

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİNİN HİPERTİROİDİLİ
HASTALARDA KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞINA
VE SERUM ENDOKAN DÜZEYİNE ETKİSİ**

Dr. Elif EDİBOĞLU
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN

ANKARA
2017

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Elif Ediboğlu	Sınav tarihi: 12 /09 / 2017
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Mustafa Şahin	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Radyoaktif İyot Tedavisinin Hipertiroidili Hastalarda Karotis İntima Media Kalınlığına Ve Serum Endokan Düzeyine Etkisi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Prof.Dr.Rıfat EMRAL
Jüri Başkanı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof.Dr.Mustafa ŞAHİN
Jüri Üyesi
Tez Danışmanı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

Prof.Dr.İlhan YETKİN
Jüri Üyesi
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi' ne başladığım günden beri bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak mesleki gelişimimde büyük pay sahibi olan bütün hocalarıma, asistan temsilciliği yaptığım dönemde birlikte çalışma fırsatı bulduğum; yöneticilik anlayışı, sağduyulu yaklaşımları, etik değerlere saygısı, sabrı, özverisi ile kendime hep örnek aldığım Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Kenan Ateş'e ve tez çalışmam sırasında gösterdiği özen, içten ve sabırlı yaklaşım, bilimsel destek için değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Şahin'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin tüm aşamalarında yanımda olan Uzm. Dr. Asena Canpolat, Uzm. Dr. Çağlar Keskin ve Uzm. Dr. Şule Canlar'a teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel analizlerini yapan, başarıları ile hep mutlu olduğum arkadaşım Güneş Ertaş'a teşekkür ederim.

Tezimin başından sonuna kadar olan süreçte benden yardımını esirgemeyen başta Prof. Dr. Demet Çorapçıoğlu olmak üzere Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'ndaki hocalarıma, sevgili hemşire ve personeline, laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezin bütçe desteğini sağlayan Ankara Tıplılar Vakfı'na teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan hekim arkadaşlarıma; manevi desteğini hep arkamda hissettiğim canım annem ve babama, gurur kaynağım bitanem kardeşime, sevgisi ve anlayışıyla en büyük destekçim eşim Dr Emek Ediboğlu'na hep yanımda oldukları için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞİMGELER ve KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 TİROİD BEZİ ANATOMİSİ	2
2.2 TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ	2
2.3 TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ	3
2.4 HİPERTİROİDİ.....	4
2.4.1 GRAVES' HASTALIĞI.....	5
2.4.2 Toksik adenom ve Toksik multinodüler guatr.....	11
2.5 HİPERTİROİDİ, RAI TEDAVİSİ VE KARDİYOvASKÜLER SİSTEM.....	14
2.5.1 HİPERTİROİDİ, RAI TEDAVİSİ VE MORTALİTE.....	14
2.5.2 HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ	15
2.5.3 ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE ENDOKAN.....	17
3.GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1. HASTALARIN ÖZELLİKLERİ.....	18
3.2.KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI ÖLÇÜM TEKNİĞİ	19
3.3. LABORATUAR.....	19

3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ	20
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	20
4.BULGULAR.....	21
4.1 KIMK Değerlendirmesi.....	23
4.2 Endokan Düzeyi	28
4.3 Delta KIMK değerlendirilmesi.....	31
4.4 Delta Endokan değerlendirilmesi.....	31
5.TARTIŞMA.....	32
6.SONUÇLAR.....	38
ÖZET	41
ABSTRACT	42
KAYNAKLAR.....	45

SİMGELER ve KISALTMALAR

AACE : American Association of Clinical Endocrinologists

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ASKH : Aterosklerotik Kalp Hastalığı

ATA : American Thyroid Association

ATİ : Antitiroid İlaç

DM: Diabetes Mellitus

DVT: Derin ven trombozu

GH : Graves' Hastalığı

GO: Graves' Orbitopatisi

I-131 : İyot 131

HL:Hiperlipidemi

HT:Hipertansiyon

KİMK:Karotis intima media kalınlığı

mCi : Milicurie

μCi: Microcurie

MBq : Megabecquerel

MMI : Metimazol

PTE : Pulmoner Tromboemboli

PTU : Propiltiourasil

RAİ : Radyoaktif İyot

RAİU : Radyoaktif İyot Uptake

sT3 : Serbest T3

sT4 : Serbest T4

T3 : Triiyodotironin

T4 : Tiroksin

TA : Toksik Adenom

TMNG : Toksik Multinodüler Guatr

TNG : Toksik Nodüler Guatr

TRH : Tirotropin Salgılatıcı Hormon

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

TSHRAb : TSH Reseptör Antikoru

USG : Ultrasonografi

VKİ:Vücut kütle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:Tiroid bezinin anatomik yerleşimi	2
Şekil 2: Tiroid bezinin mikroskopik yapısı	3
Şekil 3:Tiroid hormon sentez ve salgısı	4
Şekil 4: Karotis arter intima media kalınlığı ölçüm yöntemi	16

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 : Tirotoksikoz nedenleri	5
Tablo 2:Tirotoksikoz semptom ve bulguları	7
Tablo 3: Hastaların karakteristik özellikleri.....	22
Tablo 4: Grupların KİMK ölçümleri	25
Tablo 5: Kontrol grubu ve RAI alan grupların KİMK karşılaştırması	27
Tablo 6: TSH düzeyi ve KİMK ilişkisi	28
Tablo 7: Serum endokan düzeyleri.....	29

1. GİRİŞ

Tirotoksikoz dolaşımdaki tiroid hormonlarının artışına bağlı dokularda fazla tiroid hormon etkisinin olduğu klinik bir durumdur. Hipertiroidi ise tiroid bezinde fazla tiroid hormonun yapıp dolaşıma salınmasını ifade eden etyolojik bir tanımlamadır.

Radyoaktif iyot I₁₃₁ (RAI) tedavisi; Graves' hastalığı (GH), Toksik adenom (TA), Toksik multinodüler guatr (TMNG) tedavisinde kullanılan bir yöntemdir [1]. GH'da medikal tedavi, RAI tedavisi ya da cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur. TA veya TMNG'de de hasta ve hastalık ilişkili faktörleri (yaş, komorbidite, nodül boyutu ve sayısı, daha önce boyun bölgesine ait cerrahi öyküsü) göz önünde bulundurarak RAI tedavisi veya cerrahi tedavi seçilir.

Son yıllarda hipertiroidi, RAI tedavisi ve kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Yapılan birkaç çalışma sonucunda RAI tedavisinin karotis intima media kalınlığı (KİMK) artışına sebep olduğu gösterilmekle birlikte hastalardaki kardiyovasküler risk halen kesinlik kazanmamıştır [2, 3].

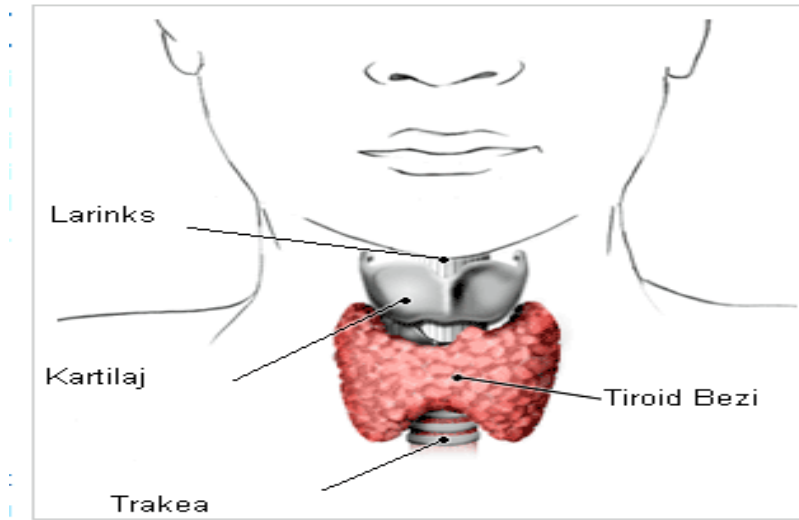
Endotel disfonksiyonu ve inflamasyon, aterosklerozun etyopatogenezinde rol alan faktörlerdir [4]. Bir endotel disfonksiyonu ölçüm tekniği olan KİMK ölçümleri günümüzde subklinik aterosklerozun önemli göstergeleri olarak görülmektedir. Literatürde RAI tedavisi alan hipertiroidi hastalarında kardiyovasküler riskleri ve subklinik aterosklerozu değerlendiren az sayıda çalışma mevcutken RAI tedavisi alan hipertiroidi hastaları ile medikal ya da cerrahi tedavi ile izlenen hipertiroidi hastalarının kardiyovasküler riskleri ve bu hastalarda subklinik ateroskleroz varlığını değerlendiren çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmada RAI tedavisi alan primer hipertiroidi hastalarında KİMK ölçümleri ile beraber kardiyovasküler riskin biyokimyasal belirteçlerinden serum endokan ölçümlerinin medikal tedavi ile izlenen hipertiroidili hastalarda karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TİROİD BEZİ ANATOMİSİ

Tiroit bezi boyunda trakeanın anteriorunda krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında yerleşmiştir. Tiroid bezi orta hatta isthmus ile birleştirilen iki lobdan meydana gelir. Yaklaşık % 30-50 hastada piramidal lob bulunur. Tiroid bezinin her bir lobu yaklaşık iki santimetre (cm) kalınlığında, 2 cm genişliğinde ve 4-4,5 cm uzunluğundadır. Tiroid bezi yaklaşık 20 gram (gr) ağırlığındadır [5].



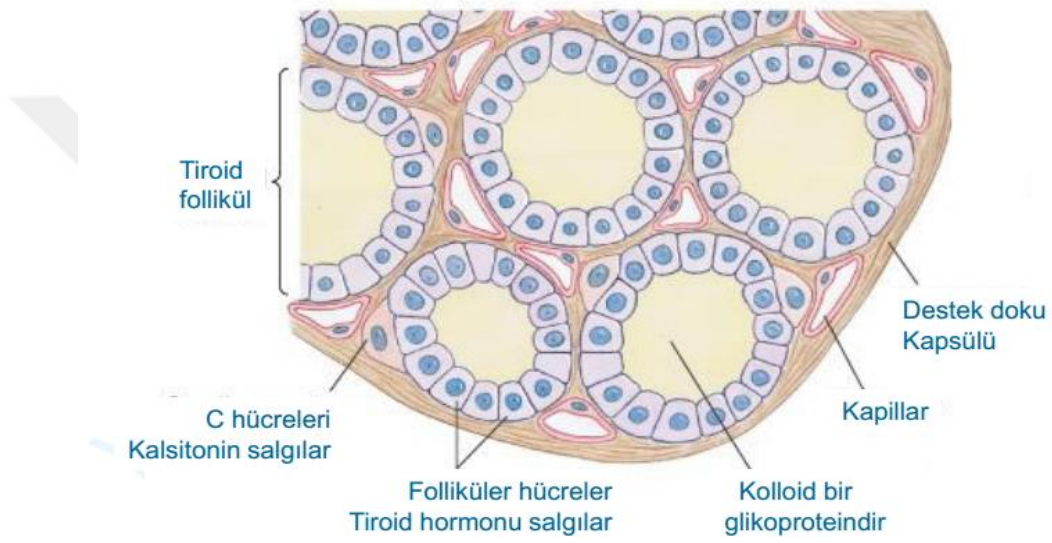
Şekil 1: Tiroid bezinin anatomik yerleşimi

2.2 TİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ

Tiroid bezi esas fonksiyonel ünitesi olan farklı boyutlardaki foliküllerden meydana gelir. Foliküllerin çapı 100 ile 1000 mikrometre (μm) arasında değişir.

Foliküller aktif iken kolumnar, inaktif iken küboidal yapı gösteren foliküler hücreler ile tiroid kitlesinin majör bileşeni olan kolloid sıvısından oluşur. Bu

hücreler glikoprotein yapıda olan ve tiroid hormonlarının öncül maddesi olan tiroglobulini salgılar. İnce bir bağ dokusu 20-50 arasında folikülü çevreleyerek lobülleri oluşturur. Lenfatik sistem, kapiller kan damarları, sempatik ve parasempatik lifler boşlukta yer alır. Tirositlerin yakınında tiroistlere göre daha az yoğunlukta olan ve kalsitonin salgılayan parafoliküler C hücreler bulunur [34].

