T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİROTOKSİKOZU OLAN HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER RİSKİ ÖNGÖRMEDE FRAKTALKİN DÜZEYİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Muhammed ATMACA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TİROTOKSİKOZU OLAN HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER RİSKİ ÖNGÖRMEDE FRAKTALKİN DÜZEYİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Muhammed ATMACA

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkânı bulduğum, eğitim sürecimde ilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım çok kıymetli ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Neşe Ersöz GÜLÇELİK 'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimin sürecinde bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Meltem AYLI 'ya, İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kenan SAĞLAM 'a, İç Hastalıkları Bilim Dalı Eğitim ve İdari Sorumlusu Prof. Dr. İlker TAŞÇI 'ya, Prof. Dr. Bayram KOÇ 'a, Dr. Öğr. Üyesi Bilgin Bahadır BAŞGÖZ 'e ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında görevli tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi arz ederim.

Bu süreçte hep yanımda olan, tecrübe ve bilgi paylaşımı yaptığım ve kendilerinden çok şey öğrendiğim başta Doç. Dr. Şafak AKIN 'a ve tez çalışmamda birçok yardımı olan Doç. Dr. Serkan ASİL 'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ailem olarak gördüğüm zor zamanlarımda her daim yanımda olan uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim. Asistanlık sürem boyunca beraber çalıştığım İç Hastalıkları Kliniği uzmanları, hemşireleri ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan annem Gülseren ULAŞAN 'a, babam Ali ATMACA 'ya, abim Yasin ATMACA 'ya ve kardeşim Samed ATMACA 'ya sonsuz teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği andan itibaren yaşamımı güzelleştiren, her zorlukta yanımda olan dünyalar güzeli ve biricik eşim Reyhan ATMACA 'ya sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

ONAY YAZISI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığına; Tirotoksikozu Olan Hastalarda Kardiyovasküler Riski Öngörmede Fraktalkin Düzeyinin Etkinliği" konulu çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Neşe Ersöz GÜLÇELİK

Asil Üye (Başkan) : Prof. Dr. Neşe Ersöz GÜLÇELİK

Asil Üye : Prof. Dr. Hacı Uğur MUŞABAK

Asil Üye : Doç. Dr. Murat YILDIRIM

Yedek Üye : Prof. Dr. Kenan SAĞLAM

Yedek Üye : Prof. Dr. Hüseyin DORUK

ONAY:

Dr. Muhammed ATMACA' nın 28.07.2022 tarihinde savunduğu bu tez Gülhane Tıp Fakültesi Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK

Gülhane Tıp Fakültesi Dekanı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

ONAY YAZISI ..... **ii**

İÇİNDEKİLER ..... **iiii**

KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **vi**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vii**

ÖZET ..... **viii**

ABSTRACT ..... **x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **4**

2.1. TİROİD BEZİ 4

2.1.1. Tiroid bezi Anatomisi ve Fizyolojisi 4

2.2. TİROTOKSİKOZ 5

2.2.1. Tanım 5

2.2.2. Epidemiyoloji 6

2.2.3. Etyoloji 7

2.2.4. Klinik Belirti ve Bulgular 9

2.2.5. Tanı 11

2.2.6. Tedavi 12

2.3. TİROTOKSİKOZ VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM 15

2.4. KEMOKİNLER VE ROLLERİ 17

2.4.1. Fraktalkin Yapısı ve Görevleri 18

2.5. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM VE FRAKTALKİN 20

2.6. TİROTOKSİKOZ VE FRAKTALKİN 22

3. GEREÇ VE YÖNTEM **25**

3.1. ARAŞTIRMANIN TASARIMI, YERİ VE SÜRESİ 25

3.2. KATILIMCILARIN SEÇİLİMİ 25

3.3. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNTEMİ VE İZİNLER 26

3.4. PROSEDÜR 26

3.4.1. Tiroid Durumunun Değerlendirilmesi 27

3.4.2. Fizik Muayene Bulguları.....27
3.4.3. Biyokimyasal Değerler 28
3.4.4. Ekokardiyografi Bulguları.....29
3.4.5. Karotis İntima Media Kalınlığı Bulguları 30
3.4.6. Fraktalkin 30
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 31
4. BULGULAR.....32
5. TARTIŞMA.....40
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 55
KAYNAKLAR.....58
ÖZGEÇMİŞ 66
EKLER.....67
EK 1: KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU 67
EK 2: TEZ SINAVI DEĞERLENDİRME VE SONUÇ FORMU……..…...69

