobin, bazofil değerleri bakımından anlamlı farklılık izlenmektedir ($p<0,001$) (Tablo 13).

Graves hastalarında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. değerlendirme ve 2. değerlendirmede hemogram parametrelerine bakıldığında ortalama lenfosit, MLO, PLO değerleri bakımından anlamlı farklılık izlenmektedir (sırasıyla $p=0,045$, $p=0,017$, $p=0,024$) (Tablo 13).

Graves hastalarında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. değerlendirme ve 2. değerlendirmede ortalama sedim, CRP, TSH değerleri ve T4/T3 oranı bakımından anlamlı farklılık izlenmektedir (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,008$, $p=0,001$, $p<0,001$) (Tablo 13).

Graves hastalarında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. değerlendirme ve 2. değerlendirmede hemogram parametrelerine bakıldığında ortalama lökosit, eritrosit, trombosit, MPV, eozinofil, nötrofil, monosit, NLO değerleri bakımından anlamlı farklılık izlenmemektedir (sırasıyla $p=0,08$, $p=0,3$, $p=0,505$, $p=0,571$, $p=0,319$, $p=0,065$, $p=0,153$, $p=0,391$) (Tablo 13).

Tablo 13. Graves Hastalarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemogram Parametreleri

(n:79)	Tedavi Öncesi Değerlendirme Ort. (±SS)	Tedavi Sonrası 1. Değerlendirme Ort. (±SS)	Tedavi Sonrası 2. Değerlendirme Ort. (±SS)	p
Lökosit (x10⁶/L)	6744 ± 279,7	7145 ± 260,1	7346,6 ± 280,5	0,08
Eritrosit(x10⁶/μL)	4,757 ± 0,06	4,835 ± 0,07	4,771 ± 0,07	0,3
Trombosit (x10⁶/L)	264208 ± 9593	260976 ± 9845	256671 ± 10511	0,505
Hemoglobin(g/dL)	13,3 ± 0,2	13,7 ± 0,2	14 ± 0,2	<0,001
MPV (fL)	9,5 ± 0,1	9,4 ± 0,1	9,4 ± 0,1	0,571
Bazofil(x10⁹/μL)	17,5 ± 3,6	32 ± 5,3	44,2 ± 6,2	<0,001
Eozinofil(x10⁹/μL)	155,5 ± 23	184,7 ± 28,4	169,8 ± 31,2	0,319
Lenfosit(x10⁹/μL)	2215 ± 107	2344 ± 117	2448 ± 122	0,045
Nötrofil(x10⁹/μL)	3698 ± 217	4017 ± 187	4235 ± 198	0,065
Monosit(x10⁹/μL)	609 ± 40	570 ± 40	546 ± 22	0,153
NLO	1,7 ± 0,12	1,8 ± 0,1	1,9 ± 0,12	0,391
MLO	0,28 ± 0,01	0,25 ± 0,01	0,24 ± 0,01	0,017
PLO	125,1 ± 6	117,4 ± 5	111,8 ± 5	0,024
TSH (mIU/L)	0,02 ± 0,003	2,72 ± 0,84	6,18 ± 1,63	0,001
T4/T3	0,27 ± 0,01	0,22 ± 0,01	0,21 ± 0,01	<0,001
ESR (mm/saat)	12 ± 2	7,5 ± 1	5,9 ± 1	0,003
CRP (mg/L)	1,2 ± 1	1,8 ± 2	10 ± 1	0,008
Ort. (±SS): Ortalama (±Standart sapma), ESR : Eritrosit Sedimentasyon Hızı NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, MLO : Monosit/Lenfosit Oranı, PLO : Platelet/Lenfosit Oranı				

TMNG hastalarında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. değerlendirme ve 2. değerlendirmede ortalama T4/T3 oranı bakımından anlamlı farklılık izlenmektedir (p=0,001) (Tablo 14).

TMNG hastalarında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. değerlendirme ve 2. değerlendirmede hemogram parametrelerine bakıldığında ortalama lökosit, eritrosit, trombosit, hemoglobin, MPV, bazofil, eozinofil, lenfosit, nötrofil, monosit, NLO, MLO, PLO değerleri bakımından anlamlı farklılık izlenmemektedir (sırasıyla p=0,257 , p=0,865 , p=0,173 , p=0,075 , p=0,969 , p=0,129 , p=0,57 , p=0,748 , p=0,096 , p=0,188 , p=0,405 , p=0,105 , p=0,298) (Tablo 14).

TMNG hastalarında tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. değerlendirme ve 2. değerlendirmede ortalama ESR, CRP, TSH değerleri bakımından anlamlı farklılık izlenmemektedir (sırasıyla $p=0,902$, $p=0,156$, $p=0,066$) (Tablo 14).