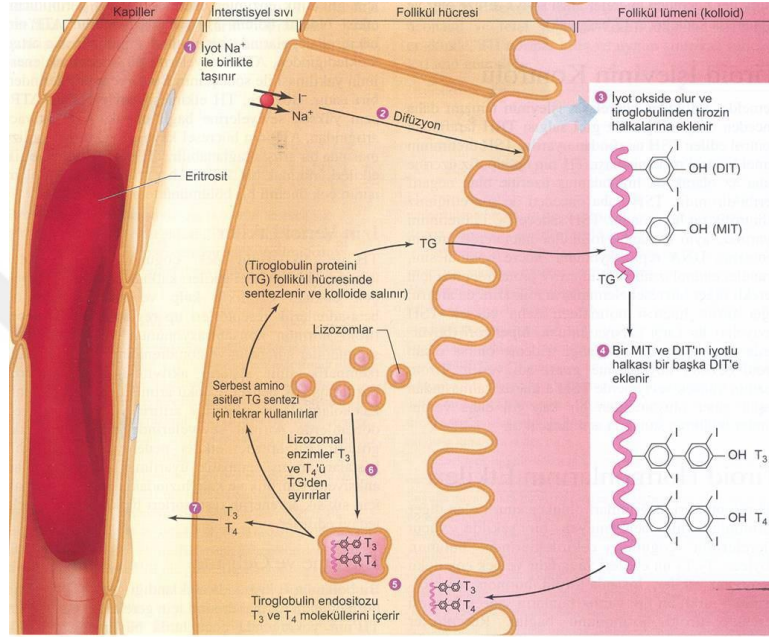


Şekil 2: Tiroid bezinin mikroskopik yapısı [34]

2.3 TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ

Tiroid bezinin fonksiyonları dolaşımdaki iyodu yakalamak, kolloid içinde hormonları tiroglobuline bağlı olarak depolamak, tiroid hormonlarını sentezlemek ve salgılamaktır. Fizyolojik olarak önemli olan iki tiroid hormonu; L-triiodotironin (T3) ve L-tiroksin (T4)'dir. İyotun tiroid bezi tarafından yakalanması, tiroid bezinden hormon sentez ve salınımı hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının kontrolü altındadır. Artmış tiroid hormon ihtiyacında, anterior hipofizden salgısı artan TSH; tiroglobulinin proteolizine dolaşıma tiroid hormon

sekresyonuna neden olur. Hipotalamik TRH salgısı da TSH salınımını uyarır. T3 ve T4 hormonlarının hipofizer TSH ve daha az düzeyde de TRH üzerinde ‘negatif feedback’ etkisi bulunur [35].



Şekil 3: Tiroid hormon sentez ve salgısı [34]

2.4 HİPERTİROİDİ

Tirotoksikoz dolaşımında tiroid hormonlarının fazla olması durumunu ifade eder. Hipertiroidi ise tiroid hormonlarının tiroit bezinden sentez ve salınımının artması ile karakterize durumdur. En sık hipertiroidizm nedenleri Graves' hastalığı, toksik adenom ve toksik multinodüler guatr'dır.

Tirotoksikozun nedenleri Tablo-1 de özetlenmiştir.

Tablo 1 : Tirotoksikoz nedenleri

Primer Hipertiroidizm
Graves' hastalığı
Toksik multinodüler guatr
Toksik adenom
Hipertiroid tiroid karsinomu
TSH reseptör mutasyonları
Alfa Gs protein mutasyonu (Mc Cune Albright sendromu)
Struma ovarii
Aşırı iyot alımına bağlı hipertiroidi (Jod Basedow etkisi)
Hipertiroidizm olmadan Tirotoksikoz
Subakut tiroidit
Sessiz tiroidit
Tiroid destrüksiyonuna neden olan ; ilaç,radyasyon,adenom infarktı
Egzogen tiroid hormon kullanımı (iyatrojenik,thyrotoksikozis faktisya)
Sekonder Hipertiroidizm
TSH sekrete eden hipofiz adenoma
Tiroid hormonu direnç sendromu
Trofoblast tümörler (mol hidatiform,koryokarsinom)
hCG nin indüklediği gestasyonel hipertiroidizm
Epoprostenol tedavisi

2.4.1 GRAVES' HASTALIĞI

İlk defa 1825'de Robert Graves tarafından tanımlanmıştır. En sık hipertiroidizm nedenidir; hipertiroidilerin %60-80'ini oluşturur. Graves' hastalığı diffüz guatr ve tirotoksikozla karakterize, infiltratif orbitopati ve infiltratif dermatopati ile de seyredebilen otoimmün bir hastalıktır.

2.4.1.1. Epidemiyoloji

GH kadınlarda %2 erkeklerde %0.2 sıklıkta görülür. Sıklıkla 20-50 yaş arasında görülür. İyot alım fazlalığı olan bölgelerde iyot alım eksikliği olan bölgelere göre daha sık görülür.

2.4.1.2. Patogenez

Çevresel ve genetik faktörler (HLA-DR polimorfizmi ve CTLA-4, CD25, PTPN22, FCRL3, CD226 immun regülasyon genleri ile ilişkili) ile TSH reseptör (TSH-R) stimülasyonuna bağlı tiroid sentez ve sekresyonunda artış rol oynar. GH'da TSH-R antikorları tiroid glandında, kemik iliğinde, lenf nodunda sentezlenebilir [35].

2.4.1.3 Risk Faktörleri

Genetik yatkınlık: GH, genetik faktörlerle yakından ilişkilidir. Tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre GH görülme oranı daha yüksektir [6].

Cinsiyet: GH, kadınlarda daha sık görülür. Puberte sonrası ortaya çıkma eğilimi daha fazladır. Puberte öncesi cinsiyet farkı yoktur. GH menopoz döneminde de ortaya çıkabilir. Hastalık erkeklerde ileri yaşta görüldüğünde hastalık klinik olarak daha şiddetli ve oftalmopati görülme oranı daha fazladır [7].

Sigara: GH için risk faktörüdür. GH'de sigara içimi oftalmopati gelişiminde önlenemez önemli bir risk faktörüdür [35].

İyot ve ilaçlar: Amiodaron ve iyotlu kontrast maddeler gibi iyot içeren ilaçlar; GH'nın başlangıcını tetikler veya hastalığın nüks etmesine neden olur [8].

Radyasyon: Radyasyona maruz kalan bireylerde otoimmün tiroid hastalığı riski artar [36].

2.4.1.4 Semptom ve bulgular

GH’de görülen semptom ve bulgular diğer tirotoksikozda görülenler ile benzerdir. Hastanın kliniği tirotoksikozun şiddeti, hastalığın süresi, tiroid hormonuna bireysel duyarlılık ve hastanın yaşına bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Tirotoksikozun semptom ve bulguları Tablo-2 de özetlenmiştir.

SEPTOMLAR	BULGULAR
Sinirlilik, yorgunluk	Taşikardi
Dispne, Çarpıntı	Tremor
Kilo kaybı ve iştah artışı	Tiroid bezinde büyüme
Sıcak intoleransı ve terleme artışı	Proptozis
Adet düzensizliği, libido kaybı, erektile disfonksiyon	Kas güçsüzlüğü, proksimal miyopati
Poliüri, dışkılama sıklığında artış	Jinekomasti

Tablo 2:Tirotoksikoz semptom ve bulguları

2.4.1.5 Tanı ve Ayırıcı tanı

Hipertiroidi, tiroid fonksiyon testleri ile saptanır. Sıklıkla serum T3 ve T4 yüksek; TSH düzeyleri düşüktür. Serum serbest T3 (sT3) düzeyleri serum serbest T4 (sT4) düzeylerine göre oransal olarak daha yüksek saptanabilir. Bazı hipertiroidili hastalarda serum sT4 düzeyi normal sadece serum sT3 düzeyi yüksek ve serum TSH düzeyi baskılı saptanabilir. Bu laboratuvar bulguları “T3 toksikozu” olarak adlandırılır. Sublinik hipertiroidizm; normal serum sT3 ve sT4 düzeyine eşlik eden düşük TSH düzeyleri olmasıdır.

Klinik ve laboratuvar bulguları ile hipertiroidizm saptanan hastalarda hipertiroidizmin sebebi araştırılmalıdır. Hastada yeni başlangıçlı oftalmopati, büyük nodül içermeyen guatr varlığında GH akla gelmelidir. Hastanın klinik bulguları ile ayırıcı tanısı yapılamadığı durumda Tiroid stimulan hormon reseptörü antikoru (TSHRAb) ölçümü, Radyoaktif iyot uptake tetkiki ya da tiroid ultrasonografisi yapılabilir.

TSHRAb ölçümü hipertiroidili GH'de hem özgüllüğü hem duyarlılığı yüksek bir testtir. Tedavisiz GH'nin %90'ından fazlasında titresi yüksektir yani pozitifdir [37].

Radyoaktif iyot uptake (RAIU) ölçümü gebe olmayan tirotoksikozlu hastalarda etyolojiye yönelik kullanılan tetkiktir. Tiroid hormon sentezinin arttığı durumlarda RAIU de artar; tiroid dokusunun hasarına ya da inflamasyonuna bağlı artan tiroid hormon salgısıyla oluşan tirotoksikozlarda ise RAIU düşüktür. GH'de tiroid bezindeki RAIU artmıştır. Sessiz tiroidit, subakut tiroidit, faktisyöz tirotoksikozu ve amiodarona bağlı Tip 2 tirotoksikozu gibi hastalıklardan ayırıcı tanıda yararlıdır [10].

Tiroid ultrasonografisi ile tiroid bezinin lokalizasyonu, parankimin yapısı ve içeriğindeki solid kistik oluşumlar, tiroid dokusunun kanlanması değerlendirilebilir. Hipertiroidisi olan GH'de tiroid bezinin ekojenitesinde diffüz değişiklikler olur.

2.4.1.6 Tedavi

GH'de tedavi yaklaşımı yaklaşım semptomların hızla düzeltilmesini (beta-blokör tedavi) ve tiroid hormon sentezinin azaltılmasını (anti-tiroid ilaçlar, RAI tedavi, cerrahi) içerir [11].

Semptomatik tirotoksikozu olan hastalarda β -bloker tedavi olarak propranolol, atenolol, metoprolol ya da diğer β -bloker ajanlar tercih edilebilir. β -

blokür tedaviler ile titreme, çarpıntı, aşırı terleme, tremor ve taşikardi gibi adrenerjik bulguları azalır. Propranolol'un ayrıca T4-T3 dönüşümünü inhibe edici etkisi de vardır [12].

Antitiroid tedavi

Antitiroid tedavi olarak tionamid sınıfı ilaçlar; metimazol (MMI), propiltiourasil (PTU) ve karbimazol mevcuttur. Antitiroid ilaç(ATİ) olarak MMI, özel durumlarda (gebeliğin birinci trimesteri ve tiroid fırtınası gibi) ise PTU kullanılmalıdır. Antitiroid ilaçlar (ATİ) tiroid hormon sentezini azaltarak ötiroidizm sağlar. ATİ tiroid peroksidazı, iyodun oksidasyonunu ve organifikasyonunu inhibe eder ve T4 ve T3 oluşumunu azaltır. PTU ayrıca periferik dokularda T4-T3 dönüşümünü azaltır. Karbimazol metimazole dönüşerek etkisini gösterir ancak ülkemizde bulunmamaktadır. ATİ tedavisi başlanan hastaların büyük kısmı 6-8 hafta içinde ötiroid olurlar. Remisyon için uzun süreli tedavi gerektiği için hastalarda, ötiroidizm sağlandıktan sonra dozun azaltılarak, hastalığı kontrol etmek için gerekli minimum dozunda devam edilmesi gerekmektedir.

Tedavi 1- 1.5 yılda tamamlanabilir [38]. Bu tedavinin ardından takipte relaps oranı %30-50 civarındadır [39]. Antitiroid tedaviye bağlı döküntü, ürtiker, ateş, artralji, hepatit, kolestaz, SLE benzeri vaskülit, agranülositoz gibi yan etkiler görülebilir.

Radyoaktif İyot tedavisi

Tiroid hormon sentezinin azaltılmasına yönelik diğer bir tedavi seçeneğidir. Saul Hertz ve Arthur Roberts hipertiroidizm tedavisinde I-131'i ilk defa 1941 yılında uygulamıştır [40]. I-131 tedavi amacı ile oral olarak kapsül ya da sıvı formda uygulanır. Hastaya I-131 4-6 saat açlıktan sonra verilir. I-131 tiroid folikül hücresi içine NIS aracılığı ile aktif transport ile alınır. Organifiye edilir ve kolloid içerisinde depolanır. I-131 hem gama (γ) hem de beta(β) ışını yayar. Hücre içine alınan I-131'in saçtığı β ışını DNA'da hasara yol açarak hücre ölümüne neden olur [13].

RAI tedavisinde mutlak kontrendikasyonlar gebelik durumu ve emzirme dönemi, tiroid malignitesi; göreceli kontrendikasyon olarak ciddi orbitopati sayılabilir.

RAİ dozunun belirlenmesi için uygulanacak bir yöntem tiroid bezi büyüklüğü ve 24 saatlik RAIU sonucuyla hesaplanan “doz hesaplaması” yöntemidir [11]. Doz, tiroid dokusunun her gramına düşen milicurie (mCi) veya megabecquerel (MBq) olarak hesaplanmaktadır. GH’da küratif bir tedavi için dozlar (0.15-0.2mCi/g) tercih edilmektedir. Bazı TA veya TMNG hastalarında Graves’li hastalardan daha yüksek dozlarda RAI dozu tercih edilmektedir [14].