KISALTMALAR DİZİNİ

ASİ : Aortik sertlik indeksi
ATİ : Anti-tiroid ilaç
CX3CL1 **:** Fraktalkin reseptörü
CX3CR1 **:** Fraktalkin ve/veya ligandı
EF : Ejeksiyon fraksiyonu
EKG **:** Elektrokardiyografi
EKO **:** Ekokardiyografi
FKN : Fraktalkin
KİMK : Karotis intima-media kalınlığı
LAVİ : Sol atriyum hacim indeksi
LV : Sol ventrikül
LVM : Sol ventikül kütlesi
LVMİ : Sol ventrikül kütle indeksi
NK : Naturel killer
PAİ : Plazma aterojenik indeksi
PTU : Propiltiyourasil
RAİ : Radyoaktif iyot
RV TAPSE : Triküspit anülüs düzey sapması
SVEF : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
s T3 : Serbest T3
s T4 : Serbest T4
TA : Toksin adenom
Tg : Triglobulin
TMNG : Toksik multinodüler guatr
TPO : Tiroid peroksidaz
TRAB : Tiroid stimülan hormon reseptör antikoru
TRİKÜSPİTS : Triküspit lateral anülüs sistolik hız
TSH : Tiroid stimülan hormon

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Tiroid hastalığının epidemiyolojisi 7
Tablo 2.2. Hipertiroidi ve tirotoksikoz nedenleri..... 8
Tablo 2.3. Hipertiroidizm ile ilişkili tirotoksikoz 9
Tablo 4.1. Demografik veriler 32
Tablo 4.2. Elektrokardiyografik veriler.....33
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri 34
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grununda kardiyovasküler parametreler (n:82).....36
Tablo 4.5. Nabzı 100 atım/dk altında olan hastalarda kardiyovasküler parametreler (n:74) 37
Tablo 4.6. Hasta grubundaki korelasyonlar (n:41) 38
Tablo 4.7. Nabız 100 atım/dk altında olan hasta grubundaki korelasyonlar (33 hasta).....39
Tablo 4.8. Kontrol grubundaki korelasyonlar (n:41) 40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Membrana bağlı fraktalkin yapısı ve kesici enzimler 18
Şekil 2.2. Fraktalkin artışı ile ilişkili hastalıklar 19
Şekil 4.1. Log-fraktalkin değerlerinin hasta ve kontrol grubunda dağılımı.....35
Şekil 4.2. Hasta grubunda karotis intima-media kalınlığı ortalama ile log-fraktalkin arasındaki korelasyon grafiği.....41

ÖZET

Dr. Muhammed ATMACA "Tirotoksikozu Olan Hastalarda Kardiyovasküler Riski Öngörmede Fraktalkin Düzeyi Etkinliği" Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022

Giriş: Tirotoksikoz sık rastlanan kronik bir hastalıktır ve tüm yaş gruplarını etkilemektedir. Tirotoksikozu olan hastalar birçok risk altındadır. Bu risklerden en önemlisi, ciddi mortalite ve morbidite nedeni olanı ise kardiyovasküler hastalık riskidir. Tirotoksikozu olan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin tirotoksikozun tedavisi sonrasında bile artmış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kardiyovasküler hastalık riski olanların önceden tanınması etkin takip ve tedavi açısından önem arz etmektedir. Bu riskin iyi tanımlanması, etkin şekilde azaltılması ve erken teşhisi, preklinik kardiyovasküler hastalığa ilerlemesini önlemek için bir fırsat penceresi sağlar. Bu nedenle tirotoksikozu olan hastalarda kardiyovasküler riski öngörmek için etkin belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Tiroid hormonları endotel üzerinde kritik eylemlere aracılık eden reseptörlere bağlanarak vasküler sistemde birçok kemokin ekspresyonuna neden olabilmektedir. Bu reseptörlerden en önemlisi endotel üzerinde olan integrin αvβ3 'tür. Fraktalkin sentezi ve salınımı da hücre yüzeyindeki integrin αvβ3 aracılığıyla tiroid hormonu tarafından düzenlenebilmektedir. Fraktalkin, reseptörden bağımsız olarak integrin αvβ3'e bağlanarak integrin aktivasyonuna neden olabilmektedir. Fraktalkin bağlanma yeri ile tiroid hormonlarının bağlanma yeri birbirlerine çok yakın olmasından dolayı fraktalkin bağlanmasının tiroid hormonu tarafından etkilenebileceğini düşüncesiyle birçok hipotez sunulmuştur. Biz de bu çalışmada tirotoksikozu olan hastalarda tiroid hormon artışın fraktalkin ekspresyonuna ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalık gelişme riski artışına etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvuran yeni tanı alan tirotoksikoz hastaları dahil edilmiştir. Bu hastalarda kardiyovasküler durumu değerlendirmek amacıyla karotis intima media kalınlığı ölçülmüş, ekokardiyografik değerlendirme yapılmış ve fraktalkin düzeyi için