Tablo 14. TMNG Hastalarının Tedavi Öncesi ve Sonrası Hemogram Parametreleri

(n:50)	Tedavi Öncesi Değerlendirme Ort. ($\pm$ SS)	Tedavi Sonrası 1. Değerlendirme Ort. ($\pm$ SS)	Tedavi Sonrası 2. Değerlendirme Ort. ($\pm$ SS)	p
Lökosit ($\times 10^6/L$)	7148,3 $\pm$ 461,6	6657,9 $\pm$ 479,1	6621,9 $\pm$ 468	0,257
Eritrosit($\times 10^6/\mu L$)	4,801 $\pm$ 0,12	4,758 $\pm$ 0,13	4,775 $\pm$ 0,12	0,865
Trombosit ($\times 10^6/L$)	243114 $\pm$ 14837	240050 $\pm$ 15021	227475 $\pm$ 12926	0,173
Hemoglobin(g/dL)	13,4 $\pm$ 0,2	13,5 $\pm$ 0,3	13,9 $\pm$ 0,3	0,075
MPV (fL)	9,7 $\pm$ 0,2	9,6 $\pm$ 0,2	9,6 $\pm$ 0,2	0,969
Bazofil($\times 10^9/\mu L$)	24,4 $\pm$ 7,7	30,5 $\pm$ 8,2	45,6 $\pm$ 9,4	0,129
Eozinofil($\times 10^9/\mu L$)	209,9 $\pm$ 78,1	201,5 $\pm$ 55,6	255 $\pm$ 93	0,57
Lenfosit($\times 10^9/\mu L$)	2045 $\pm$ 168	2076 $\pm$ 159	2133 $\pm$ 159	0,748
Nötrofil($\times 10^9/\mu L$)	4225 $\pm$ 402	3720 $\pm$ 337	3590 $\pm$ 314	0,096
Monosit($\times 10^9/\mu L$)	594 $\pm$ 38	550 $\pm$ 46	533 $\pm$ 35	0,188
NLO	2,4 $\pm$ 0,73	1,9 $\pm$ 0,26	1,7 $\pm$ 0,18	0,405
MLO	0,31 $\pm$ 0,04	0,27 $\pm$ 0,02	0,26 $\pm$ 0,02	0,105
PLO	125,4 $\pm$ 9	123,1 $\pm$ 9	110,8 $\pm$ 6	0,298
TSH (mIU/L)	0,05 $\pm$ 0,13	0,29 $\pm$ 0,36	2,17 $\pm$ 0,99	0,066
T4/T3	0,34 $\pm$ 0,02	0,26 $\pm$ 0,01	0,23 $\pm$ 0,02	0,001
ESR (mm/saat)	11,5 $\pm$ 3	10 $\pm$ 3	11,2 $\pm$ 3	0,902
CRP (mg/L)	1,8 $\pm$ 0,8	5,6 $\pm$ 1,2	0,6 $\pm$ 0,05	0,156
Ort. ($\pm$ SS): Ortalama ($\pm$ Standart sapma), ESR : Eritrosit Sedimentasyon Hızı NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, MLO : Monosit/Lenfosit Oranı, PLO : Platelet/Lenfosit Oranı				

Subakut tiroidit hastalarında steroid ve NSAİİ tedavilerinin tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. değerlendirme ve 2. değerlendirmesinde hemogram parametrelerine bakıldığında ortalama PLO değeri bakımından anlamlı farklılık izlenmektedir ($p=0,001$) fakat ortalama NLO, MLO değerleri bakımından anlamlı farklılık izlenmemektedir (sırasıyla $p=0,255$, $p=0,184$) (Tablo 15).

Tablo 15. Subakut Tiroidit Hastalarında Tedavilerin Hemogram Parametrelerine Etkisi

(n:66)		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Sonrası	p
		Değerlendirme	1. Değerlendirme	2. Değerlendirme	
		Ort. (±SS)	Ort. (±SS)	Ort. (±SS)	
NLO	Steroid	3,078 ± 0,2	2,056 ± 0,2	1,994 ± 0,2	0,255
	NSAİİ	2,722 ± 0,2	2,445 ± 0,3	1,805 ± 0,2	
MLO	Steroid	0,37 ± 0,03	0,22 ± 0,02	0,23 ± 0,02	0,184
	NSAİİ	0,33 ± 0,03	0,26 ± 0,02	0,26 ± 0,02	
PLO	Steroid	187 ± 14	97 ± 9	119 ± 7	0,001
	NSAİİ	177 ± 14	151 ± 9	115 ± 8	

Ort. (±SS): Ortalama (±Standart sapma)
NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, **MLO:** Monosit/Lenfosit Oranı, **PLO:** Platelet/Lenfosit Oranı

Graves hastalarında metimazol ve propiltiourasil tedavilerinin tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. değerlendirme ve 2. değerlendirmesinde hemogram parametrelerine bakıldığında ortalama NLO, MLO, PLO değerleri bakımından anlamlı farklılık izlenmemektedir (sırasıyla p=0,391 , p=0,372 , p=0,899) (Tablo 16).

Tablo 16. Graves Hastalarında Tedavilerin Hemogram Parametrelerine Etkisi

(n:79)		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Sonrası	p
		Değerlendirme	1. Değerlendirme	2. Değerlendirme	
		Ort. (±SS)	Ort. (±SS)	Ort. (±SS)	
NLO	Metimazol	1,64 ± 0,1	1,72 ± 0,08	1,8 ± 0,1	0,391
	Propiltiourasil	1,81 ± 0,2	1,88 ± 0,1	2 ± 0,2	
MLO	Metimazol	0,28 ± 0,1	0,25 ± 0,01	0,22 ± 0,01	0,372
	Propiltiourasil	0,28 ± 0,03	0,26 ± 0,02	0,25 ± 0,02	
PLO	Metimazol	125 ± 5	120 ± 4	113 ± 4	0,899
	Propiltiourasil	124 ± 11	114 ± 10	110 ± 10	

Ort. (±SS): Ortalama (±Standart sapma)
NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, **MLO:** Monosit/Lenfosit Oranı, **PLO:** Platelet/Lenfosit Oranı

TMNG hastalarında metimazol ve propiltiourasil tedavilerinin tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. değerlendirme ve 2. değerlendirmesinde hemogram parametrelerine bakıldığında ortalama NLO, MLO, PLO değerleri bakımından anlamlı farklılık izlenmemektedir (sırasıyla p=0,405 , p=0,721 , p=0,656) (Tablo 17).

Tablo 17. TMNG Hastalarında Tedavilerin Hemogram Parametrelerine Etkisi

(n:50)		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tedavi Sonrası	p
		Değerlendirme	1. Değerlendirme	2. Değerlendirme	
		Ort. (±SS)	Ort. (±SS)	Ort. (±SS)	
NLO	Metimazol	2,4 ± 0,5	2,08 ± 0,2	1,7 ± 0,1	0,405
	Propiltiourasil	2,4 ± 1,3	1,73 ± 0,4	1,77 ± 0,3	
MLO	Metimazol	0,33 ± 0,03	0,3 ± 0,02	0,28 ± 0,01	0,721
	Propiltiourasil	0,3 ± 0,08	0,24 ± 0,05	0,23 ± 0,04	
PLO	Metimazol	117 ± 7	123 ± 7	106 ± 5	0,656
	Propiltiourasil	133 ± 17	122 ± 18	115 ± 12	
Ort. (±SS): Ortalama (±Standart sapma)					
NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, MLO: Monosit/Lenfosit Oranı, PLO: Platelet/Lenfosit Oranı					

Subakut tirodit hastalarının tiroid volümü ile tanı anındaki MPV, NLO, MLO, PLO değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0,392$, $p=0,723$, $p=0,771$, $p=0,924$) (Tablo 18).