RAİ dozu belirlenmesinde kullanılan diğer yöntem “sabit doz” kullanımıdır. Doz, bezin palpasyonla veya USG/sintigrafi ile boyutlarının saptanması esasına göre belirlenir. Kullanılan doz 5-15 mCi(185-555 MBq) arasında değişir [15].

Sıklıkla kullanılan kılavuzlara göre hipertiroidi tedavisinde; doz hesaplama yöntemine göre tedavi etkinliği olması ve hipotiroidi geliştirme insidansı açısından doz hesaplama yöntemi ile fark olmaması nedeni ile yaygın olarak kullanılan sabit doz metodudur.

Cerrahi

Cerrahi tedavi; RAI tedavisi almak istemeyen hastalarda, antitroid ilaçların yan etkilerinin olduğu durumda, hipertiroidinin hızlı düzeltilmesi planlandığında düşünülebilir. Aşağıda belirtilen durumlarda cerrahi tedavinin öncelikle tercih edilmesi önerilmektedir [16]:

- Birçok kez RAI tedavisi alan, sınırlı küçülme sağlanan büyük guatr varlığında
- Ciddi obstrüksiyon bulgularına neden olan guatr varlığında,
- Nonfonksiyone büyük tiroid nodülü varlığında ya da tiroid malignite şüphesi olan vakalarda,
- Hiperparatiroidi eşlik eden ve paratiroidektomi planlanan hastalarda,

- Orta ya da şiddetli Graves' orbitopatisi (GO) olan hastalarda,
- Gebelik durumunda ATİ tedavisine alerjisi olan ya da tedaviye yanıtı yetersiz olan durumlarda,
- RAI tedavisi ya da ATİ tedaviye rağmen dirençli hipertiroidi vakalarında cerrahi tedavi daha iyi bir seçenek olarak düşünülmelidir.

Cerrahiye bağlı komplikasyonlar kalıcı hipoparatiroidi riski, kalıcı rekürren larenjial sinir hasarı ve reoperasyon gerektiren kanama olabilir [34].

2.4.2 Toksik adenom ve Toksik multinodüler guatr

Toksik adenom (TA) ve Toksik multinodüler guatr (TMNG); tiroid dokusunda otonom olarak tiroid hormonu salgılayan nodül varlığıdır. Tirotoksikoz kliniği ile başvuran hastaların %5 inde otonom tiroid nodülü mevcuttur.

2.4.2.1.Patogenezi

Otoimmünite, çevresel faktörler, TSH-R aktive eden mutasyon varlığı, G-proteininde ve siklik adenozin monofosfat kaskatındaki somatik mutasyonların varlığı sorumlu tutulmaktadır.

2.4.2.2.Risk Faktörleri

Toksik Nodüler Guatr (TNG); GH'ndan daha az sıklıkta görülmekle birlikte ilerleyen yaşla sıklığı artar. Kadınlarda erkeklere göre daha sıktır. TNG için iyot eksikliği önemli bir risk faktörüdür.

2.4.2.3 Semptom ve bulgular

TNG’de dolaşımda ve dokularda tiroid hormonlarının artışına bağlı klinik bulgular oluşur ve GH ile benzerdir. TSH düşüktür; sT4 ve sT3 düzeyleri normal ya da yüksek olabilir. GH’den farklı olarak infiltratif oftalmopati ve dermatopati TNG’de görülmez. TNG da GH’den farklı olarak kardiyovasküler bulgular, AF veya atriyal taşikardi, kalp yetmezliği semptom ve bulguları daha ön plandadır [41]. Bu durumun hastalığın ileri yaşlarda daha sık olarak görülmesi ile ilişkili olduğu düşünülür. Tiroid bezinin fiziksel özelliği ve retrosternal yayılım sıklığı nedeniyle bazı semptomları yine GH’ye göre daha belirgindir [42].

2.4.2.4 Tanı ve Ayırıcı tanı

Tiroide nodül saptanan tüm hastalarda TSH bakılmalıdır. Eğer TSH suprese ise sT4, sT3 değerleri ölçülmelidir.

Görüntülemeye tiroid ultrasonografi ile tiroid bezinde nodül varlığı ve saptanan nodüllerin konumları ve boyutları değerlendirilebilir. TA ve TMNG’nin tiroid sintigrafisinde bir veya daha fazla sıcak nodül gösteren görüntülerde, azalmış uptake alanında dominant nodüle göre daha süprese normal dokuları saptanabilir. 24 saatlik RAIU’i; TNG’de GH’nin aksine normal veya hafif yükselmiştir [43].

2.4.2.5 Tedavi

TMNG ve TA’da tedavi olarak RAI ya da cerrahi tercih edilir; toksik nodüler hastalıklar ATİ ile remisyona girmez. ATİ primer tedavi olarak uzun süreli (1- 1.5 yıl) kullanımdan ziyade ablatif tedaviye hazırlık döneminde, geçici olarak kullanılır.

Radyoaktif iyot tedavisi

RAI tedavisi; TA ve TMNG da sıklıkla uygulanan kalıcı tedavi yöntemidir. RAI tedavisi, ABD’de hipertiroidi tedavisinde sıklıkla kullanılan yöntemdir. Japonya ve Avrupa’da ATİ tedavisi ve/veya cerrahi tedavi tercih edilmektedir [17].

RAI tedavisi sonrasında oluşabilecek radyasyon tiroiditine bağlı tirotoksik alevlenmeyi önlemek için, hastaların ötiroid oluncaya kadar, ATİ ile hazırlanması önerilmektedir. β -blokür tedavi RAI öncesi ve sonrası tirotoksik semptom ve bulgularının kontrol edilmesinde yararlıdır. Radyoaktif tedavi sonrası 6. ayda TSH halen 0.1 mU/L altında ise ikinci doz planlanabilir [44].

RAI ile tedavi edilecek TMNG hastalarında GH’ne göre daha yüksek dozlar gerekebilir. TA ve TMNG tedavisi sonrasında hipotiroidi GH’ye göre daha az görülmektedir. Çünkü fokal otonomi gösteren bölgelerde I-131 tutulumu daha fazla iken, komşu dokuda ve tiroid bezinin diğer lobunda otonom nodülün supresif etkisine bağlı RAI tutulumu sınırlıdır. Sonuç olarak I-131’in sadece otonomi gösteren alanlara etki etmesi nedeniyle, hastaların çoğu RAI tedavisi sonrası ötiroid seyretmektedir [18].

Cerrahi

Cerrahi, tiroide bağlı bası semptomları ön planda olan, tiroid kanseri şüphesi olan, hızlı ötiroidizm planlanan ya da radyasyon güvenlik önerilerini uygulaması mümkün olmayan hastalar için uygun tedavi yöntemidir [18].

TMNG hastalarında totale yakın (subtotal) ya da total tiroidektomi tercih edilmelidir. TA varlığında diğer lobda nodül yoksa ipsilateral lobektomi tercih edilir. Toksik adenomda diğer lobda fonksiyone olmayan nodül var ise tedavi planı fonksiyone olmayan nodülden yapılacak olan ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu ile yapılır [1].

2.5 HİPERTİROİDİ, RAI TEDAVİSİ VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Hipertiroidizmde metabolizma artışına bağlı oluşan ihtiyacı karşılamak için kardiyovasküler sistemde; taşikardi, artmış kardiyak debi, artmış sol ventrikül kontraktilitesi ve atım hacmi, vasküler rezistansta azalma gibi değişiklikler görülür.

Sinüs taşikardisi hipertiroidide en sık görülen ritim bozukluğudur. Diğer sık görülen ritim bozuklukları atrial erken vuru ve atrial fibrilasyondur. Çarpıntı hissi sıklıkla sinüs taşikardisine ve daha az sıklıkta atrial fibrilasyona bağlı oluşur.

Tirotoksikozda kardiyovasküler semptom ve bulgularının altta yatan katekolamin metabolizması bozukluğu [19] ya da artmış katekolamin duyarlılığını yansıtan yüksek adrenerjik duruma bağlıdır ve β -bloker tedavilere yanıt verir [34].

Ayrıca tirotoksik hastalarda, muhtemelen renal perfüzyon azalmasına sekonder ortaya çıkan renin-anjiyotensin artışına bağlı sodyum reabsorbsiyonunda artıştan dolayı, intravasküler volüm artışı meydana gelebilir. Bazen de yüksek debi altta yatan koroner arter hastalığını tetikleyerek iskemiye bağlı kalp yetersizliğini ortaya çıkarabilir [34].

2.5.1 HİPERTİROİDİ, RAI TEDAVİSİ VE MORTALİTE

RAI tedavisi güvenli ve etkin olmasına rağmen bazı çalışmalarda RAI tedavisinin sonraki dönemde mortalite ile ilişkili olabileceğini, mortalitenin sadece RAI tedavisinden ziyade aşıkard hipertiroidizm, uzun süren subklinik hipertiroidi ya da RAI tedavisi sonrası gelişen hipotiroidi ile ilişkili olabileceğini gösterilmiş.

Hipertiroidi ve hipotiroidili hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite, vasküler nedenli mortalite ve morbidite nedenlerini araştırmak için yapılan bir

çalışmada; hipotiroidi ya da hipertiroidi nedeni ile tedavi alan hasta gruplarında ciddi vasküler olay ya da tüm nedenlere bağlı mortalitede genel popülasyona göre artış saptanmamış [20].

Bir çalışmada 7209 RAI tedavisi alan hastanın takibi sonrasında ilk 1 yılda endokrin ve metabolik nedenli ölüm, serebrovasküler nedenli ölüm, kardiyovasküler nedenli ölüm oranlarının yüksek olduğu sonraki dönemde azaldığı gösterilmiş. Bu hastalarda genel popülasyona göre tüm sebeplere bağlı mortalitenin %13 daha fazla olduğu saptanmış [21].

40 yaş üzerindeki 2668 hipertiroidi nedeni ile RAI tedavisi alan hastanın incelendiği popülasyon bazlı bir çalışmada mortalite riskinde artış sadece RAI sonrasında gelişen hipotiroidi tedavisi için tiroid hormon replasmanı almayan hastalarda saptanmış. Aynı çalışmada subklinik hipotiroidisi olan hastalarda mortalite, iskemik kalp hastalığı ile ilişkili bulunmuş [20].

40 yaş üzerinde 1036 hasta ile yapılan popülasyon bazlı bir çalışmada ise ATİ tedavi sırasında ve RAI tedavisi sonrasında hipertiroidi devam eden hastalarda artmış mortalite saptanmış; RAI sonrası gelişen hipotiroid ve levotiroksin tedavisinin mortalite ile ilişkisi gösterilememiş [22].

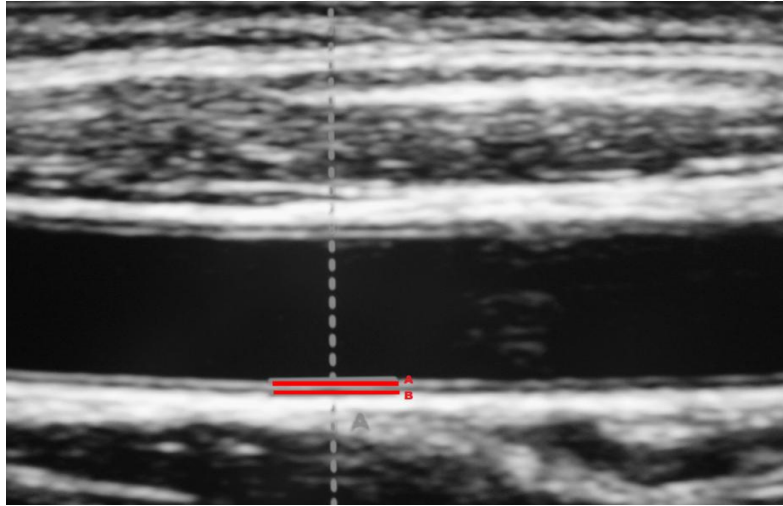
2793 RAI tedavi alan hasta ile yapılan diğer bir popülasyon bazlı çalışmada ise serebrovasküler olay nedeni ile artmış mortalite saptanmış ancak bu mortalitenin RAI tedavisi ya da altta yatan hipertiroidiye bağlı olabileceği düşünülmüş [23].

2.5.2 HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ

KİMK ölçümü arteriyel sistemdeki erken dönem aterosklerotik değişikliklerin bir göstergesi olarak kullanılan, ultrasonografi ile yapılan non-invaziv ve kolay bir yöntemdir. Yaş, diabetes mellitus, hipertansiyon, total kolesterol düzeyi ve sigara öyküsü gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir. Ayrıca KİMK'in kardiyovasküler hastalıklarla (angina pectoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı) ile ilişkisi gösterilmiştir [24].