kan numuneleri alınmıştır. Hastaların laboratuvar verileri, sosyodemografik özellikler, elektrokardiyografik bulgulara hasta dosyaları üzerinden ulaşılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 18 yaş ve üstü toplam 82 birey dahil edilmiştir. Tirotoksikozu olan hasta grubunda 41 hasta, kontrol grubunda ise 41 sağlıklı birey yer almıştır. Sosyodemografik özelikler açısından yaş ve cinsiyet, gruplar arasında benzer özellikteydi (sırasıyla p=0,077 ve p=0,103). Laboratuvar bulguları açısıdan kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında, hasta grubu daha yüksek glukoz (71-120) (P=0,001), daha düşük üre (P= 0.015), kreatinin (P < 0.001), total kolestorel (P < 0.001), LDL (P < 0.001) ve hemoglobin (P= 0.002) seviyesine sahipti. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla serum fraktalkin düzeyi (p=0.01), karotis intima media kalınlığı (p= 0.001), sol atriyal volüm indeksi (p=0.009) ve sol ventrikül kitle indeksi (p=0,01) anlamlı olarak farklı saptanmıştır. Serum fraktalkin ile karotis intima media kalınlığı ortalaması arasında zayıf düzeyde pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı (R: 0,382, p=0,028).

Sonuç: Tirotoksikoz hastaları yeni tanı anında bile yüksek kardiyovasküler risk altında olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda incelediğimiz kardiyovasküler risk göstergeleri arasında tirotoksikozu olan hastalarda subklinik ateroskleroz ve diyastolik disfonkiyonu gösteren parametrelerin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Tirotoksikozu olan hastalar artmış kardiyovasküler hastalık riskine sahip olup, serum fraktalkine düzeyleri de yüksek olduğu görülmüştür. Fraktalkin düzeyi ve diğer parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde fraktalkin düzeyi ve karotis intima media kalınlığı arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Serum fraktalkin düzeyinin yüksekliği bu hastalarda artmış aterosklerotik hastalık riskini gösterebilmektedir. Diyastolik disfonksiyon ile fraktalkin düzeyi arasında ilişki olmaması ise diyastolik disfonksiyon gelişiminde fraktalkin düzeyinden daha farklı mekanizmalarla gelişebileceğini düşündürmektedir. Örneklem sayısının daha yüksek olduğu çalışmalar ile bu ilişkilerin doğrulanıp tanı ve tedaviye yönelik araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır

Anahtar Kelimeler: Tirotoksikoz, fraktalkin, kardiyovasküler risk, diastolik disfonksiyon, karotis intima media kalınlığı, sol atriyal volüm indeksi, sol ventrikül kitle indeksi

ABSTRACT

Dr. Muhamed ATMACA "Fractalkin Level Efficiency in Predicting Cardiovascular Risk in Patients with Thyrotoxicosis" Gulhane Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Specialization Thesis in Medicine, Ankara, 2022

Introduction: Thyrotoxicosis is a common chronic disease and affects all age groups. Patients with thyrotoxicosis are at many risks. The major cause of mortality and morbidity is the risk of cardiovascular disease. It has been shown that the risk of cardiovascular disease in patients with thyrotoxicosis is increased even after treatment of thyrotoxicosis. Therefore, early recognition of those at risk of cardiovascular disease is important for effective follow-up and treatment. Good identification, effective reduction, and early detection of this risk provide a window of opportunity to prevent its progression to preclinical cardiovascular disease. Therefore, effective markers are needed to predict cardiovascular risk in patients with thyrotoxicosis.

Thyroid hormones can cause the expression of many chemokines in the vascular system by binding to receptors that mediate critical actions on the endothelium. This chemokine receptor is the integrin αvβ3, which is on the endothelium. Fractalkin synthesis and release can also be regulated by thyroid hormone via αvβ3 on the cell surface. Fractalkin can cause integrin activation by binding integrin αvβ3 independently of the receptor. Since the fractalkin binding site and the binding site of thyroid hormones are very close to each other, many hypotheses have been presented with the thought that fractalkine binding may be affected by thyroid hormone. In this study, we aimed to examine the effect of this increase on fractalkin expression and therefore on the risk of development of cardiovascular disease in patients with thyrotoxicosis.

Materials and Methods: Newly diagnosed thyrotoxicosis patients who applied to Health Sciences University Gülhane Training and Research Hospital Internal Diseases and Endocrine Metabolism Diseases outpatient clinics were included in the study. When the patients were diagnosed with thyrotoxicosis, simultaneous carotid intima-media thickness and echocardiography were examined, and blood

samples were taken for fractalkin level. The laboratory data of the patients were obtained from the hospital information management system; sociodemographic characteristics and electrocardiographic findings were obtained through patient records.

Results; A total of 82 individuals aged 18 and over were included in the study. There were 41 patients in the patient group with thyrotoxicosis, and 41 healthy individuals in the control group. Age and gender were similar between the groups in terms of sociodemographic characteristics (p=0.077 and p=0.103, respectively). Compared with control subjects in terms of laboratory findings, higher glucose (71-120) (P=0.001), lower urea (P= 0.015), creatinine (P < 0.001), total cholesterol (P < 0.001), LDL (P) in the patient group < 0.001) and hemoglobin (P= 0.002). When the patient group and control group were compared, serum fractalkin level (p=0.01), carotid intima media thickness (p= 0.001), left atrial volume index (p=0.009) and left ventricular mass index (p=0.01) were found to be significantly different. . A weakly positive and significant correlation was found between log-fractalkin and mean carotid intima media thickness (R: 0.382, p=0.028).