Graves hastalarının tiroid volümü ile tanı anındaki MPV, NLO, MLO, PLO değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0,199$, $p=0,488$, $p=0,086$, $p=0,089$) (Tablo 18).

TMNG hastalarının tiroid volümü ile tanı anındaki MPV, NLO, MLO, PLO değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0,757$, $p=0,421$, $p=0,814$, $p=0,591$) (Tablo 18).

Tablo 18. Hastalık Gruplarında Tiroid Volümünün Hemogram Parametrelerine Etkisi

		Subakut Tiroidit (Tiroid Volümü)	Graves (Tiroid Volümü)	TMNG (Tiroid Volümü)
MPV (fL)	r	-0,121	-0,163	0,47
	p	0,392	0,199	0,757
NLO	r	-0,05	-0,088	0,123
	p	0,723	0,488	0,421
MLO	r	-0,041	0,217	0,036
	p	0,771	0,086	0,814
PLO	r	0,013	-0,214	0,082
	p	0,924	0,089	0,591

r: Korelasyon Katsayısı

NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, **MLO:** Monosit/Lenfosit Oranı, **PLO:** Platelet/Lenfosit Oranı

5. TARTIŞMA

Tirotoksikoz, dokuların, tiroid hormonlarının aşırı miktarlarına maruz kalmasından kaynaklanan klinik bir sendromdur. Tirotoksikozun bir alt kümesi olan hipertiroidizm, özellikle tiroid bezi tarafından aşırı tiroid hormonu sentezi ve salgılanmasıdır (1)

Tirotoksikozun ana nedenleri Graves hastalığı, TMNG, toksik adenom ve tiroiditlerdir (2). Graves hastalığı, tirotoksikozun en sık nedenidir. Tirotoksikoz tedavi edilmezse yaşam kalitesini düşürmekle beraber kardiyovasküler olaylardan kaynaklanan ölüm oranını artırır (54).

Tirotoksikoz tedavisi altta yatan nedene bağlıdır. Tedavi stratejileri arasında antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot, tiroid cerrahisi ve semptom kontrolü için ilaçlar yer alır (7).

Son yıllarda lökosit ve alt tiplerinin sayısı, oranları bazı hastalıklarda inflamasyon belirteçleri olarak kabul edilmiştir(55). Bunlardan MPV, NLO, MLO, PLO tam kan sayımından elde edilen parametreler olup son zamanlarda birçok inflamatuvar, kardiyovasküler ve malign hastalıkta yeni inflamatuvar belirteçler olarak araştırılmıştır. 2014'te Gökmen ile arkadaşlarının yaptığı ankilozan spondilit (AS) tanılı hastalar ve kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada AS'li hastalarda NLO değerinin anlamlı yüksek tespit edildiği ve NLO ile CRP arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür (55). 2013'te ailevi akdeniz ateşi (AAA) tanılı hastalarda yapılan çalışmada da benzer veriler elde edilmiştir (56). Yapılan çalışmalardaki sonuçlar, akut faz reaktanları yerine tam kan sayımındaki parametreler inflamatuvar belirteç olarak kullanılabilir mi sorusunu aklımıza getirmiştir.

Çalışmamızda 2010-2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran tirotoksikoz tanısıyla takip edilen 201 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Tirotoksikoz insidansı 20 ile 50 yaş arasında pik yapmaktadır ve kadınlardaki görülme oranı erkeklere göre yüksektir (7). Bizim çalışmamıza alınan 201 hastanın %65,2'si (131) kadın, %34,8'i (70) erkektir. Olguların tanı anındaki yaşları 18 ile 86 arasında olup ortalama tanı yaşı 47,7'dir. Hastaların 79'unda (%39,3) Graves

hastalığı, 66'sında (%32,8) subakut tiroidit, 50'sinde (%24,9) TMNG, 6'sında (%3) toksik adenom saptandı. Subakut tiroidit tanılı hastaların ortalama yaşı 44,8, Graves hastalığı tanılı hastaların ortalama yaşı 40,5, TMNG 60,2 ve toksik adenom 69,6'dır. Hastalıklar ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur. Taşkaldıran ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada hastaların %71'i kadın, %29'u erkek olup subakut tiroidit tanılı hastaların ortalama yaşı 41,5, GH'de 37,5 , TA'da 52,1'dir ve çalışmada hastalık grupları ile cinsiyet dağılımları benzerdir (8). Cindoğlu ve arkadaşlarının hipertiroidili hastalarda yaptığı çalışmada hastaların %72'si kadın, %28'si erkekti ve hastaların çoğunluğunu Graves hastaları oluşturmaktaydı (57). Çalışmamızda kadın cinsiyetinin fazlalığı, hastalıkların görülme sıklıkları ve ortalama tanı yaşları literatür verilerine benzer özelliktedir.

110 (%54,7) hastanın tanı anında çekilen EKG'si yoktu, 66 (%32,8) hastada EKG bulgusu normaldi, 19 (%9,5) hastada sinüs taşikardisi ile uyumlu, 6 (%3) hastada ise aritmi ile uyumlu EKG bulgusu saptanmıştır. Baladi ve arkadaşlarının yaptığı tirotoksikozlu hastalarda EKG değişikliklerini inceleyen çalışmasında hastaların %60'ında sinüs taşikardisi, %11'inde ise atrial fibrilasyon tespit edilmiştir (58). Bizim çalışmamızla farklılık oluşturmamasının sebebini tanı anında çoğu hastanın EKG'sinin olmaması olarak değerlendirdik. Baladi'nin çalışmasında görülen EKG değişikliklerindeki yüksek oran bize tirotoksikozlu hastalarda tanı anında EKG değerlendirmesinin önemini tekrar göstermiş oldu.