Bir çalışmada 45 yaş ve üzerinde olan ve tiroid fonksiyon tesleri bilinmeden 2086 hastanın KİMK lm sonucunda, TFT ile KİMK arasında lineer bir ilişki bulunmuş ve en yüksek KİMK'in hipertiroidili hastalarda, en düşük KİMK'in hipotiroidili hastalarda olduğu saptanmış. Tiroid fonksiyonlarının KİMK için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiş [25].

RAI tedavisi alan hastalarda KİMK'i inceleyen çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Bu konuda yapılan prospektif bir çalışmada RAI tedavisi alan hastaların tedavi sonrası (3 ay ve sonrası dönemde) KİMK'in kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmış; KİMK'in düşük doz RAI tedavisi alanlarda daha düşük olduğu gösterilmiş [2]. Farklı bir çalışmada hipertiroidi nedeni ile RAI alan hastalarda tedavi öncesi ve 1 yıllık takipte KİMK ve femoral arter intima-media kalınlığı ölçülmüş. Graves' hastalarında KİMK 0. ve 3.aylar arasında anlamlı artış saptanmıştır [3]. Ancak bu bulguları desteklemeyen ve RAI alan hastalarda KİMK'in değişmediğini savunan çalışmalarda mevcuttur [21, 26].



şekil 4: Karotis arter intima media kalınlığı ölçüm yöntemi

2.5.3 ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE ENDOKAN

İnflamasyonun ateroskleroz oluşumundaki rolü ilgili bilgiler ve çalışmalar arttıkça endotel aktivasyonu ve inflamasyon belirteçlerinin hastaların kardiyovasküler riskini belirleme ve yeni tedavi olanakları gelişimindeki faydası da ortaya konmuştur [27].

İnsan endotelyal hücre spesifik molekül (endothelial cell-specific molecule 1 (ESM-1) olarak bilinen endokan ilk kez 1996 yılında insan endotelyal hücrelerinden klonlanmıştır [28]. Yakın zamanlı kullanılmaya başlanan endokan; vasküler endotelyal hücrelerden salgınır ve serumda tespit edilebilen 20 kDa ağırlığında tek zincirli bir proteoglikandır [28] [29]. Deri, yağ dokusu, koroner arterler gibi farklı dokuların endotelyal hücrelerinde de gösterilmiştir [30]. Hücre adezyonu, migrasyonu ve proliferasyonu gibi birçok biyolojik olayın yürütmesinde ve tümör progresyonunda rol almaktadır [31].

Akut inflamasyonda hem vasküler endotel hem de lökosit yüzeyinde ortaya çıkan adezyon molekülleri; lökositlerin damar duvarından inflamasyon bölgesine göçlerini kolaylaştırır. Endokan, akut inflamasyonda lökositlerin migrasyonu ve göçünü engellemektedir. Bu etkinin mekanizmasında ise: endokanın lökosit yüzeyinde bulunan lenfosit fonksiyon ilişkili antijen-1 (lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1)) ile bağlanması endotelyal yüzeyde bulunan ligandlar ile etkileşimi önler. Böylece, lökositlerin endotel yüzeyde yuvarlanmaları ve periferik dokularda inflamatuvar bölgelere trans-migrasyonu önlenmiş olur [31]. Endokan endotelin katıldığı patolojik süreçte rol oynayabilir ya da altta yatan patoloji varlığında endotel disfonksiyon belirteci olabilir [32].

Endokan molekülünün aterosklerozla ilişkili olabileceği hipertansif hasta grubunda yapılan bir çalışmada araştırılmış; hipertansif hastalarda serum endokan

düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı ve akım aracılı dilatasyon arasında yakın ilişki gösterilmiştir [33].

Ülkemizde 35 subklinik hipotiroidili hasta ve 21 kontrol grubu katılımcı ile yapılan subklinik hipotiroidili hastalarda endotel disfonksiyonunu araştıran bir çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda serum endokan düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır [52].

Literatürde hipertiroidili hastalarında endokan seviyelerini araştıran çalışma saptanamamıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. HASTALARIN ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'ne Ekim 2016 ve Şubat 2017 tarihleri arasında başvuran ve medikal tedavi ile takip edilmekte olan hipertirodi hastaları ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Ekim 2016 ve Haziran 2017 tarihleri arasında hipertirodi nedeni ile RAI tedavisi planlanan hastalar alındı. Daha önce RAI tedavisi ya da baş boyun bölgesine Radyoterapi öyküsü olan, bilinen aterosklerotik kalp hastalığı ya da perifer arter hastalığı bulunan, antihiperlipidemik tedavi alan, alkol ya da madde bağımlılığı bulunan ve çalışmaya uyumu etkileyecek mental hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastaların detaylı hikayesi alındı, sistem sorgusu ve fizik muayene yapıldı. Sigara içme durumları, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, ailede kardiyovasküler sistem ve tiroid hastalığı öyküleri, boy ve kiloları, bel çevresi ölçümleri, sistolik ve diastolik kan basınçları, tiroid ultrasonografileri (tiroid boyutları, nodül olup olmadığı, varsa nodül boyutları, Graves' hastaları için tiroid kanlanma paterni) kaydedildi.

Hastalarda rutin biyokimyasal parametrelerden Açlık kan şekerleri, TSH, serbest T4 (sT4), serbest T3 (sT3), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K), Trigliserit (TG) düzeyi ölçümleri yapıldı. Tüm hastalara KİMK ölçümü ile serum endokan düzeyleri ölçümleri yapıldı.

3.2.KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI ÖLÇÜM TEKNİĞİ

Ölçümlerde “Hitachi eub 7000hv machine with 6-13 Mhz linea transducer and elastograpy” ultrasonografi cihazı ve 12L prob kullanıldı. KİMK ölçümü az ışıklı, izole, sessiz ve 20°C sıcaklığı bulunan ultrasonografi odasında; hasta supin pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda ve kafa incelenen tarafın tersine en az 20 derece açı ile çevrili durumdayken yapıldı. Gri skala inceleme ile her iki karotid arterler transvers planda ve longitudinal planda taranıp, plak varlığı araştırıldı. Gri skala incelemede iki tarafın da en kalın yerinde intima media kalınlığı, damar lümeni ekojenitesi ile media/adventisya ekojenitesi arası olarak tanımlanan mesafeden sağ ve sol karotislerde ana karotid arter ve internal karotis arter başlangıcından 3'er defa manuel olarak ölçüldü. Bu üç ölçümün ortalaması sağ KİMK ve sol KİMK olarak kaydedildi. RAI alan hastaların bazal KİMK ölçümü ve tedavi sonrası 3.ay KİMK ölçümleri; medikal tedavi ile takip edilen hastaların çalışmaya dahil edildikleri 0.ay ve 3. ay KİMK ölçümü sağ ve sol KİMK olarak kaydedildi.

3.3. LABORATUAR

Hastalardan 8 saat açlık sonrası alınan kan örneklerinden Açlık kan şekeri, LDL-K, HDL-K, Trigliserit düzeyleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında “Siemens ADVIA Chemistry 2400” cihazı ile enzimatik metod ile, sT3, sT4, TSH ölçümleri ise “Siemens ADVIA centour XP” cihazı ile kemiluminesan yöntem ile çalışıldı.

Hastalardan aynı zamanda 8 saat açlık sonrası elde edilen venöz kan numuneleri ETDA'lı tüplere alınarak 5000 rpm de santrifuj edilip serum ayrıldı ve analiz zamanına kadar -20 °C de dondurularak saklandı.

Serum endokan analizi Boster'ın Elx-800DA Biotek Instruments- Plate Reader ve Elp-40 Biotek Instruments- Plate Washer kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile Ankara Üniversitesi Endokrinoloji Laboratuvarı'nda ölçülerek sonuçların kaydedildi.

3.4. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

Araştırmadaki tüm katılımcılara araştırma ile ilgili sözel ve yazılı bilgilendirme yapılmış ve aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır. Araştırma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nu 27 Ekim 2016 tarihli ve 16-839-16 numaralı kararı ile etik kurul onayı almıştır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel veri analizleri IBM SPSS 23.0 paket programı ile yapılmıştır. Betimleyici istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma ve minimum-maksimum değerleri ile birlikte sunulmuştur. Kategorik değişkenler için sıklık değerleri (vaka sayısı), yüzdeleri ile birlikte gösterilmiştir.

Gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı, eğer grup sayısı iki ise (kontrol-hasta grubu, kadın-erkek gibi) normal dağılımın sağlandığı durumlarda bağımsız örneklem t-testi (independent sample t-test) ile normal dağılımdan sapma olduğu durumlarda parametrik olmayan Mann-Whitney U test ile test edilmiştir.

Bir grup üzerinde farklı iki zaman diliminde tekrarlanan ölçümler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlılığı normal dağılımın sağlandığı durumlarda bağımlı örneklem t-testi (paired sample t-test) dağılımın normal olmadığı durumlarda Wilcoxon Signed-Rank test ile analiz edilmiştir. Grup sayısının ikiden fazla olduğu durumlarda normal dağılım varsayımının ihlal

edildiği durumlarda parametrik olmayan Kruskal Walls testi ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı test edilmiştir.

Kategorik değişkenler için; gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığı ki-kare bağımsızlık testi ile iki farklı zamanda yapılan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı McNEMAR testi ile incelenmiştir.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki, varsayımların sağlandığı durumlarda Pearson r korelasyon testi ile varsayımların ihlal edildiği durumlarda Spearman rho korelasyon testi ile analiz edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 26 RAI tedavisi alması planlanan, kontrol grubu olarak da 26 medikal tedavi ile izlenen; toplam 52 hipertiroidili hasta alındı. RAI alan grupta 15 (%58) kadın, 11 (%42) erkek; medikal tedavi ile izlenen hasta grubunda (kontrol grubu) ise 21 (%81) kadın, 5 (%19) erkek hasta çalışmaya katıldı. RAI alan grubun yaş ortalaması 57.6 ± 11.7 (minimum 29, maksimum 75) medikal tedavi ile izlenen grubun yaş ortalaması 43.7 ± 15.9 (minimum 20, maksimum 77)'dir.

RAI alan gruptaki 26 hastanın da 14'ünde TMNG, 6'sında TA ve 6'sında da GH; medikal tedavi grubundaki 26 hastanın 21'inde GH, 5'inde TMNG vardır. Cinsiyet, Hipertansiyon (HT) öyküsü, Diabetes Mellitus (DM) öyküsü, LDL-K, HDL-K ve Triglicerit (TG) düzeyi, vücut kütle indeksi (VKİ), bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı, sigara kullanımı, ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

RAI tedavisi alan tüm hastalar RAI sonrası antitiroid tedavi verilmeden izlenirken; medikal tedavi ile izlem grubundaki hastalar antitiroid tedavi ile takip edilmektedir.

Her iki grupta da Aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH), Serobrovasküler olay (SVO), Pulmoner Tromboemboli (PTE), Derin ven trombozu (DVT) öyküsü olan hastaya rastlanmamıştır.

Hastaların karakteristik özellikleri Tablo-3'te özetlenmiştir.

Tablo 3: Hastaların karakteristik özellikleri

	Medikal tedavi grubu (n=26)	RAI tedavi grubu (n=26)	p
Cinsiyet(K/E)	21/5	15/11	0.13
Yaş(yıl) ^a	43.7±15.9	57.6±11.7	<0.01
VKİ(kg/m ²) ^b	28.0(17.5-40.0)	28.0 (21.0-40.0)	0.56
Bel çevresi (cm)	89 (61.0-110.0)	92.0 (75.0-118.0)	0.09
Kan basıncı (mm/Hg) ^a sistolik/diastolik	130.3±12.7 77.1±8.9	127.4±14.7 74.6±10.9	0 .96 .0 64
LDL-K (mg/dl) ^a	106.4±29.8	107.4±35.3	0 .93
HDL-K (mg/dl) ^a	52.5±13.4	51.9±14.5	0.98
Trigliserit (mg/dl) ^a	136.4±101.3	127.0±55.3	0.48
Sigara kullanımı	6	2	0.25
Hipertansiyon	4	9	0.20
Diabetes Mellitus	3	5	0.70
Ailede DM/HT/ASKH öyküsü	16	17	0.85
TSH düşük (<0.5)	11	23	<0.01

^aortalama±standart deviasyon ^bortanca(minimum-maksimum) VKİ:Vücut kütle indeksi

Hastaların aile öyküsü incelendiğinde medikal tedavi grubundaki hastaların 17'sinde, RAI alan gruptaki hastaların da 14'ünde ailede tiroid hastalığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Yapılan tiroid ultrasonografisinde farklı hastalık gruplarında tiroid volümleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Her iki grupta hastaların çalışmaya alındığı 0.ay ve takipte 3. ay TSH değerlerinin değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı McNEMAR testi ile incelenmiştir. Kontrol grubunda 0.aydaki TSH değerleri 15 hastada normal/yüksek (TSH: ≥ 0.5 mU/ml) iken 11 hastada düşük (TSH <0.5 mU/ml); 3. aydaki değerlendirmede TSH 18 hastada normal/yüksek (TSH: ≥ 0.5 mU/ml) iken 8 hastada düşük (TSH <0.5 mU/ml) saptanmış ve ilk ölçüm ile ikinci ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p = 0.45$). RAI alan grupta 0.aydaki TSH 3 hastada normal/yüksek (TSH: ≥ 0.5 mU/ml) iken 23 hastada düşük (TSH <0.5 mU/ml), 3.aydaki TSH değerleri ise 23 hastada normal/yüksek (TSH: ≥ 0.5 mU/ml), 3 hastada düşük (TSH <0.5 mU/ml) saptanmış ve ikinci ölçümde TSH normal/yüksek olan hastaların birinci ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı arttığı gözlenmiştir ($p < .001$).