Conclusion: It has been determined that thyrotoxicosis patients are at high cardiovascular risk even at the time of new diagnosis. They were found to have subclinical atherosclerosis and diastolic dysfunction as cardiovascular risk. Especially in terms of subclinical atherosclerosis, the relationship between fractalkinin and carotid intima media thickness has been shown, and fractalkinin has been found to be an effective indicator. However, the correlation between carotid intima media thickness and fractalkin level has been emphasized as a parameter that may be associated with the inflammatory process in these patients. Further studies with a larger sample size are needed to your etiopathogevalidate these results and evaluate its the potential use in diagnosis and treatment.

Keywords; Thyrotoxicosis, fractalkine, cardiovascular risk, diastolic dysfunction, carotid intima media thickness, left atrial volume index, left ventricular mass index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tirotoksikoz, kanda fazla miktarda tiroid hormonu bulunması ile karakterize bir durumdur. Tirotoksikozun nedeleri arasındaki en sık sebep Graves hastalığıdır. İkinci sıklıkta görülen tirotoksikoz sebebi iyot eksikliği olan bölgelerde toksik multinodüler guatr, iyot eksikliği olmayan bölgelerde toksik adenomdur. Bu üç neden tüm tirotoksikoz vakalarının yaklaşık % 90-95'ini oluşturmaktadır (1). Tirotoksikozu olan hastalarda fizik muayenede sıcak, nemli deri, tremor, taşikardi, atrial fibrilasyon, canlı bakma, egzoftalmus, çift görme, alopesi, vitiligo, tiroit akropatisi, pretibial miksödem, splenomegali, kas güçsüzlüğü, jinekomasti, deliryum, dezoryantasyon olabilmektedir. Hastanın yaşına ve cinsiyetine göre semptomlar değişmektedir. Gençlerde taşikardi daha belirgin olurken, yaşlı hastalarda atrial fibrilasyon gibi ritim problemleri ile koroner kalp hastalıkları ve kalp yetmezliği daha ön planda yer almaktadır (1).

Kardiyovasküler sistem tiroid hormonuna çok duyarlıdır. Tiroid hormonu kalp üzerinde hem elektrofizyolojik hem de iyonotropik etkiler gösterir ve ateroskleroz gelişme riskini artırabilir. Tirotoksikozlu hastalarda sinüs taşikardisi, atriyal flutter, atriyal fibrilasyon gibi uzamış veya kısalmış QT aralığı gibi atriyal aritmiler gelişebilir. Aynı zamanda anjina, nadiren miyokard enfarktüsü ve ani ölümle de bağlantılıdır. Hipertiroidizm, adrenerjik reseptör sayısı ve duyarlılığının artması nedeniyle artmış sempato-adrenal aktivite ile ilişkili sistemik kardiyovasküler hemodinamik değişikliklere yol açar ve sonuç olarak koroner arter spazmına yol açar (2). Tirotoksikozda hipertansiyon sıklığı %53, aritmi %25 ve kalp yetmezliği %42 ile kalp hastalığı insidansı %27'dir(3). Tirotoksikozu olan hastaların %20'sinde anjina bildirilmiştir. Birkaç çalışma, QT aralığının uzamasının artmış ventriküler disaritmi ve ani ölüm riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (4).

Tirotoksikozu olan hastalar, artan ölüm riski altındadır. Bir dizi gözlemsel çalışmada kardiyovasküler hastalık, aşırı mortalitenin ana nedeni olarak gösterilmiştir (5). Brandt ve ark. nın bir meta-analizinde dahil edilen çalışmalarda belirgin bir heterojenite olmasına rağmen, aşikar hipertiroidili hastaların kardiyovasküler mortalitesi kontrollere göre %20 artmış olduğu gösterilmiştir. Finlandiya' da toplum temelli bir kohort çalışmasında, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, hipertansiyon ve

serebrovasküler hastalık dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalığa bağlı hastaneye yatış oranı, hipertiroidili hastalarda kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (6). Daha önce bildirilen bir kohort çalışmasından elde edilen veriler, daha düşük serum TSH düzeylerine sahip yaşlı hastalarda kardiyovasküler mortalitenin artmış olduğu gösterilmiştir (7). Son zamanlarda Dorr ve ark. tiroid fonksiyonu ile sol ventrikül hipertrofisi ve intima media kalınlığı arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde, kalıcı tedavi sonrasında bile hipertiroidizmli bireylerde genel popülasyona kıyasla kardiyovasküler ölüm riski artmış olarak gösterilmiştir. Bu artışın sebebi, disritmiler, kalp yetmezliği ve serebrovasküler hastalık olarak tanımlanmıştır. Hipertiroidizm tedavisi ile ötiroidizm sağlanmasına rağmen kardiyovasküler belirtiler tam olarak geri dönmeyebilir. Tirotoksikoza bağlı kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye ilişkin mevcut anlayışımıza rağmen, tirotoksikoza bağlı bireysel kardiyak komplikasyonların özellikleri ve sonuçları kapsamlı bir şekilde çalışılmamıştır. Tirotoksikozun kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki olumsuz etkisi, hipertroidizm tedavisinden 25 yıl sonra bile devam ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (8).