Tiroid bezi, hematopoez de dahil olmak üzere genel olarak vücut metabolizmasında çok önemli bir role sahiptir. Hematolojik değişiklikler tiroid bozukluğu olan hastalarda sıklıkla görülür çünkü tiroid hormonları, kırmızı kan hücrelerinin ve diğer tüm kan elementlerinin çoğalmasında ve metabolizmasında önemlidir (59). Hipotiroidi hastalarında anemi sıklıkla izlenirken, hafif azalmış lökosit sayısı, nötropeni ve trombositopeni gözlenmektedir. Hipertiroidili hastalarda ise sıklıkla anemi görülmezken, eritrositoz oldukça yaygındır, artmış, normal veya azalmış lökosit sayıları, nispeten azalmış nötrofiller ve nispeten artmış eozinofiller ve mononükleer hücreler vardır (60). Tiroid hastalıkları ile hematolojik anormallikler arasındaki ilişki iyi bilinmekle beraber antitiroid ilaçlarında antiinflamatuvar etkileri vardır (61). Ortalama trombosit hacmi (MPV), kemik iliğinde trombosit üretimini ve yıkım oranını belirlemek için kullanılabilen ortalama trombosit boyutunu ifade eden

bir ölçüm olup bazı inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivite belirteci olarak kullanılmıştır (62). Fizyolojik olarak MPV ile trombosit arasında ters orantı bulunmaktadır. MPV'nin bazı inflamatuvar hastalıklarda azaldığı gösterilmiş olsa da Hashimoto hastalarında yapılan bazı çalışmalarda MPV değerinin arttığı tespit edilmiştir (63). Tüm bu nedenlerden dolayı çalışmamızda tirotoksikozla neden olan tüm hastalıklarda tedavi öncesi ve sonrası hemogram parametrelerindeki değişim değerlendirilmiştir. Çalışmamızdaki tüm tirotoksikoz hastalarında tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerde tedaviyle ortalama eritrosit, hemoglobin, bazofil, lenfosit, TSH değerlerindeki anlamlı artış ve ortalama lökosit, nötrofil, monosit, trombosit, MLO, PLO, NLO, ESR değerleri ile T4/T3 oranında anlamlı azalma izlenmekteyken tedaviyle ortalama MPV, eozinofil, CRP değerleri bakımından anlamlı farklılık izlenmemektedir.

Ford ve arkadaşlarının tirotoksikozla MPV ilişkisi üzerine yaptıkları çalışmada tirotoksikozlu hastaların tirotoksik ve ötiroid olduğu dönemdeki MPV değerlerine bakıldığında ötiroid döneme döndüklerinde MPV de anlamlı düzeyde düşme saptandığı görülmüştür (64). Lippi'nin arkadaşlarıyla yaptığı çalışmada ise tirotoksikozlu hastalarda TSH ve MPV arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (65). Çin'de Ren ve arkadaşlarının MPV üzerinde yaptığı çalışmada MPV değerinin tirotoksikozda herhangi bir tanısal özelliğinin olmadığı tespit edilmiştir ve çalışmamızın verileriyle benzer özelliktedir (66). Bizim çalışmamızda da tanı anında TSH süprese iken ve tedaviyle normale geldiğinde MPV de anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında tüm tirotoksikozlularda MPV hariç diğer parametrelerin incelendiği bir çalışma görülmedi.

Subakut tiroiditte IL-6 düzeyleri artarak oluşturduğu inflamasyon kısa sürede anemiye yol açabilir ayrıca inflamasyon anında eritropoezin ve kemik iliği aktivitesinin azalması da anemiye neden olabilir (67). Diğer yandan bu inflamasyon trombopoetin üretimini artırarak trombosit üretiminde artışa yol açar (68). Yapılan son çalışmalarda SAT hastalarında NLO, MLO, PLO değerlerinde artış olduğu görülmüştür (69). Çalışmamızda ise subakut tiroidit hastalarında tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerde tedaviyle ortalama eritrosit, hemoglobin değerlerinde anlamlı artış ve ortalama lökosit, nötrofil, monosit, trombosit, NLO, MLO, PLO

değerlerindeki anlamlı azalma izlenmektedir. He ve ekibinin Çin’de yaptığı araştırmada subakut tiroidit hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında subakut tiroiditli hastalarda lökosit, nötrofil, trombosit, monosit, NLO, MLO, PLO anlamlı olarak yükseldi (69). Cengiz ve arkadaşlarının 2020’de yaptığı çalışmada subakut tiroiditli hastalar akut ve iyileşme dönemlerinde değerlendirildiğinde iyileşme döneminde lökosit, nötrofil, trombosit, NLO, PLO değerlerinde anlamlı azalma tespit edilmiştir (70). 2018’de Gül’ün subakut tiroidit tanılı hastalarda yaptığı araştırmada subakut tiroiditli hastaların tanı anı ve klinik yanıt sonrası değerlendirmede hemoglobin değerlerinde anlamlı artış tespit edilmiştir (71). Bizim çalışmamızda da hastalık tanı anındaki değerler ve klinik ile laboratuvar yanıtı alındıktan sonraki bakılan değerler arasında literatür ile uyumlu olarak anlamlı fark izlenmiştir. Bu sonuç subakut tiroiditli hastalarda tanı ve takip sırasında hemogram parametrelerinin değerlendirilmesinin gerektiğini ortaya koymaktadır.

Hemogramda yükselmiş nötrofil sayısı inflamasyonu göstermekte iken, azalmış lenfosit sayısı ise kötü prognozu göstermektedir. Bu yüzden bu iki ölçümün kombinasyonu genellikle inflamatuvar bir durumu öngörmektedir (72). Bizim çalışmamızda subakut tiroidit hastalarında tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerde ortalama eozinofil ve lenfosit değerlerinin tedavi ile anlamlı derecede yükseldiğini, ortalama nötrofil sayısında düştüğünü gördük. Cengiz ve arkadaşlarının 2020 de yaptığı çalışmada subakut tiroiditli hastalar akut ve iyileşme dönemlerinde değerlendirildiğinde iyileşme döneminde lenfosit değerlerinde anlamlı artış tespit edilmiştir (70). Calapkulu ve ekibinin 2019’da yaptığı çalışmada SAT hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında SAT hastalarında lenfosit değerinin anlamlı düşük olduğu bulunmuştur (73). Bu sonuçlarla, SAT hastalarında tanı anında lenfopeni görüldüğü ve tedaviyle düzelmeye başladığını göstermiş olduk. Ek olarak bizim çalışmamızda eozinofil değerinin de tedaviyle lenfosit değerine benzer şekilde yükseldiğini tespit ettik.