4.1 KİMK Değerlendirmesi

Hastaların 0. ay ve 3. ay sağ ve sol KİMK ölçümleri yapılmıştır. Sağ ve sol KİMK ortalaması alınarak ortalama KİMK hesaplanmıştır.

Tüm hastaların bazal (0.ay) KİMK ortalaması 0.69 ± 0.13 ; KİMK 3. ay ortalaması 0.72 ± 0.11 olarak hesaplanmıştır.

Bazal (0.ay) KİMK ile bel çevresi ($p = 0.08$), LDL düzeyi ($p = 0.37$).ve trigliserit düzeyi ($p = 0.15$) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Cinsiyete ile bazal (0.ay) KİMK anlamlı ilişki saptanmamış: 0.ay sağ KİMK ve 0.ay sol KİMK arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Mann-Whitney U test ile test edilmiş anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Sigara içme durumu ile bazal ortalama KİMK arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p = 0.89$). Sigara içme durumu ve KİMK arasında anlamlı fark olup olmadığı Kruskal Wallis test ile analiz edilmiştir. Test sonuçlarına göre sigara hiç içmemiş grup ile diğerleri (aktif içici ve ex-smoker) bir grup olarak karşılaştırıldığında sol KİMK 0. ay ve sol KİMK 3. ay değerleri hiç sigara içmemiş grupta istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktür ($p < 0.05$).

Tüm hastalar incelendiğinde; 52 hastanın 13'ünün HT mevcuttur. HT olan hastaların sağ ve sol KİMK 0. ay ölçümleri HT olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek ($Z = -2.39$, $p < 0.05$) ($Z = -2.67$, $p < 0.01$) bulunmuştur.

Tüm hastalar incelendiğinde; 52 hastanın 8'inde DM mevcuttur. DM'si olan hastaların ortalama, sağ ve sol KİMK 0. ay ölçümü ile DM'si olmayan hastaların ortalama sağ ve sol KİMK 0.ay ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Bazal ortalama KİMK ile TSH düzeyi ilişkisi değerlendirildiğinde; TSH düzeyi ile ilişkili bulunmazken ($p = 0.23$); hastalar TSH düzeylerine göre TSH düşük ($TSH < 0.5$ mU/ml) ve TSH normal/yüksek ($TSH \geq 0.5$ mU/ml) olarak sınıflandırıldığında TSH düşük olanların KİMK anlamlı yüksek bulunmuştur ($Z = -2.17$ $p < 0.05$). Ancak yaştan bağımsız olarak değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Bazal ortalama KİMK ve sT4 arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($\rho = -.07$, $p = 0.62$).

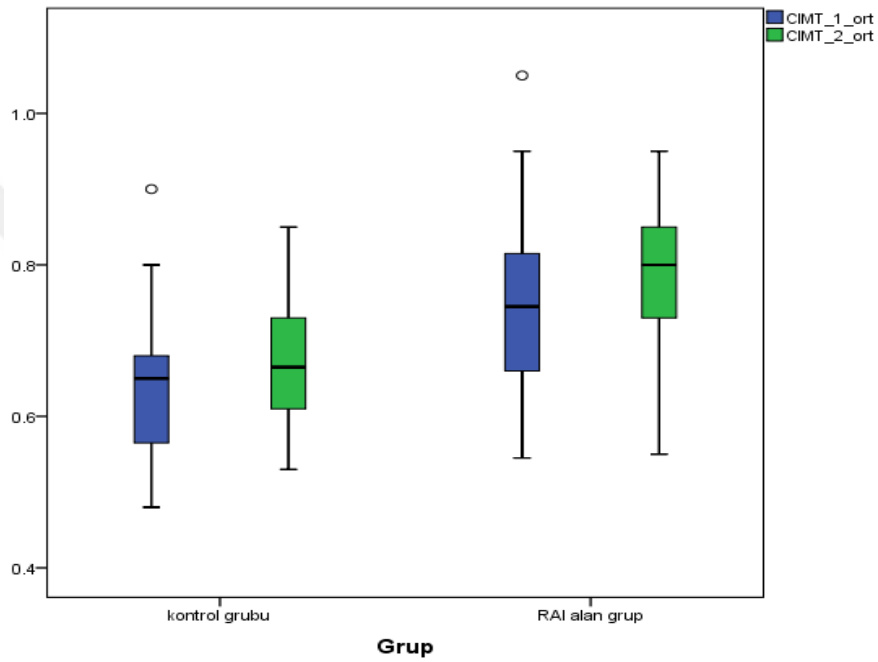
Bazal ortalama KİMK'in yaş ile pozitif ilişkili saptanmıştır ($p < 0.001$).

Bazal ortalama KİMK'in VKİ arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır ($r = .28$, $p < 0.05$).

Tüm hastalarda sol 0.ay KİMK ile sağ 0.ay KİMK'in benzer olduğu görülmüştür ($Z = -4.41$, $p = 0.66$).

Hastaların KİMK sağ ve sol ölçümleri ayrı ayrı incelendiğinde; sağ KİMK 0.ay ile 0.aydaki sistolik KB arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0.01$).

Tüm hastaların 3.ay ortalama KİMK değerleri 0.ay ortalama KİMK değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($t = -3.65, p < 0.01$). Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde kontrol grubunda 3.ay ortalama KİMK 0.ay ortalama KİMK'den istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($t = -2.45, p < 0.05$). RAI alan grupta da 3.ay ortalama KİMK 0.ay ortalama KİMK'den istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur ($t = -2.66, p < 0.05$).



Tablo 4: Grupların KİMK ölçümleri

Sağ KİMK 3. ay ve sağ KİMK 0.ay değerleri arasındaki fark bağımlı örneklem t-testi ile test edilmiştir. Tüm hastalarda sağ KİMK 3.aydaki değeri (0.72 ± 0.12) sağ KİMK 0.aydaki değerinden (0.69 ± 0.15) istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksektir ($t(51) = -2.63, p < 0.05$). Ancak etki büyüklüğünün düşük olduğu hesaplanmıştır (*Cohen's d* = 0.36).

Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde, kontrol grubunda sağ KİMK 3.aydaki (0.67 ± 0.09) ile sağ KİMK 0.aydaki değeri (0.64 ± 0.11) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($t(25) = -1.64, p = 0.12$). RAI alan grupta ise sağ KİMK 3.aydaki değeri (0.77 ± 0.12) ile sağ KİMK 0.aydaki değeri (0.74 ± 0.16)

arasında istatistiksel olarak anlamlı uç değerde fark saptanmış ($t(25) = -2.54$ $p = 0.05$), etki büyüklüğü düşük (*Cohen's d* = 0.40) olarak hesaplanmıştır.

Sol KİMK 3. ay ve sol KİMK 0.ay değerleri arasındaki fark bağımlı örneklem t-testi ile test edilmiştir. Tüm hastalarda sol KİMK 3.aydaki değeri (0.73 ± 0.11) sol KİMK 0.aydaki değerinden (0.69 ± 0.13) istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksektir ($t(50) = -3.47$ $p < 0.01$). Etki büyüklüğünün orta düzeyin sınırında olduğu (*Cohen's d* = 0.49) hesaplanmıştır.

Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde, kontrol grubunda sol KİMK 3.ay değeri (0.67 ± 0.09), sol KİMK 0.aydaki değerinden (0.63 ± 0.11) istatistiksel olarak anlamlı daha yüksektir ($t(25) = -2.33$ $p < .05$, *Cohen's d* = 0.46). RAI alan grupta da sol KİMK 3.ay değeri (0.86 ± 0.09) ile sol KİMK 0.ay değeri (0.76 ± 0.12) arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($t(25) = -2.54$ $p = 0.05$, *Cohen's d* = 0.51).

Yaş değişkeni kontrol edilerek kontrol grubu ve RAI grubu arasında 0.ay ve 3.ay KİMK ortalamalarında anlamlı bir fark olup olmadığı ANCOVA ile test edilmiştir. Buna göre, yaş değişkeni kontrol edildiğinde kontrol grubu ile RAI alan grubun KİMK ortalama 0. ay ve 3.ay değerlerinde anlamlı fark görülmemiştir ($F(1.47) = 0.01$, $p = 0.92$).

Tüm hastalarda KİMK sağ 0.ay ve sol 0. ay ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($r = .74$, $p < 0.001$). KİMK sağ 3.ay ve sol 3. ay ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur ($r = .70$, $p < 0.001$).

Tablo 5: Kontrol grubu ve RAI alan grup KİMK karşılaştırması

		n	ortalama	SS	df	T	P	<i>Cohen's d</i>
KİMK sağ 0.ay	kontrol grubu	26	0.64	.12	50	-2.67	< .05	0.76
	RAI alan grup	26	0.74	.16				
KİMK sol 0.ay	Kontrol grubu	26	0.63	.11	49	-3.71	< .01	1.06
	RAI alan grup	25	0.76	.12				
KİMK sağ 3.ay	Kontrol grubu	26	0.66	.09	50	-3.69	< .01	1.04
	RAI alan grup	26	0.77	.12				
KİMK sol 3.ay	Kontrol grubu	26	0.67	.09	49	-5.1	< .001	1.46
	RAI alan grup	25	0.80	.09				

SS: Standart Sapma df: serbestlik derecesi t: t istatistiği

TMNG ve TA hastalarında KİMK 0.ay ve 3.ay değerleri Graves' hastalarına göre daha yüksek görülmüştür ($p < 0.01$). Hastalığı TMNG ve TA olan grubun yaşlarının (60.80 ± 10.54) hastalığı GH olan hastaların yaşlarından (41.22 ± 13.39) istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu saptanmıştır ($t(50) = 5.83$, $p < 0.001$).

RAI alan hastalarda RAI dozu ile KİMK 3.ay ölçümü arasında ilişki gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Tiroid sintigrafisi ve RAI uptake yapılmış olan hastalarda 4. saat uptake yüksek olan ve normal olan grup KİMK ölçümlerine göre Mann-Whitney U test ile karşılaştırılmıştır. Tüm KİMK değerleri için 4.saat uptake yüksek olan grup normal olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktür ($p < 0.05$). RAI uptake

4. Saat ölçümü yapılan toplam 35 hastanın 23'ü normal 12'si yüksek yüksek uptakeli saptanmış. Yüksek olanlarla normal olanların kardiyovasküler risk faktörleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. 4. Saat uptake ölçümleri yüksek olan hastaların normal olanlardan istatistiksel olarak anlamlı daha genç olduğu görülmüştür ($Z = -2.64$, $p < 0.01$). Diğer parametrelerde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

KİMK 0. ay ve 3.ay ve TSH ilişkisi değerlendirildiğinde; TSH:<0.5 mU/ml olan grubun sol KİMK 0.ay değerleri TSH≥0.5 mU/ml gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksektir ($p < 0.05$). TSH:<0.5 mU/ml olan grubun sağ KİMK 0.ay değerleri TSH≥0.5 mU/ml gruba göre istatistiksel olarak uç değerde anlamlı daha yüksektir ($p = 0.05$).