Fraktalkin (CX3CL1), myeloid hücrelerin kemotaksisi uyarması ile bilinen küçük moleküllü kemokin ailesinin bir üyesidir. Fraktakin (CX3CL1), CX3C kemokin ailesinin yegâne üyesidir. Membran bağımlı olarak eksprese edilmektedir. Fraktalkinin hem membran bağımlı hem de soluble formu bulunur. Bu sayede hem parakrin etkisine hem de endokrin etkiye sahiptir. Ekstrasellüler alanda yer alan ADAM10 ve ADAM17 metalloproteaz enzimleri aracılıyla hücre yüzeyinde ayrılmaktadır (9). Fraktalkin proinflamatuar sitokin olarak bilinmekte ve TNF-alfa converting enzim varlığında dolaşıma katılması artmaktadır. Fraktalkine ait olduğu bilinen reseptör CX3CR1'dir. Fraktalkin beyin, gastrointestinal sistem, endotel, böbrek ve akciğerde gibi birçok dokudan eksprese edilir. CX3CR1 lenfosit, monosit, natural killer hücreler, denritik hücreler ve mikroglia gibi hücrelerinden salınımı olmaktadır (10). Ateroskleroz, romatolojik hastalıklar, malignite ve kardiyovasküler hastalıklar gibi inflamatuar faktörlerin etkisinin önemli olduğu bazı hastalıkların patogenizinde fraktalkinin rolü literartürdeki bazı çalışmalarla gösterilmiştir (11). Fraktalkininin aterosklerozun başlaması ve progresyonundaki rolü, kardiyovasküler ve inflamatuvar hastalıklar içinde iyi anlaşılmış rollerinden biridir. Fraktalkin endotel

hücrelerinden inflamasyona cevap olarak ve ateroskleroza yol açan köpük hücre oluşumunda makrofaj toplanmasında merkezi rol oynar. Ayrıca fraktalkin, aktive olmuş platelet yüzeyinden eksprese edilir. Bu durum aterosklerotik plaklara makrofaj adezyonuna katkı sağlamaktadır. Fraktalkin reseptör polimorfizmine sahip insanlarda belirli derecelerde koroner arter hastalıklarına karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. (12). Tiroid hormonları için endotel yüzeyinde bulunan plazma membranında integrin αvβ3 bir reseptör içerir. Fraktalkin (CX3CL1), vasküler sistemdeki endotelyal gelişim için önemli olan inflamatuar süreçlerle ilgili bir kemokindir. Fraktalkin spesifik reseptöründen (CX3CR1) bağımsız olarak, integrin αvβ3'e bağlanarak integrinin fiziksel durumunu değiştirir ve integrini aktive eder. Bu bağlanma yeri tiroid hormonu yakın bir bölgede olmasından dolayı tiroid hormonları tarafından modüle edilebileceği hipotezleri mevcuttur (10). Tiroid hormonlarının kardiyovasküler fonksiyonlarının birçoğunun düzenlenmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Fraktalkin ise çalışmalarda vasküler sistem üzerinde integrin αvβ3 aracılığıyla proliferatif, anti-apoptotik ve proangiojenik olduğu gösterilmiştir.

Tirotoksikozu olan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin tirotoksikozun tedavisi sonrasında bile artmış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kardiyovaküler hastalık riski olanların önceden tanınması etkin takip ve tedavi açısından önem arz etmektedir. Fraktalkin düzeyleri kardiyovasküler hastalık riski açısından değerli bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Fakat tirotoksikozlu hastalarda artmış T4 düzeyleri nedeniyle artması beklenen bu belirteçin bu hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişimi üzerindeki etkisi ile ilgili literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada tirotoksikozlu bireylerin kardiyovasküler hastalık açısından değerlendirilmesini ve fraktalkinin bu açıdan etkin bir belirteç olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ

2.1.1. Tiroid bezi Anatomisi ve Fizyolojisi

Tiroid bezi boynun alt kısmında, trakeanın ön yüzüne yerleşmiş, insan vücudundaki en büyük endokrin bezdir. Erişkin tiroid bezi ortalama 10-20 gram ağırlığındadır. Her lobun uzunluğu 2-4 cm, genişliği 1.5-2 cm, kalınlığı 1-1,5 cm ebatlarında yumuşak kıvamlı, kelebek şekline benzeyen bir organdır. İstmusta piramidal lob diye bilinen bir anatomik varyasyon olarak %50-70 oranında bazı kişilerde görülebilir (13).