Subakut tiroiditli hastalarda diğer tirotoksikoz nedenlerinden farklı olarak T4/T3 oranının arttığı yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir. T4’ün daha fazla artmasının nedeni hormon sentezi değil, folikül harabiyetinden dolayı kana salınan hormonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (53). SAT hastalarının en karakteristik

laboratuvar bulgusu yüksek eritrosit sedimentasyon hızıdır. CRP daha az tipik bir belirteç olup, birçok durumda yükselmektedir (74). Bizim çalışmamızda subakut tiroidit hastalarında tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerde ortalama ESR, CRP değerleri ve T4/T3 oranında tedaviyle anlamlı azalma izlenmektedir. Hu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada subakut tiroiditli hastalarda T4/T3 oranı diğer tirotoksikoz nedenlerinden daha yüksek bulunmuş olup subakut tiroidit diğer tirotoksikoz nedenlerinden ayırmada kullanılabileceğini düşündürmüştür (75). 2018’de Gül’ün yaptığı araştırmada subakut tiroiditli hastaların tanı anı ve klinik yanıt sonrası değerlendirmede CRP ve ESR değerlerinde anlamlı azalma tespit edilmiştir (71). Cengiz ve arkadaşlarının 2020 de yaptığı çalışmada subakut tiroiditli hastalar akut ve iyileşme dönemlerinde değerlendirildiğinde iyileşme döneminde CRP ve ESR değerlerinde anlamlı düşme tespit edilmiştir (70). Literatür verileri ile uyumlu olarak bizim çalışma verilerimizde benzer özellikler göstermekte olup CRP ve ESR değerlerinin tanı ve tedavi yanıtında rahatlıkla kullanılabileceğini, T4/T3 oranının tüm hastalık gruplarında yüksek saptanmasına rağmen subakut tiroiditli hastalarda diğerlerine göre daha yüksek seviyede olması SAT tanısı koyarken ayırt edici olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda subakut tiroidit hastalarında tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmelerde ortalama MPV ve bazofil değerleri bakımından anlamlı farklılık izlenmemektedir. He ve ekibinin Çin’de yaptığı araştırmada subakut tiroidit hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında subakut tiroiditli hastalarda MPV değeri anlamlı derecede düşüktü (69). Cengiz ve arkadaşlarının 2020 de yaptığı çalışmada subakut tiroiditli hastalar akut ve iyileşme dönemlerinde değerlendirildiğinde MPV değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmedi (70). Bizim çalışmamızda ise subakut tiroiditli hastalarda tedavi ile MPV ve bazofil değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. Literatürde MPV ile ilgili çalışmamızdaki bulguları destekleyen ve desteklemeyen pek çok yayın mevcuttur.

Graves hastalığı otoimmün bir tiroid hastalığı olduğundan patogenezinde çeşitli immün mekanizmalar rol oynamaktadır ve bu nedenle GH’lı hastalardaki hematolojik değişiklikler tiroid hormonlarından çok immünolojik nedenlere bağlanmıştır (76). Bizim çalışmamızdaki Graves hastalarında tedavi öncesi ve

sonrası değerlendirmelerde tedaviyle ortalama hemoglobin, bazofil, lenfosit, TSH değerlerinde anlamlı artış ve MLO, PLO, ESR değerleri ve T4/T3 oranında anlamlı azalma izlenmekteyken ortalama lökosit, eritrosit, trombosit, MPV, eozinofil, nötrofil, monosit, NLO değerleri bakımından anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Yoshihara ve ekibinin 2022 de yaptığı çalışmada Graves hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hemoglobin ve bazofil değerleri Graves hastalarında anlamlı derecede düşüktü (77). Bizim çalışmamızda Graves hastalarında tedavi ile hemoglobin ve bazofil seviyelerinde anlamlı artış izlendi. Hu ve arkadaşlarının 2020 de yaptığı çalışmada Graves hastalarında monosit değerlerinin anlamlı farklılık oluşturacak şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (75). 2020’de Cindoğlu’nun ekibiyle yaptığı çalışmada Graves tanılı hastalarda tedavi öncesi ve sonrası lökosit, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, NLO değerinde anlamlı farklılık bulunmaktadır fakat trombosit, PLO değeri açısından anlamlı farklılık yoktur (57). Yoshihara ve ekibinin 2022 de yaptığı çalışmada Graves hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında lökosit, trombosit, nötrofil, eozinofil Graves hastalarında anlamlı derecede düşüktü (77). Bizim çalışmamızda Graves hastalarında tedavi ile lökosit, trombosit, nötrofil, eozinofil değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. 2017’de Şimşek Bağır ve arkadaşlarının Graves hastalarında yaptığı çalışmada nüks Gravesli hastaların remisyondaki hastalara göre daha yüksek MPV değerine sahip olduğunu tespit etmişlerdir (62). Çalışmamızda Graves hastalarında tedavi ile MPV değerlerinde anlamlı değişiklik izlenmedi. Literatürde çalışmamızdaki bulguları destekleyen ve desteklemeyen pek çok yayın mevcuttur. Bu da gösteriyor ki daha uzun süreçte bu çelişkili sonuçları aydınlatacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

TMNG ve TA patogenezinde, Graves ve SAT’dan farklı olarak inflamatuvar veya otoimmünite rol oynamamakta olup çalışmamızda beklendiği gibi TMNG tanılı hastalarda tedaviyle ortalama lökosit, eritrosit, trombosit, MPV, nötrofil, monosit, NLO, MLO, PLO, ESR, CRP değerlerinde azalma ile ortalama eozinofil, lenfosit, hemoglobin, bazofil, TSH değerlerindeki artış mevcut fakat istatistiksel anlamda farklılık oluşturmamaktayken ortalama T4/T3 oranında anlamlı azalma izlenmektedir. Cindoğlu’nun ekibiyle yaptığı çalışmada TMNG tanılı hastalarda tedavi öncesi ve sonrası lökosit, nötrofil, hemoglobin, trombosit, NLO, PLO

değerlerinde anlamlı farklılık bulunmamış olup literatür verileri ile çalışmamızın verileri benzer özelliktedir (57). Bu parametrelerin TMNG tanısında ve tedavi yanıtı değerlendirilmesinde yardımcı olamayacağını tekrar göstermiş olduk.