Tablo 6: TSH düzeyi ve KİMK ilişkisi

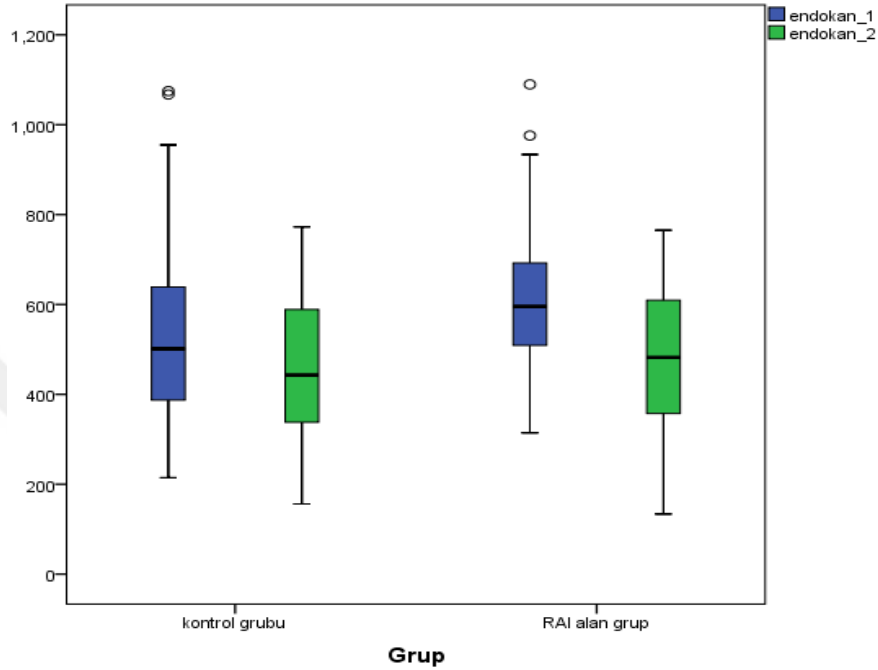
		n	ort	SS	df	t	p	Cohens' d
KİMK sağ 0.ay	TSH≥0.5	18	0.64	.12	50	-2.0	=0.05	0.57
	TSH<0.5	34	0.72	.15				
KİMK sol 0.ay	TSH≥0.5	18	0.64	.11	49	-2.33	<0.05	0.67
	TSH<0.5	33	0.72	.13				

TSHRab düzeyi ile KİMK ölçümleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

4.2 Endokan Düzeyi

3.ay serum endokan ve 0.ay endokan düzeyleri arasındaki fark endokan 0.ay için normal dağılım sağlanmadığından parametrik olmayan Wilcoxon Signed Rank Test ile analiz edilmiştir. Tüm hastalarda 3.ay serum endokan değerinin, 0.ay serum endokan değerinden istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu görülmüştür ($Z = -3.80$, $p < 0.001$). Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde kontrol

grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken ($Z = -1.87, p = 0.06$), RAI alan grupta 3.ay serum endokan düzeyinin 0.ay serum endokan düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu görülmüştür ($Z = -3.67, p < 0.001$).



Tablo 7: Serum endokan düzeyleri

0.ay serum endokan kontrol grubunda normal dağılım varsayımını ihlal ettiği için kontrol grubu ve RAI alan grup arasındaki fark Mann-Whitney U test ile incelenmiştir. İki grup arasında 0.ay serum endokan değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($Z = -1.61, p = 0.17$). 3.ay serum endokan için varsayımlar sağlandığından iki grup arasındaki fark bağımsız örneklem t-testi ile test edilmiştir. İki grup arasında 3.ay serum endokan düzeyleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($t(50) = -0.291, p = 0.8$).

RAI alan grupta ek hastalığı kanser (2 hasta akciğer kanseri, 1 hasta myelodisplastik sendrom, 1 hasta gastrointestinal stromal tümör) olan 4 hasta çıkarılıp 22 hastanın serum endokan düzeyi tekrar analiz edildiğinde yine 3.ay serum endokan düzeyi 0.ay serum endokan düzeyinden anlamlı düşük saptanmıştır ($Z = -3.25, p < 0.01$).

Tüm hastalarda ($n = 52$) yaş ile 0.ay serum endokan arasında ($\rho = .15$ $p = 0.27$) ve yaş ile 3.ay serum endokan arasında ($r = .04$ $p = 0.78$) anlamlı bir ilişkiye saptanmamıştır. Kontrol grubu ve RAI alan grup ayrı ayrı incelendiğinde yine yaş ile 0.ay serum endokan ve 3.ay endokan arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($p>0.05$).

Cinsiyete göre serum endokan düzeylerinde anlamlı bir fark olup olmadığı Mann-Whitney U test ile test edilmiş anlamlı fark saptanmamıştır. (*endokan 0.ay için* $Z = -0.46$ $p = 0.65$; *endokan 3.ay için* $Z = -1.19$ $p = 0.23$).

Sigara içme durumu ve serum endokan düzeyi arasında anlamlı fark olup olmadığı Kruskal Wallis test ile analiz edilmiştir. Test sonuçlarına göre sigara içme durumu ile arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

0. ve 3. aydaki serum endokan ölçümleri LDL-K, HDL-K, TG, sistolik KB ve diastolik KB, Bel çevresi, HT ve DM öyküsü, VKİ ve CRP'nin 0. ve 3. aydaki ölçümlerle değerlendirildiğinde hiçbir değişken ile arasında anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır.

Tiroid sintigrafisi ve RAI uptake yapılmış olan hastalarda 4. saat ve 24.saat uptake yüksek olan ve normal olan grup endokan düzeylerine göre Mann-Whitney U test ile karşılaştırılmıştır. Buna göre 4. saat ve 24. saat uptake yüksek olan grup ile normal olan grup arasında endokan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

RAI alan hastalarda RAI dozu ile serum endokan 3.ay ölçümü arasında ilişki gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Serum endokan 0. ay ve 3.ay ölçümlerde $TSH \geq 0.5$ mU/ml olanlarla $TSH < 0.5$ mU/ml olanlar arasında bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Serum endokan düzeyinin sT4 düzeyleri ilişkisine bakıldığında 0.ay ve 3 ay ölçümlerde iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($p = 0.84$, $p = 0.10$).

Serum endokan düzeyi ve TSH düzeyi değerlendirilmiş 0.ay ve 3. ayda serum endokan düzeyi ile TSH arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p = 0.51$).

TSHRab düzeyi ile serum endokan düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$).

4.3 Delta KİMK değerlendirilmesi

Hastaların ortalama KİMK 3.ay'dan ortalama KİMK 0.ay ölçümleri çıkarılarak delta KİMK elde edildi.

Delta KİMK ile TSHRab arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($\rho = .26$, $p = 0.20$).

Delta KİMK ile TSH değişimi arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($\rho = -.10$, $p = 0.49$).

Delta KİMK ile sT4 değişimi arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($\rho = .11$, $p = 0.60$).

Delta KİMK ile delta endokan arasında zayıf pozitif bir ilişki saptanmıştır ($\rho = .31$, $p < 0.05$).

4.4 Delta Endokan değerlendirmesi

Hastaların serum endokan 0.ay düzeyinden serum endokan 3.ay düzeyi çıkarılarak delta endokan elde edildi.

Delta endokan ile TSH değişim arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($\rho = -.24$, $p = 0.09$).

Delta endokan ile sT4 değişimi arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($\rho = .09$, $p = 0.53$).

Delta endokan ile sT3 değişimi arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($\rho = .07$, $p = 0.65$).

Delta endokan ile bazal sT4 arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($\rho = .19$, $p = .018$).

Delta endokan ile bazal sT3 arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($\rho = -.08$, $p = 0.61$).

5.TARTIŞMA

Hipertiroidi tiroid bezinde fazla tiroid hormonun yapılıp dolaşıma salınmasıdır. Hipertiroidi tedavisinde antitroid tedavi, cerrahi tedavi, RAI tedavisi gibi tedavi seçenekleri mevcuttur. RAI tedavisi de etkin maliyeti, ileri yaşta veya komorbiditesi olan hastalarda cerrahiye göre daha uygun bir tedavi yöntemi olarak görülmesi, uygulanma kolaylığı, düşük yan etki profili nedeni ile hipertiroidili hastalarda sıklıkla tercih edilen bir yöntemdir.

RAI tedavisi güvenli ve etkin olmasına rağmen bazı çalışmalarda RAI tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası dönemde serebrovasküler olay ve kardiyovasküler olay sıklığında artış saptanmış ve altta yatan etyolojik neden de RAI tedavisinin endotel disfonksiyonu ve subklinik ateroskleroz ilişkisi olarak düşünülmüş. Ancak hipertiroidinin de taşikardi, kardiyak aritmiler (özellikle AF), ventriküler sistolik ve diastolik fonksiyonlarda değişiklik gibi kardiyovasküler sistem üzerine etkileri bilinmektedir. Bu nedenle RAI tedavisi alan hastalarda artmış endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz tiroid hastalığına mı bağlı yoksa RAI tedavisinin bir sonucu mu sorusunu akla getirmektedir.

Hipertiroidili hastalarda RAI tedavisinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artırıp arttırmadığı konusu günümüzde araştırmaya açıktır.

Literatürde RAI tedavisi ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi, özellikle de kardiyovasküler açıdan etkilenmenin olup olmadığı ve etkilenme mevcutsa bunun altta yatan hastalığa mı yoksa tedaviye mi bağlı olduğu konusu bakımından yeterince açıklığa kavuşturulmamıştır ve bu konuyla ilgili araştırmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Bu nedenle biz de bu çalışmamızda medikal tedavi ile izlenen ve RAI tedavisi alan hipertiroidili hastalarda takipte kardiyovasküler risk faktörlerini araştırmayı amaçladık. Bu amaca yönelik olarak iki çalışma grubu oluşturduk. RAI tedavi grubuna aldığımız 26 hasta hipertiroidi tanısı almış ve RAI tedavisi alması planlanmış vakalardan oluşmuştur. Bu vaka grubu RAI tedavisinden hemen önce ve tedavi sonrası 3. ayda kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirilmiştir. Diğer gruba ise hipertiroidi tanısı almış; medikal tedavi ile izlenen ya da medikal tedavisi tamamlanmış takipte olan

26 hasta alınmıştır. Bu vaka grubu çalışmaya alındıkları ilk vizit ve takipte 3. ayda kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirilmiştir. Her iki grubun çalışmaya alındıklarında ve izlemde 3. ayda serum endokan düzeyleri ve KİMK incelenmiştir.

İki grup içinde bazal karakteristik özellikler açısından farklılık arzeden; RAI tedavisi alan grupta yaş ortalanmasının medikal tedavi ile izlem grubundan fazla olmasıdır. Ancak hipertiroidiye neden olan hastalıklar açısından değerlendirildiğinde RAI tedavisi alan grubun daha sıklıkla TMNG ve TA sahip olan hastalar; medikal tedavi grubundaki hastaların ise daha sıklıkla GH sahip hastalar olduğu için böyle bir farklılık doğmuştur.

Ayrıca her iki grubun bazal TSH değerleri de istatistiksel açıdan farklıdır. Bu farklılığa TMNG/TA da RAI tedavisinin ilk basamak tedavi seçeneklerinden olması ve hastaların çoğu zaman ATİ tedavi hiç başlanmadan RAI tedavisinin planlanması neden olmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre günümüzde bir numaralı mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Bu kardiyovasküler hastalıkların başında ASKH gelmektedir ve ASKH'nın erken dönemde öngörülmesi, önlenmesi ve subklinik ateroskleroz belirteçleri ve buna yönelik yeni buluşlar önemli bir araştırma konusudur. Endotel disfonksiyonu ve inflamasyon aterosklerozun etyopatogenezinde yer alır ve aterosklerozun erken bulgularıdır. KİMK ölçümü subklinik aterosklerozu tespit etmede tekrar edilebilir, uygulanması konusunda yeterince klinik deneyim olan ve koroner risk faktörleri ile yakın ilişkisi bulunan önemli bir belirteç olarak kullanılmaktadır [45].

Bu çalışmada kardiyovasküler risk açısından hastaların irdelenmesi KİMK ölçümleri, yine kardiyovasküler riskin göstergesi olarak kullanılabilecek serum endokan düzeylerinin ölçümleri ile yapılmaya çalışılmıştır.