Tiroid bezi, tiroid hormonlarının sentezi, depolanması ve salgılanmasından sorumlu bir organdır. Tiroid hormonları sT4 ve sT3, tiroglobulinden (Tg) sentezlenir. sT4 tiroid bezinde sT3'ten 20 kat daha fazla salınır. Tiroid hormonları tiroksin bağlayan globulin (TBG), transtiretin ve albumin gibi plazma proteinlerine bağlı olarak kanda taşınırlar. sT4 hormonu periferde çoğunlukla sT3'e dönüşür (14).

Kandaki serbest hormon düzeyleri tiroid hormonlarının vücuttaki aktif formudur. Serbest hormon düzeyleri tiroid hormon bağlayan protein düzeyi değişimlerinden etkilenmez. Bu serbest tiroid hormonları tiroid fonksiyonlarını göstermede daha değerli ölçüm yöntemleridir. Serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) düzeylerinden sT4 tiroid fonksiyonlarını değerlendirmede daha doğru bilgi vermektedir. sT4'ün tamamı tiroidde üretilmektedir. sT3'ün ise % 20'si tiroidde üretilmekte olup, %80'lik bölümü kanda veya tiroid dışı dokularda sT4'ten üretilir. Hipertiroidide tiroid dokusunda sT3 üretimi artmaktadır. Normal tiroid fonksiyon durumunu değerlendirmesi yapılırken serbest T4 düzeyi tiroid fonksiyonunu değerlendirmede yeterli olup, serbest T3 düzeyi önemsizdir. Hipertiroidide (tiroid bezinin fonksiyonel olarak fazla hormon üretmesi) kanda özellikle serbest T4 düzeyi normalse, artmış serbest T3 düzeyi anlamlı olabilir

Tiroid hormonları doku hücrelerine girerek hücre içi proteinlerine bağlanmaktadırlar. Böylece tiroid hormonları hedef hücrelerinde depolanır. Tiroksin aktivitesi başlamadan önce bir latent dönemi bulunmaktadır. Bu latent dönem 6-12

saat kadar kısa olup, hücresel aktivite 2-3 gün içinde en yüksek değere ulaşır. Tiroksin aktivitesi başladıktan sonra giderek hızla artar ve 10-12 günde en yüksek değere ulaşır; sonra bu aktivite yaklaşık 15 günlük yarı ömürle azalır. Tiroksin aktivitesinin bir kısmı ise 6 haftadan 2 aya kadar devam edebilmektedir. sT3'ün etkileri sT4'ten kıyasla yaklaşık dört kat daha hızlı oluşmaktadır. Bu hormonların plazma doku proteinlerine bağlanması ve sonrasında serbestlenmesi sebebiyle tiroid hormonların etkileri uzun sürer (15).

Serbest T3 ve T4, enerji gerektiren mekanizma ile taşıyıcılarına bağlanarak hücre içine girer. Tiroid hormon reseptörleri hücre içinde nükleus, mitokondi, ribozom ve plazma memranında bulunmaktadır. Hücre zarını geçen sT3 çekirdek zarına doğru ilerler. Çekirdek zarını da geçerek nükleoplazmaya ulaşan sT3, orada bulunan tiroid hormon reseptörlerine tutunur. Bu şekilde oluşan "T3-Reseptör kompleksi", DNA'nın belli bölgelerine bağlanma ve o bağlanma yerlerindeki genlerin etkinliklerini modifiye etme yeteneği kazanır. Bu kompleks, her hücrede aynı DNA yöresine bağlanmaz. Hücrelerin diferansiyasyon özelliklerine göre, her hücrede farklı DNA bölgelerine afinite gösterir, farklı genlerin etkinliklerini modifiye eder ve dolayısıyla her hücre grubunda değişik etkilere yol açar.

Yüksek konsantrasyonlarda tiroid hormonlarının doku etkilerinin birçok klinik belirtisi vardır. Tiroid tarafından iki ana hormon sentezlenir ve salınır: tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3). sT4, bir prohormondur ve sT3'ten daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur, oysa sT3, hemen hemen tüm dokularda bulunan belirli nükleer reseptörlerle etkileşim yoluyla biyolojik olarak aktiftir. sT3, enerji üretimini ve metabolik hızı düzenler ve kalp, karaciğer ve sinir kas fonksiyonlarının yanı sıra fetal ve doğum sonrası büyüme ve gelişme üzerinde derin etkileri vardır (16).

2.2. TİROTOKSİKOZ

2.2.1. Tanım

Tirotoksikoz, tiroid hormonu sentezinin artmasıyla (hipertiroidizm) birlikte veya artış olmadan tiroid hormonu fazlalığı bozukluklarını tanımlarken, hipertiroidizm terimi özellikle artan tiroid hormon sentezi ve salgısını tanımlar (17).