Tirotoksikoz tanılı hastalarda birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır. Kullandığımız bu tedavilerin uygunluğu, üstünlüğü, memnuniyeti ve yanıtını değerlendirmek gerekmekte olup bizim çalışmamızda SAT hastalarında verilen steroid ve NSAİİ tedavilerinin ortalama NLO, MLO değerleri üzerine etkileri arasında anlamlı farklılık izlenmemekteyken, PLO değerinde steroid tedavisiyle anlamlı azalma izlenmektedir. Yine çalışmamızda GH ve TMNG hastalarında verilen metimazol ve propiltiourasil tedavilerinin ortalama NLO, MLO, PLO değerleri üzerine etkileri arasında anlamlı farklılık izlenmemektedir. Daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde, tirotoksikozlu hastaların aldıkları tedavilerin birbiriyle karşılaştırıldığı bir çalışma literatürde görülmemiştir. Conaglen ve arkadaşlarının 2018’de Graves tanılı hastalarda yaptıkları tedavi seçimine göre hasta memnuniyeti çalışmasında görülmüş ki Graves hastalarında antitiroid, cerrahi, RAİ tedavisinden herhangi birini alan hastaların memnuniyet oranları benzer bulunmuştur (54). Bizim çalışmamız için yeterli sayıda cerrahi ve RAİ tedavisi alan hasta olmadığı için bu değerlendirme yapılamamıştır. Çalışmamızdaki verilere göre tirotoksikoz hastalarında kullandığımız ilaç tedavilerinin hemogram parametreleri ve diğer değerler üzerine birbirlerine üstünlüğü görülmemiştir.

Tirotoksikoza neden olan hastalıkların tanı anındaki inflamasyona bağlı olarak tiroid volümünde herhangi bir değişikliğe neden olup olmadığını değerlendirmek için çalışmamızda SAT, GH, TMNG hastalarının tiroid volümü ile tanı anındaki MPV, NLO, MLO, PLO değerleri arasındaki ilişkiye baktık ve anlamlı bir korelasyon olmadığını gördük. Calapkulu ve ekibinin 2019’da yaptığı çalışmada SAT hastalarında tiroid hacmi ile MPV arasında anlamlı negatif korelasyonun olduğunu, NLO ve PLO ile anlamlı pozitif korelasyonun olduğu tespit edilmiştir (73). Graves hastalığı ve TMNG ile tiroid volümü değerlendirilmesiyle ilgili literatürde çalışma görülmemiş olup çalışmamızdaki SAT hastalarındaki verilerimiz literatür ile farklılık göstermektedir. Bu durum bize tirotoksik hastalardaki tiroid

volümü ile inflamasyon markerları arasındaki ilişkinin aydınlatılması için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 2010-2020 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran 79'u Graves hastalığı, 66'sı subakut tiroidit, 50'si TMNG, 6'sı toksik adenom tanısı olan 201 tirotoksikozlu hastanın tedavi öncesi ve sonrası hemogram parametreleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

- Tirotoksikozlu hastaların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktaydı ve Graves hastalığı en sık görülen hastalık grubu olarak bulundu.
- Hastaların yarısında tanı anında EKG'si olmadığı görülmüş olup, tirotoksikozun kardiyovasküler yan etkileri göze alındığından tanı anında tirotoksikozlu hastalara EKG çekilmesi gereklidir.
- Tüm hasta gruplarında tedavi öncesi ve sonrasında MPV değeri değerlendirildiğinde anlamlı ilişki olmadığı bulunmuş olup bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.
- Tüm hasta gruplarında T4/T3 oranı incelendiğinde subakut tiroidit tanılı gruptaki T4/T3 oranı diğer gruplara göre daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç subakut tiroiditin diğer tirotoksikoz nedenlerinden ayırt edilmesinde T4/T3 oranının kullanılabileceğini düşündürmektedir.
- Subakut tiroidit tanılı hasta grubunda tedavi ile MLO, PLO, NLO değerlerinde anlamlı şekilde azalma olduğu bulunmuştur. Bu değerler kolay ulaşılabilir parametreler olduğu için tanı ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılabilir.
- Graves tanılı hasta grubunda tedavi ile MLO ve PLO değerlerinde anlamlı azalma olduğu bulunmuştur. Fakat bunun klinik pratikte kullanılabilmesi için daha çok çalışma ile desteklenmesine ihtiyaç vardır.
- TMNG tanılı hastalarda tedavi ile hemogram parametreleri ve akut faz reaktanlarında değişim olmadığı saptanmıştır. Bu durum TMNG ve TA grubunda, Graves ve SAT'dan farklı olarak inflamatuvar veya otoimmünitenin rol oynamamasından kaynaklı olduğunu düşündürmektedir.

- Tirotoksikoza neden olan hastalık gruplarının tanı anındaki tiroid volümlerinin hemogram parametreleri ile ilişkili olmadığı görülmüştür.
- Hastalık gruplarında verilen oral tedavilerin hemogram parametreleri üzerine birbirine üstünlüğü saptanmamıştır. Tüm tedavi seçeneklerinin karşılaştırıldığı daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Sonuç olarak çalışmamız, hemogram parametrelerinin tirotoksikozun alt gruplarının tanısının desteklenmesinde, tedavi takibinde ve ayırıcı tanısında kolay ulaşılabilir ve ucuz bir yöntem olması nedeniyle yardımcı parametre olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Fakat hasta sayımızın az olması ve yaptığımız çalışmayla literatür arasında bazı parametrelerde çelişkili sonuçların saptanmış olması nedeniyle daha fazla hasta sayısı ile kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

7. KAYNAKÇA

1. Sharma A, Stan MN. Thyrotoxicosis: Diagnosis and Management. Mayo Clin Proc. 2019 Jun;94(6):1048–64.
2. Nygaard B. Hyperthyroidism (primary). BMJ Clin Evid. 2008 Mar 25;2008.
3. Tonacchera M, Chiovato L, Pinchera A, Agretti P, Fiore E, Cetani F, et al. Hyperfunctioning Thyroid Nodules in Toxic Multinodular Goiter Share Activating Thyrotropin Receptor Mutations with Solitary Toxic Adenoma ¹. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Feb;83(2):492–8.
4. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Jul 1;105(7):2367–70.
5. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016 Oct;26(10):1343–421.
6. Özdemir D, Beştepe N, Dellal FD, Gümüşkaya Öcal B, Kılıç İ, Ersoy R, et al. Thyroid Cancer Incidence in Patients with Toxic Nodular and Multinodular Goiter. Ankara Medical Journal. 2018 Dec 26;
7. Devereaux D, Tewelde SZ. Hyperthyroidism and Thyrotoxicosis. Emerg Med Clin North Am. 2014 May;32(2):277–92.
8. Taskaldiran I. Neutrophil to lymphocyte ratio, Monocyte to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio in different etiological causes of thyrotoxicosis. Turk J Med Sci. 2019;
9. Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. Otolaryngol Clin North Am. 2010 Apr;43(2):221–7.
10. Pankow BG, Michalak J, McGee MK. Adult Human Thyroid Weight. Health Phys. 1985 Dec;49(6):1097–104.