KİMK ölçüm sonuçlarına göre her iki grubun 0. ay ve 3. ay ölçümleri incelendiğinde tüm ölçümlerde RAI alan grubun KİMK ölçümünün medikal tedavi grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum da kardiyovasküler risk faktörleri değerlendirildiğinde; RAI alan grubun yaş ortalamasının daha

yüksek olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür ve yaş değişkeninden bağımsız yapılan analizde her iki grupta ortalama KİMK da anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda bazal ortalama KİMK yaş, HT öyküsü ve VKİ ile ilişkili saptanmıştır. Sağ ve sol KİMK ayrı ayrı analiz edildiğinde sağ KİMK sistolik KB ile, sol KİMK sigara içme durumu ile ilişkili bulunmuştur. Tayvan’da yapılan ve 2690 hastanın KİMK’in aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada da yaş ve cinsiyetin KİMK’in ana belirleyicisi faktörler olarak saptanmıştır[46]. Çin’ de yapılan 3789 hastanın KİMK incelendiği bir çalışmada da erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara içimi, HT, DM artmış sistolik KB ve LDL-K düzeyi KİMK yüksekliği için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur [47]. Bizim çalışmamızda DM öyküsü, cinsiyet, LDL-K düzeyi ile KİMK ilişkili bulunmamıştır bu durumun çalışmaya dahil olan vaka sayının az olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde, medikal tedavi ile izlenen grupta ortalama KİMK 3.ay değerinin ortalama KİMK 0.ay değerinden istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu saptanmıştır. RAI alan grupta da ortalama KİMK 3.ay değeri ile ortalama KİMK 0.ay değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuçlarda dikkat çekici nokta KİMK artışının hem RAI alan grupta hem de medikal tedavi ile izlem grubunda saptanmasıdır. Türkiye’de Sürücü ve arkadaşlarının 2013’de yaptığı ve 38 RAI tedavisi alan hipertiroidi hastanın KİMK’i inceleyen bir çalışmada hem nodüler guatr hem de GH nedeni ile RAI alan hasta grubunda KİMK’de artış saptanmış ve bu artış RAI tedavisi ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir [3]. Ancak bu çalışmada kontrol grubunun olmaması ve KİMK’in 1 yıllık takibinde hastanın ek kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmemiş olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak görülmüştür. Türkiye’ de Şanal ve arkadaşları tarafından yapılan 87 RAI tedavisi alan hasta ve 98 kişi kontrol grubu içeren; RAI tedavisinin KİMK’e etkisini araştıran başka bir çalışmada RAI tedavisinin yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak KİMK’de anlamlı artışa yol açtığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada RAI alan hastaları tedavi öncesi KİMK ortaya konmamıştır [2]. Danimarka’ da yapılan 39 RAI tedavisi alan hipertrioidili hastanın KİMK’in 1 yıllık takip sonuçlarını içeren

çalışmada RAI tedavisi alan hastalarda KİMK’de anlamlı artış saptanmamıştır. Aynı çalışmada RAI tedavisinin KİMK’e uzun dönemde etkisi incelenmiş ve tedavi sonrası 10 yıllık dönemde de KİMK’de artış görülmemiştir. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak hem RAI alan hasta grubunda hem de medikal tedavi ile izlenen hipertiroidili hasta grubunda da KİMK artışı saptanmıştır. Literatür incelendiğinde 40 yaş üzerinde 1036 hasta ile yapılan popülasyon bazlı bir çalışmada ise ATİ tedavi sırasında ve RAI tedavisi sonrasında hipertiroidi devam eden hastalarda mortalite artışının gösterilmiş ancak bu mortalite artışının devam eden hipertiroidiye bağlı olduğu düşünülmüştür [22]. Ancak yaptığımız istatistiksel analizlerde KİMK’in TSH değişimi, sT4 düzeyi ve takipteki düzey değişimi ile ilişkili olmadığını gösterdik. Bu bulgular ışığında değerlendirildiğinde; sadece RAI tedavisinin değil antitiroid tedavi metimazolün de hastalarda KİMK’e etkisi olabileceğini akla getirmektedir. Bu konu ile ilgili antitiroid tedavinin KİMK ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri üzerine etkisini araştıran yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tüm hastalarda KİMK sağ ve sol ölçümü arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Danimarka’da yapılan hipertrioidili hastanın KİMK’in 1 yıllık takipte incelendiği çalışmada da hastaların bazal KİMK incelendiğinde sol KİMK sağ KİMK’den yüksek bulunmuştur. Her iki çalışmanın vaka sayıları da göz önünde bulundurulursa sağ ve sol KİMK arasında fark olup olmadığını değerlendiren daha fazla hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda KİMK ile RAI dozunun ilişkisi saptanmamıştır. Türkiye’de Sürücü ve arkadaşlarının 2013 de yaptığı 87 RAI tedavisi alan hasta ve 98 kişi kontrol grubu içeren; RAI tedavisinin KİMK etkisini araştıran çalışmada RAI tedavi dozu ile KİMK ilişkili bulunmuş ve sadece RAI tedavisinin uygulanması değil uygulanan dozunda KİMK etkili faktör olduğu ve hastalara mümkün olan en az dozda RAI uygulanması önerilmiştir [2]. Ancak çalışma ayrıntılı değerlendirilmesinde; tüm hastalara bakıldığında RAI dozu ile KİMK arasında ilişki saptanmamış; hastalar yüksek doz alan ve düşük doz alan olarak sınıflandırıldığında her iki grup arasında fark saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada yüksek doz alan hastalar ile düşük doz alan hastaların ek kardiyovasküler riskleri belirtilmemiştir ve hastaların RAI tedavisi öncesi KİMK bilinmemektedir. Yüksek

doz ve düşük doz alan hastalardaki KİMK'in ek kardiyovasküler risk faktörlerine de bağlı olabileceği ya da bu hastalarda RAI tedavisi öncesi de KİMK'in anlamlı farklı olabileceği, hipertiroidi için verilen tedavi dozlarının KİMK ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir.

Tiroid sintigrafisi ve RAI uptake yapılmış olan hastalarda tüm KİMK değerleri için 4.saat uptake yüksek olan grup normal olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktür. RAI uptake 4.saat yüksek ve normal olan hastalar ek kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde RAIU yüksek olan grubun yaş ortalamasının anlamlı daha düşük olduğu saptanmış yaştan bağımsız yapılan analizlerde de her iki grup arasında fark saptanmamıştır. Mevcut farkın hastaların RAIU ile değil major kardiyovasküler risk belirleyici yaş ile ilişkili olduğu görülmüştür.

KİMK ile TSH ilişkisi değerlendirildiğinde; 0.ay ölçümlerinde TSH:<0.5 mU/ml olan grubun sol KİMK 0.ay değerleri TSH>=0.5 mU/ml gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek sağ KİMK'de uç değerde anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak hipertiroidinin kardiyovasküler sistemdeki etkileri ve RAI tedavisi sonrasında KİMK artışının gösterildiği çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda; tiroid hormon yüksekliğinin kendisi de KİMK da etkili faktör olabilir mi diye düşünülerek yapılan analizlerde delta TSH ve delta T4 ile delta KİMK'in ilişkisi saptanmamıştır. Bu konuda literatür incelendiğinde RAI tedavisinin KİMK'e etkisini inceleyen 39 hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların tedavi sırasındaki tiroid durumu ile KİMK arasında ilişki saptanmamıştır [26]. Bu sonuçlarda bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Endokan, pek çok önemli fizyolojik olayda kritik rol oynayan vasküler endotel hücrelerden salınan bir proteoglikandır. Yapılan çalışmalarda, endokanın hücre adezyonu, inflamatuvar durumlar, tümör progresyonu gibi süreçlerde rol oynadığını göstermektedir.

Amerika'da hipertansiyon hastalarda yapılan bir çalışmada 18 hipertansiyon hastası ile 23 kontrol grubu katılımcının serum endokan düzeyi ve KİMK değerlendirilmiş; serum endokan düzeyi hipertansif hastalarda anlamlı yüksek saptanmış; hipertansif hastalarda KİMK ile serum endokan düzeyinin

paralel olduğu saptanmış ve endokanın serumda endotel disfonksiyonun bir belirtici olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Türkiye'de yapılan hipertansiyon hastalarının tedavi başlamadan ve farklı iki antihipertansif tedavinin 3.ayındaki serum endokan düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada; hastaların kan basıncındaki düşüşe paralel olarak serum endokan düzeylerinde de azalma saptanmış[49]. Kronik böbrek hastalarında yapılan bir çalışmada plazma endokan düzeyleri; inflamasyon, vasküler anormallik, kardiyovasküler olay görülme sıklığı ve sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur [49]. Benzer olarak yapılan diğ er çalışmalarda çeşitli romatolojik ve immünolojik hastalıklarda hastalık aktivasyonu endotelial fonksiyonları ve inflamasyonla ilişkilendirilmiştir [32,50,51].

Çalışmamızdaki hastalar serum endokan düzeyleri açısından irdelendiklerinde gruplar ayrı ayrı incelendiğinde medikal tedavi grubunda 0. ay ve 3. ay istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken; RAI alan grupta endokan 3.ay değ erinin endokan 0.ay değ erinden istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu görülmüştür. İki grup arasında endokan 0.ay değ erlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tüm hastalarda diğ er kardiyovasküler risk faktörleri açısından değ erlendirildiğinde yaşı, cinsiyet, sigara içme durumu, VKİ, sistolik KB, diastolik KB, bel çevresi, LDL-K, HDL-K,TG düzeyleri ile serum endokan düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ayrıca bizim hastalarımızda KİMK artarken her iki grupta da endokan düzeyi azalmıştır. Hastalarda KİMK subklinik aterosklerozun ilk bulgularından olabilir; bu belirteç serumda erken dönemde yükselmiyor olabilir ancak tüm bu veriler ışığında değ erlendirildiğinde bizim çalışmamızda endokanın -daha önce çoğu çalışmada etkisi gösterilmiş- kardiyovasküler risk faktörlerinden hiç birisi ile ilişkisinin saptanmamış olması ve yine KİMK'de artış olurken serum endokan düzeyinin azalmış olması endokanın subklinik ateroskerozu erken dönemde göstermede yeterli olup olmadığı ya da serum endokan düzeyini etkileyen başka faktörlerin var olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıklarından birisi her iki gruptaki yaşı ortalamalarının ve 0.ay TSH düzeylerinin farklı olmasıdır. Ancak RAI'nin TA ve TMNG da ilk basamak tedavi seçeneği olması; GH'nin daha erken yaşlarda görölüyor ve yaygın olarak seçilen ilk tedavi yönteminin medikal tedavi olması bu iki farklılıkta etkin

faktör olmuştur. Ancak diğer kardiyovasküler risk faktörleri açısından bu iki grup arasında fark olmaması bu durumun neden olabileceği yanlış sonuçları minimuma indirdiğini düşünmekteyiz.

Çalışmanın kısıtlılıklarından birisi de iki gruptaki hastaların HT, DM, sigara içimi gibi ölçümleri etkileyebilecek kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olmalarıdır.

Eleştirilebilecek bir diğer nokta ise hastaların takip süresidir. Literatürde diğer çalışmalarda hastaların takip süresi genel olarak 1 yıl olarak planlanmış bu süre belirlenirken de genellikle literatürdeki eksternal RT'ye bağlı KİMK'de artışın tedavi sonrasındaki ilk 1 yılda olduğunun gösterildiği çalışmalar baz alınmıştır. Ancak literatürdeki RAI tedavisi ve KİMK etkisi ile ilgili güncel 3 çalışmada incelendiğinde; çalışmalarının birinde 25 nodüler guatrli hastalarda KİMK'de 0-12.ay arasında anlamlı fark gösterilmiş, GH olanlarda ise 0-3.ay ve 0.-6. ay arasında anlamlı fark gösterilmiştir [3]. Biz de çalışmaya aldığımız hastaların 6. ve 12.aydaki KİMK ve serum endokan düzeyi takiplerini planladık.

Çalışmamızın bu konuyla ilgili yapılan diğer çalışmalardan üstünlüğü ise; kontrol grubu olarak medikal tedavi alan hastaların seçilmiş olması, hastaların kardiyovasküler risk faktörleri açısından ayrıntılı analiz edilmiş olması ve antihiperlipidemik tedavi almayan hastaların çalışmaya dahil edilmiş olmasıdır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- RAI tedavisi sonrası hastalarda KİMK'de artış gözlenmiştir.
- Medikal tedavi ile takip edilen hasta grubunda da izlemdeki 3. ayda (çalışmaya alındıkları 0.ay a göre) KİMK'de artış saptanmıştır.
- Tüm hastalarda sol KİMK ölçümü ile sağ KİMK ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
- KİMK yaş, VKİ, sistolik KB ve sigara içme durumu ile pozitif ilişkilidir.

- HT öyküsü olan hastalarda KİMK daha yüksektir.
- Cinsiyet, LDL-K, HDL-K, TG düzeyi, bel çevresi, DM öyküsü ile KİMK arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- RAI alan hastalarda RAI dozu ile KİMK 3.ay ölçümü arasında ilişki gözlenmemiştir
- Medikal tedavi grubunda serum endokan düzeyinde 0. ve 3 ayda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.
- RAI alan grupta serum endokan 3.ay değeri endokan 0.ay değerinden istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır.
- Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, DM, HT, sistolik KB, diastolik KB, LDL-K, HDL-K, TG, bel çevresi ile serum endokan düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- RAI alan hastalarda RAI dozu ile serum endokan 3.ay düzeyi arasında ilişki gözlenmemiştir.

Tüm bu veriler göz önünde alındığında, klinisyenlerin hipertiroidili hastaların takibinde ve tedavi şeklinin belirlenmesinde kılavuz önerileriyle beraber hastaların kardiyovasküler risklerini de göz önünde bulundurmaları gerektiği; sadece RAI alan hastalarda değil medikal tedavi ile takip edilen hastalarda da subklinik aterosklerozun önemli olduğunu düşünmekteyiz.