Tirotoksikoz, kanda fazla miktarda tiroid hormonu bulunması ile karakterize bir durumdur. Eğer tirotoksikoz tiroid bezinin kendisinin aşırı tiroid hormonu sentezinden kaynaklanıyorsa bu tabloya hipertiroidi denir. Bunun dışındaki nedenlerden (örnek; tiroidite bağlı tiroid bezinde depolanmış hormonların kana salınmasıyla oluşan tablodaki gibi) kaynaklanıyorsa hipertiroidi olmayan tirotoksikoz denir. Hipertiroidizme yol açan patolojilerin büyük çoğunluğunu Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr ve fonksiyon gösteren adenom oluşturmaktadır. Tirotoksikozun en sık rastlanan sebepleri arasında hipertiroidi olsa da, fazla levotiroksin ilaç alımı ve tiroid bezindeki yıkım sonucu depolanmış hormonların kana salınması da tirotoksikoz nedeni olabilmektedir.

2.2.2. Epidemiyoloji

Hipertiroidizmin en yaygın nedenleri Graves hastalığıdır, ardından toksik multinodüler guatr, daha nadir nedenler ise otonom olarak işleyen tiroid adenomu veya tiroiditi içerir. Ancak epidemiyolojik çalışmalarda etiyoloji nadiren belirlenir. Kadınlarda hipertiroidizm prevalansı %0,5 ile %2 arasındadır ve iyot bakımından zengin toplumlarda kadınlarda erkeklere göre 10 kat daha sıktır. Yaşlı kişilerde yaygınlık verileri %0,4 ile %2,0 arasında geniş bir aralık göstermektedir ve iyot eksikliği olan bölgelerde daha yüksek bir yaygınlık görülmektedir(18).

Aşikar hipertiroidizm prevalansı dünyanın iyot bakımından yeterli bölgelerinde %0,2 ile %1.3 arasında değişmektedir. 1977'de Birleşik Krallık'taki Whickham araştırması, hem yerleşik hem de olası vakalar dikkate alındığında, hipertiroidizm insidansının, kadınlarda %2.7 ve erkeklerde %0.23 prevalansı ile yılda 100.000'de 100 ila 200 vaka olarak tahmin edildiğini bildirdi. 2002 Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi Anketi'nde (NHANES III), genel popülasyonun %0.5'inde aşikar hipertiroidizm saptanırken, genel popülasyonun %0.7'sinde subklinik hipertiroidi vardı ve genel prevalansı %1.3'tü. Avrupa çalışmalarının bir meta-analizi, erkekler ve kadınlar için ortalama prevalans oranı %0.75 ve insidans oranı yılda 100.000'de 51 vaka olarak tahmin edilmiştir (19). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise Batı Karadeniz bölgesi verileri analiz edilmiş ve tirotoksikoz prevelansı %12 olarak saptanmıştır (20).

Tablo 2.1. Tiroid hastalığının epidemiyolojisi (17)

Çalışma Adı	Çalışılan Nüfusu	Tirotoksikoz Prevelansı
İyot yeterli nüfus		
Wickham araştırması	Kuzeydoğu İngiltere'de 18 yaş ve üzeri karma kentsel ve kırsal topluluk	Kadınların %1.9-2.7'si tirotoksikoz, erkeklerin <%0,16-0,23 tirotoksikoz
NHANES 3	12 yaş ve üzeri ABD sivil kurumsallaşmamış nüfus	%1.2 veya eşdeğeri 2.610.097 kişinin tirotoksikozu vardı
İyot yetersiz nüfus		
Pescopagano anketi	İtalya'nın güneyindeki bir köy olan Pescopagano'da bulunan her yaştan nüfus	Erişkinlerin %2.9'unda tirotoksikoz vardı ve bunların sadece %0.9'u toksik diffüz guatr, %2.0'ı ise toksik nodüler guatrdı.
Subklinik Hipertiroidizm (SH)		
NHANES 3	ABD sivil kurumsallaşmamış nüfus	Nüfusun %0.7'sinde SH var
Colorado tiroidi hsatalık prevelansı	Colorado'da eyalet çapında bir sağlık fuarına katılanlar, 1995 18 yaş ve üstü	Bireylerin %2.1'inde SH vardı Kadınlarda daha yaygın
Wickham araştırması	Kuzeydoğu İngiltere'de karma kentsel ve kırsal topluluk	Erkeklerde SH prevalansı %0.6 idi
Pescopagano anketi	İtalya'nın güneyindeki bir köy olan Pescopagano'da bulunan her yaştan nüfus	Erkeklerde SH prevalansı %6.4 idi

2.2.3. Etyoloji

Tirotoksikozun en sık nedeni Graves hastalığı olup, bunu toksik multinodüler guatr (TMNG) ve toksik adenom (TA) izlemektedir. Diğer nedenler arasında tiroidit, subakut tiroidit, ağrısız tiroidit ve gestasyonel hipertiroidi sayılabilir. İlaca bağlı tirotoksikoz, amiodaron ve iyotlu kontrast ile ilişkilendirilmiştir.