11. Ozgur Z, Celik S, Govsa F, Ozgur T. Anatomical and surgical aspects of the lobes of the thyroid glands. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2011 Sep 5;268(9):1357–63.
12. Choi SH, Kim E-K, Kim SJ, Kwak JY. Thyroid Ultrasonography: Pitfalls and Techniques. *Korean J Radiol*. 2014;15(2):267.
13. Mohebbati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clinical Anatomy*. 2012 Jan;25(1):19–31.
14. EMİRZEOĞLU M, SANCAK R. Tiroit bezi anatomisi. *J Exp Clin Med*. 2013 Apr 29;29(4S):273–5.
15. Kratzsch J, Pulzer F. Thyroid gland development and defects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb;22(1):57–75.
16. Hong HS, Lee EH, Jeong SH, Park J, Lee H. Ultrasonography of Various Thyroid Diseases in Children and Adolescents: A Pictorial Essay. *Korean J Radiol*. 2015;16(2):419.
17. Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Apr;43(2):221–7.
18. Policeni BA, Smoker WRK, Reede DL. Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2012 Apr;33(2):104–14.
19. Nilsson M, Fagman H. Development of the thyroid gland. *Development*. 2017 Jun 15;144(12):2123–40.
20. Triggiani V, Tafaro E, Giagulli V, Sabba C, Resta F, Licchelli B, et al. Role of Iodine, Selenium and Other Micronutrients in Thyroid Function and Disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2009 Sep 1;9(3):277–94.
21. Wang B, He W, Li Q, Jia X, Yao Q, Song R, et al. U-shaped relationship between iodine status and thyroid autoimmunity risk in adults. *Eur J Endocrinol*. 2019 Sep;181(3):255–66.

22. Loevner LA, Kaplan SL, Cunnane ME, Moonis G. Cross-Sectional Imaging of the Thyroid Gland. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008 Aug;18(3):445–61.
23. Mendoza A, Hollenberg AN. New insights into thyroid hormone action. *Pharmacol Ther*. 2017 May;173:135–45.
24. Esfandiari NH, Papaleontiou M. Biochemical Testing in Thyroid Disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017 Sep;46(3):631–48.
25. Soh S-B, Aw T-C. Laboratory Testing in Thyroid Conditions - Pitfalls and Clinical Utility. *Ann Lab Med*. 2019 Jan 28;39(1):3–14.
26. Yan Y-R, Gao X-L, Zeng J, Liu Y, Lv Q-G, Jiang J, et al. The association between thyroid autoantibodies in serum and abnormal function and structure of the thyroid. *Journal of International Medical Research*. 2015 Jun 8;43(3):412–23.
27. Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Dec;458:6–15.
28. Cubells J, Muñoz Villa A, Fernández-Delgado R. [The PETHEMA LAL/89 protocol]. *Sangre (Barc)*. 1995 Feb;40(1):75–6.
29. Loevner LA, Kaplan SL, Cunnane ME, Moonis G. Cross-Sectional Imaging of the Thyroid Gland. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008 Aug;18(3):445–61.
30. Perros P. A decade of thyroidology. *Hormones*. 2018 Dec 10;17(4):491–5.
31. Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, Kwak J, Lawson SA, Lulaj E, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Nov 7;46(12):2514–25.
32. Monaco F. Classification of Thyroid Diseases: Suggestions for a Revision. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Apr 1;88(4):1428–32.
33. WERNER SC. Classification of Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1969 Jun;29(6):860–2.
34. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and

Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343–421.

35. Wémeau J, Klein M, Sadoul J-L, Briet C, Vélayoudom-Céphise F-L. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Dec;79(6):599–607.
36. Kahaly GJ, Grebe SKG, Lupo MA, McDonald N, Sipos JA. Graves' Disease: Diagnostic and Therapeutic Challenges (Multimedia Activity). *Am J Med*. 2011 Jun;124(6):S2–3.
37. Burch HB, Cooper DS. Management of Graves Disease. *JAMA*. 2015 Dec 15;314(23):2544.
38. Fanning E, Inder WJ, Mackenzie E. Radioiodine treatment for graves' disease: a 10-year Australian cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2018 Dec 12;18(1):94.
39. Sheu S-Y, Schmid KW. Entzündliche Schilddrüsenerkrankungen. *Pathologe*. 2003 Sep 1;24(5):339–47.
40. Khan S, Mahajan A, Laway B, Rasool R, Rather T. Technetium-99m thyroid scintigraphy and human leukocyte antigen – B35 in sub-acute thyroiditis. *Indian Journal of Nuclear Medicine*. 2018;33(4):306.
41. Lee MYW, Lam WWC, Wong WY. Subacute Thyroiditis-An Often Overlooked Sonographic Diagnosis. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2016 May;35(5):1095–100.
42. Bostan H, Sencar ME, Calapkulu M, Hepsen S, Duger H, Ozturk Unsal I, et al. Two Important Issues in Subacute Thyroiditis Management: Delayed Diagnosis and Inappropriate Use of Antibiotics. *Eur Thyroid J*. 2021;10(4):323–9.
43. Sencar ME, Calapkulu M, Sakiz D, Akhanli P, Hepsen S, Duger H, et al. The contribution of ultrasonographic findings to the prognosis of subacute thyroiditis. *Arch Endocrinol Metab*. 2020 Jun 5;64(3):306–11.