7.ÖZET

RADYOAKTİF İYOT TEDAVİSİNİN HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞINA VE SERUM ENDOKAN DÜZEYİNE ETKİSİ

Giriş: Hipertiroidi tiroid bezinde fazla tiroid hormonun yapılıp dolaşıma salınmasıdır. RAI hipertiroidili hastaların tedavisinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. RAI tedavisi alan hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin artmış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Kardiyovasküler risklerin artmasına aracılık eden faktörler ve bunların erken dönemde saptanması ve önlenmesi konusu günümüzde önemli bir araştırma konusudur. Bu çalışmamızda RAI tedavisinin KİMK'e ve serum endokan düzeyine olan etkisi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 26 RAI tedavisi planlanan, 26 da medikal tedavi ile izlenen toplam 52 hipertiroidi hastası alındı. Tüm hastalar sigara içme durumları, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, ailede kardiyovasküler sistem ve tiroid hastalığı öyküleri, VKİ, bel çevresi ölçümleri, sistolik ve diastolik kan basınçları, HDL-K, LDL-K, Triglicerit düzeyi, tiroid ultrasonografileri RAI tedavisi planlanan grup RAI öncesi ve tedavi sonrasındaki 3.ay; medikal tedavi ile izlenen grupta çalışmaya dahil edildiklerinde ve 3.ay KİMK ve serum endokan düzeyi ölçümleri ile değerlendirildi.

Bulgular: RAI tedavisi alan hastalarda ortalama KİMK'de tedavinin 3.ayında anlamlı artış saptanmıştır ($p<0.05$). Medikal tedavi ile izlenen grupta da sol KİMK 3. ay değeri, 0.aydaki değerinden istatistiksel olarak anlamlı daha yüksektir ($p<0.05$). Tüm hastalarda KİMK sağ ve sol ölçüm arasında anlamlı fark saptanmamıştır. KİMK yaş, VKİ, sistolik KB ve sigara içme durumu ile ilişkilidir ($p<0.05$). RAI alan grupta serum endokan 3.ay değeri endokan 0.ay değerinden istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır ($p<0.001$). Medikal tedavi ile izlenen grupta ise endokan 3.ay değeri ile 0.ay değeri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda hem RAI tedavisi alan grupta hem de medikal tedavi ile izlenen grupta KİMK'in arttığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda RAI tedavisinin

yanısıra antitiroid tedavinin de KİMK’de artışa neden olacağı düşünölmüştür. KİMK artarken serum endokan düzeyi azalmış; serum endokan düzeyinin kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi ortaya konamamıştır. Serum endokan düzeyinin subklinik aterosklerozdaki rolünü ortaya koyan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Radyoaktif iyot tedavisi, karotis intima media kalınlığı, serum endokan düzeyi



8.SUMMARY

THE EFFECT OF RADIOACTIVE IODINE THERAPY ON CAROTID INTIMA MEDIA THICKNESS AND SERUM ENDOCAN LEVEL IN PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISM

Introduction: Hyperthyroidism is the result of excessive thyroid function. RAI is frequently used for treating hyperthyroidism. RAI therapy has been reported to increase cardiovascular morbidity and mortality. The factors that mediate the increased cardiovascular risk in RAI-treated patients and prediction and early prevention of this risk is an important research topic nowadays. In our study, we aimed to investigate the effect of RAI therapy on carotis intima media thickness (CMT) and serum endocan level.

Materials and methods: 26 patients treated with medical therapy for hyperthyroidism and 26 patients referred for RAI therapy were included to this study. Gender, age, smoking status, comorbidities, drug use, body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressure, family history for cardiovascular disease, LDL cholesterol levels, HDL cholesterol levels, triglyceride levels, type of thyroid disease and dose of radioiodine were evaluated. Baseline and post-RAI (3 months) carotis intima media measurement, serum endocan level were examined. Medical-treated patients were examined at the beginning of participation and 3 months later.

Results: There was a statistically significant increase in RAI-treated patients' and medical-treated patients' carotis intima media thickness 0-3rd month measurements ($p < 0.05$). Patients' baseline carotis intima media thickness was influenced by age, BMI, systolic BP and smoking status ($p < 0.001$). After RAI therapy serum endocan level was lower than before the therapy ($p < 0.001$). In medical-treated patients' 3rd month serum endocan levels were not statistically different from 0nd month levels.

Discussion: Carotis intima media thickness was impaired in patients in medical-treated group and RAI-treated group. In addition RAI, antithyroid

therapy may effect on atherosclerosis and increase IMT of carotid artery. The interesting point of our study was in two groups serum endocan levels decreased and serum endocan level was not influenced by age, gender, BMI, systolic BP, diastolic BP, smoking status, LDL-C, HDL-C, Tyrigliseride levels.

Keywords: Primary hypertiroidism, carotid intima media thickness, serum endocan level



KAYNAKLAR

1. Bahn, R.S., et al., *Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists*. Thyroid, 2011. **21**(6): p. 593-646.
2. Sanal, B., et al., *Effect of radioactive iodine therapy on carotid intima media thickness in patients with hyperthyroidism*. Annals of nuclear medicine, 2016. **30**(1): p. 75.
3. Sürücü, E., et al., *The effect of radioiodine on the intima media thickness of the carotid artery*. Molecular imaging and radionuclide therapy, 2013. **22**(3): p. 85.
4. Esper, R.J., et al., *Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal*. Cardiovascular diabetology, 2006. **5**(1): p. 4.
5. Martin, W.H., M.P. Sandler, and M.D. Gross, *Thyroid, parathyroid, and adrenal gland imaging*, in *Practical Nuclear Medicine*. 2005, Springer. p. 247-272.
6. Schneider, M.J., et al., *Targeted disruption of the type 1 selenodeiodinase gene (Dio1) results in marked changes in thyroid hormone economy in mice*. Endocrinology, 2006. **147**(1): p. 580-589.
7. Brent, G., P. Larsen, and T. Davies, *Hypothyroidism and thyroiditis/Kronenberg HM, Melmed S., Polonsky KS, Karsen PR eds. Williams Textbook of Endocrinology*. —. 2008, Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier.
8. Beck-Peccoz, P. and V.K.K. Chatterjee, *The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome*. Thyroid, 1994. **4**(2): p. 225-232.
9. Christoffolete, M.A., et al., *Atypical expression of type 2 iodothyronine deiodinase in thyrotrophs explains the thyroxine-mediated pituitary thyrotropin feedback mechanism*. Endocrinology, 2006. **147**(4): p. 1735-1743.
10. Martino, E., et al., *Radioactive iodine thyroid uptake in patients with amiodarone-iodine-induced thyroid dysfunction*. Acta endocrinologica, 1988. **119**(2): p. 167-173.
11. Abraham, P. and S. Acharya, *Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism*. Therapeutics and clinical risk management, 2010. **6**: p. 29.
12. Carvalho-Bianco, S.D., et al., *Chronic cardiac-specific thyrotoxicosis increases myocardial β -adrenergic responsiveness*. Molecular Endocrinology, 2004. **18**(7): p. 1840-1849.

13. Howarth, D., et al., *Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2001. **28**(10): p. 1489-1495.
14. Farrar, J. and A. Toft, *Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: current issues*. Clinical endocrinology, 1991. **35**(3): p. 207-212.
15. Stokkel, M.P., et al., *EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2010. **37**(11): p. 2218-2228.
16. Bahn, R., et al., *Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists*. Endocrine practice, 2011. **17**(3): p. 456-520.
17. Cooper, D.S., *Antithyroid drugs*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(9): p. 905-917.
18. Ross, D.S., E. Ridgway, and G.H. Daniels, *Successful treatment of solitary toxic thyroid nodules with relatively low-dose iodine-131, with low prevalence of hypothyroidism*. Annals of internal medicine, 1984. **101**(4): p. 488-490.
19. Levey, G.S. and I. Klein, *Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism*. The American journal of medicine, 1990. **88**(6): p. 642-646.
20. Flynn, R., et al., *Mortality and vascular outcomes in patients treated for thyroid dysfunction*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(6): p. 2159-2164.
21. Franklyn, J., et al., *Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine*. New England Journal of Medicine, 1998. **338**(11): p. 712-718.
22. Boelaert, K., et al., *Comparison of mortality in hyperthyroidism during periods of treatment with thionamides and after radioiodine*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(5): p. 1869-1882.
23. Metso, S., et al., *Increased cardiovascular and cancer mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(6): p. 2190-2196.

24. Grobbee, D. and M. Bots, *Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis*. Journal of internal medicine, 1994. **236**(5): p. 567-573.
25. Völzke, H., et al., *Thyroid function and carotid wall thickness*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(5): p. 2145-2149.
26. la Cour, J.L., et al., *Radioiodine Therapy Does Not Change the Atherosclerotic Burden of the Carotid Arteries*. Thyroid, 2016. **26**(7): p. 965-971.
27. Szmítko, P.E., et al., *New markers of inflammation and endothelial cell activation*. Circulation, 2003. **108**(16): p. 1917-1923.
28. Lassalle, P., et al., *ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines*. Journal of Biological Chemistry, 1996. **271**(34): p. 20458-20464.
29. Sarrazin, S., et al., *Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, 2006. **1765**(1): p. 25-37.
30. Aitkenhead, M., et al., *Identification of endothelial cell genes expressed in an in vitro model of angiogenesis: induction of ESM-1, β ig-h3, and NrCAM*. Microvascular research, 2002. **63**(2): p. 159-171.
31. Béchar, D., et al., *Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1*. The Journal of Immunology, 2001. **167**(6): p. 3099-3106.
32. Balta, I., et al., *Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2014. **70**(2): p. 291-296.
33. Balta, S., et al., *Endocan—a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study*. Angiology, 2014. **65**(9): p. 773-777.
34. Gürsoy A, Erdoğan MF. Tirotoksikoz tanı ve tedavi. In: Gürsoy A, Erdoğan MF (eds).A'dan Z'ye Klinik Tiroidoloji (2. baskı). İstanbul, Ömür Matbaacılık A.Ş. 2015: 2-7
35. Harrison's principles of internal medicine 19th edition; 2283-2298
36. Hollenberg AN, Monden T, Flynn TR, Boers ME, Cohen O, Wondisford FE.. The human thyrotropin releasing hormone gene is regulated by thyroid hormone through two

distinct classes of negative thyroid hormone response elements. *Mol Endocrinol* 1995;9:540-550.

37. Marino M, Chiovato L, Pinchera A. Graves' Disease. In: Degroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology*. 5 ed. Philadelphia, Saunders Elsevier; 2006
38. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005;153:489-498.
39. Cooper, David S. "Antithyroid drugs." *New England Journal of Medicine* 352.9 (2005): 905-917
40. Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism: the early history. *Thyroid*. 1997; 7: 163-176
41. Alagöl MF. Tirotoksikoz. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. Editor Erdoğan G. Medikal ve Nobel, ikinci baskı 2005;4E: 229-241.
42. Mandel SJ, Larsen PR, Davies TF. Thyrotoxicosis. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12 ed. Philadelphia, Pa:Saunders Elsevier; 2011;12:362-405.
43. Sarkar SD. Benign thyroid disease: what is the role of nuclear medicine. *Semin Nucl Med*. 2006; 36: 185-193
44. Mandel SJ, Larsen PR, Davies TF. Thyrotoxicosis. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12 ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011;12:362-405.
45. Bécharde D et al *Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. J Immunol*. 2001;167(6): 3099-106.
46. Su T et al *Age and gender associated determinants of carotid intima media thickness. A community based study. J atheroscler Thromb*, 2012 19:872-880
47. Bin Liu et al *Carotid intima media thickness and its association with conventional risk faktors in low income adults; a population based cross sectional study in china* scientific reports 2017 7:41500
48. Celik, Turgay, et al. "Endocan, a novel marker of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension: comparative effects of amlodipine and valsartan." *Blood pressure* 24.1 (2015): 55-60.

49. Yilmaz, Mahmut I., et al. "Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease." *Kidney international* 86.6 (2014): 1213-1220.
50. Balta, I., et al. "Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease." *British Journal of Dermatology* 169.5 (2013): 1066-1070
51. Balta, Ilknur, et al. "Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease." *Journal of the American Academy of Dermatology* 70.2 (2014): 291-296
52. Arpaci, Dilek, et al. "Endocan, TGF-beta, and ADMA as Risk Factors for Endothelial Dysfunction and Possible Vascular Disease in Patients with Subclinical Hypothyroidism." *Annals of Clinical & Laboratory Science* 46.6 (2016): 601-607.

Etik Kurul Onayı

YARSA ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SİGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No 16-839-16	Tarih: 24 Ekim 2016
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	M. Melli
Prof.Dr.İrfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	M. Soykan
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	S. Öztürk
Prof.Dr.Seher DEMİRER	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	S. Demirer
Prof.Dr.Şule ŞENGÜL	Nefroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	S. Şengül
Prof.Dr.İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	I. İlhan
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	S. Sivri
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Z. Şenocak
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	B. Çakır
Doç.Dr.Suha YAĞCIOĞLU	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	S. Yağcıoğlu
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	D. Öztuna
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	S. Koçak
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	N. Kutlay
Uz.Dr.Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	O. İlgili
İffet BERKTAŞ	Matematik Mühendisliği	Türkiye Kömür İşletmeleri Genel Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	I. Berktaş

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Mustafa ŞAHİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokrinoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz: Prospektif/Vaka-Kontrol Araştırması			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

27 Ekim 2016