44. Tonacchera M, Chiovato L, Pinchera A, Agretti P, Fiore E, Cetani F, et al. Hyperfunctioning Thyroid Nodules in Toxic Multinodular Goiter Share Activating Thyrotropin Receptor Mutations with Solitary Toxic Adenoma ¹. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Feb;83(2):492–8.
45. Negro R, Greco G. Quality of life and outcomes in patients with a large toxic adenoma undergoing laser ablation plus radioiodine vs lobectomy. *International Journal of Hyperthermia*. 2019 Jan 1;36(1):190–4.
46. BELFIORE A, SAVA L, RUNELLO F, TOMASELLI L, VIGNERI R. Solitary Autonomously Functioning Thyroid Nodules and Iodine Deficiency*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983 Feb;56(2):283–7.
47. Gibson M, Aditya G. Toxic Adenoma overview. 2020.
48. Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, Grasso L, Pinchera A. Outcome of radioiodine-131 therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Mar;62(3):331–5.
49. Hardy JN, Patel RM. Twenty four hour care in inner cities. *BMJ*. 1989 Sep 16;299(6701):741.
50. Orlander P, Griffing G. Toxic Nodular Goiter. 2021.
51. Vitti P, Rago T, Tonacchera M, Pinchera A. Toxic multinodular goiter in the elderly. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(10 Suppl):16–8.
52. Dasgupta R, Atri A, Jebasingh F, Hepzhibah J, Christudoss P, Asha H, et al. Platelet-Lymphocyte Ratio as a Novel Surrogate Marker to Differentiate Thyrotoxic Patients with Graves Disease from Subacute Thyroiditis: a Cross-Sectional Study from South India. *Endocrine Practice*. 2020 Sep;26(9):939–44.
53. Ergün Y, Tuzcu AK. Subakut tiroidit tanılı hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar verilerinin analizi: tek merkez deneyimi. *Ege Tıp Dergisi*. 2019 Sep 20;282–8.

54. Conaglen HM, Tamatea JAU, Conaglen J V., Elston MS. Treatment choice, satisfaction and quality of life in patients with Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2018 Jun;88(6):977–84.
55. Gökmen F, Akbal A, Reşorlu H, Gökmen E, Güven M, Aras AB, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio Connected to Treatment Options and Inflammation Markers of Ankylosing Spondylitis. J Clin Lab Anal. 2015 Jul;29(4):294–8.
56. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M, et al. As a New Inflammatory Marker for Familial Mediterranean Fever: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. Inflammation. 2013 Dec 21;36(6):1357–62.
57. CİNDÖĞLU Ç, GÜLER M, EREN MA, SABUNCU T. Hipertiroidi Hastalarında Tedavi Öncesi ve Sonrası Trombosit/Lenfosit ve Nötrofil/Lenfosit Oranlarının Değerlendirilmesi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2020 Apr 29;
58. Baladi IH, Rai AA, Ahmed SM. ECG changes in patients with primary hyperthyroidism. Pan African Medical Journal. 2018;30.
59. Ahmed SS, Mohammed AA. Effects of thyroid dysfunction on hematological parameters: Case controlled study. Annals of Medicine and Surgery. 2020 Sep;57:52–5.
60. Chauhan SG, Kadgi N V, Nakate LA. Hematological changes in hypothyroidism and hyperthyroidism in adults. Indian Journal of Pathology and Oncology. 2021 Nov 28;8(4):452–6.
61. Laurberg P. Remission of Graves' disease during anti-thyroid drug therapy. Time to reconsider the mechanism? Eur J Endocrinol. 2006 Dec;155(6):783–6.
62. Simsek Bagir G, Eksi Haydardedeoglu F, Bakiner O, Bozkirli E, Ertorer ME. Mean platelet volume in Graves' disease: A sign of hypermetabolism rather than autoimmunity? Pak J Med Sci. 2017 Aug 4;33(4).

63. Carlioglu A, Timur O, Durmaz SA, Ayhan ME. Mean platelet volume in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2015 Apr;26(3):282–4.
64. Ford HC, Toomath RJ, Carter JM, Delahunt JW, Fagerstrom JN. Mean platelet volume is increased in hyperthyroidism. *Am J Hematol*. 1988 Mar;27(3):190–3.
65. Lippi G, Danese E, Montagnana M, Nouvenne A, Meschi T, Borghi L. Mean platelet volume is significantly associated with serum levels of thyroid-stimulating hormone in a cohort of older euthyroid subjects. *Endocr Res*. 2015 Oct 2;40(4):227–30.
66. Ren X, Meng Z, Liu M, Zhu M, He Q, Zhang Q, et al. No associations exist between mean platelet volume or platelet distribution width and thyroid function in Chinese. *Medicine*. 2016 Oct;95(40):e4573.
67. Chrobak C, Sidler J, O'Meara A, Schaedelin S, Hug B. Iron homeostasis in inflammation: a single centre prospective observational study in medical inpatients. *Swiss Med Wkly*. 2017 Apr 7;147(1314).
68. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *Journal of Clinical Investigation*. 2005 Dec 1;115(12):3339–47.
69. 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. *Ann Transl Med*. 2022 Mar;10(6):322–322.
70. Cengiz H, Varim C, Demirci T, Cetin S. Hemogram parameters in the patients with subacute thyroiditis. *Pak J Med Sci*. 2019 Dec 16;36(2).
71. Gul N. FREQUENCY OF ANEMIA AND ITS ASSOCIATION WITH DISEASE ACTIVITY IN SUBACUTE THYROIDITIS. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*. 2018;81(2).

72. Aktas G, Sit M, Dikbas O, Erkol H, Altinordu R, Erkus E, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Rev Assoc Med Bras*. 2017 Dec;63(12):1065–8.
73. Calapkulu M, Sencar ME, Sakiz D, Duger H, Ozturk Unsal I, Ozbek M, et al. The prognostic and diagnostic use of hematological parameters in subacute thyroiditis patients. *Endocrine*. 2020 Apr 21;68(1):138–43.
74. Stasiak M, Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Dec 5;22(4):1027–39.
75. Hu Y, Zhou D, Chen J, Shan P. Eosinophil/Monocyte Ratio Combined With Serum Thyroid Hormone for Distinguishing Graves' Disease and Subacute Thyroiditis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 May 8;11.
76. 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 Feb 20;67(2):406–11.
77. Yoshihara A, Yoshimura Noh J, Inoue K, Taguchi J, Hata K, Aizawa T, et al. Prediction model of Graves' disease in general clinical practice based on complete blood count and biochemistry profile. *Endocr J*. 2022;69(9):EJ21-0741.