Tirotoksikozun nadir nedenleri arasında TSH üreten adenomlar, struma ovarii, gestasyonel trofoblastik neoplazi, tirotoksikoz factitia, TSH reseptörünün aktivasyon mutasyonları ve fonksiyonel tiroid kanseri metastazları yer alır (21)

Tirotoksikozlar etiyolojik olarak; hipertroidizm ile birlikte olan tirotoksikozlar (artmış radyoaktif iyot uptake) ve hipertiroidizm ile birlikte olmayan tirotoksikozlar (azalmış radyo aktif iyot uptake) şeklinde iki grupta ele alınır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Tirotoksikoz nedenleri*

Normal veya artmış RAI tutulumu ile ilişkili tirotoksikoz
• Graves hastalığı
• Toksik multi nodüler guatr (TMNG)
• Toksik adenom (TA)
• Koriyonik gonodotropin hormon artışına bağlı nedenler
• Trofoblastik hastalıklar (koriyokarsinom, mol hidatiform)
• Gestasyonel hipertiroidizm
• TSH salgılayan hipofiz adenomu
• Tiroid hormon direnci
Azalmış RAI tutulumu ile ilişkili tirotoksikoz
• Sessiz tiroidit
• Hashitoksikozis
• Subakut tiroidit
• Amiodarona bağlı tiroidit
• Palpasyon tiroiditi
• İatrojenik tirotoksikoz
• Egzojen tiroid hormon kullanımı
• Struma ovari
• Akut tiroidit
• Folliküler tiroid kanseri yaygın metastazları

*TEMD, Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, 2020 basım, sayfa 54.

Tablo 2.3. Hipertiroidizm ile ilişkili tirotoksikoz (22)

Etiyolojiler (yaygın)	**Mekanizma**
Graves hastalığı	Tirotropin reseptör antikorları, tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptörünü uyarır.
Toksik multinodüler guatr	TSH reseptörü veya G proteinlerinde aktive edici mutasyonlar
Soliter toksik adenom	İyi huylu bir lezyon içinde fonksiyonel özerklik
Etiyolojiler (nadir)	**Mekanizma**
TSH salgılayan hipofiz adenomu	Hipofiz adenomu
Tiroid hormonuna hipofiz direnci	Tiroid hormon reseptörü β mutasyonu
Yenidoğan Graves hastalığı	Tiroid uyarıcı immünoglobulinler
Koryokarsinom	İnsan koryonik gonadotropini
Hiperemezis gravidarum	İnsan koryonik gonadotropini
Konjenital hipertiroidizm	TSH reseptöründe aktive edici mutasyonlar
Struma yumurtalıkları	Overin dermoid tümörü içindeki toksik adenom
Metastatik foliküler tiroid karsinomu	İşlevsel özerklik odakları
İyot veya iyot içeren ilaçlar	Jod-Basedow fenomeni; Aşırı iyot, düzensiz tiroid hormonu üretimine neden olur
Hipertiroidizm ile ilişkili olmayan tirotoksikoz	
Etiyolojiler (yaygın)	**Mekanizma**
Doğum sonrası dahil ağrısız tiroidit	Otoimmün, depolanmış tiroid hormonlarının salınımı
Subakut tiroidit	Viral enfeksiyon, depolanmış tiroid hormonlarının salınımı
Eksojen tiroid hormonu	Tiroid hormonunun iyatrojenik veya yapay aşırı alımı
Etiyolojiler (nadir)	**Mekanizma**
İlaç kaynaklı tiroidit	Tiroid foliküllerinin yok edilmesi
Akut bulaşıcı tiroidit	Bakteriyel veya fungal tiroid enfeksiyonu
Radyasyona bağlı tiroidit	Radyoaktif iyot kaynaklı tirosit yıkımı
Tiroid adenom enfarktüsü	Depolanmış hormonların salınımı

2.2.4. Klinik Belirti ve Bulgular

Tirotoksikozun klinik bulguları dolaşımdaki aşırı tiroid hormonu etkisiyle ortaya çıkmaktadır ve beta adrenerjik aktivite ile artmaktadır.

Tirotoksikoz klinik bulgu ve semptomları aşağıda belirtilmiştir (22).

Genel: Sinirlilik, yorgunluk, güçsüzlük, huzursuzluk, uykusuzluk, sıcak intoleransı, kilo kaybı.

Kardiyovasküler: Metabolizmayı hızlandırarak dokuların oksijen kullanımında artış yapmaları sonucu metabolik ürünler artar ve bunun sonucunda damarlarda vazodilatasyon gerçekleşir. Kalp debisini, hızını ve kasılma gücünü arttırırlar. Ayrıca kardiyak beta reseptörleri üzerinden pozitif inotropik ve kronotropik etki gösterirler. Dokulardan geçen kan akımının artırır. Sistolik kan basıncını artırarak ve diyastolik kan basıncı azalatarak nabız basıncını arttırır. (23). Bunları sonucu olarak çarpıntı, taşikardi, atriyal fibrilasyon, anjina pektoris, kalp bloğu gibi bulgular ortaya çıkar

Metabolik: Hiperkalsemi, hiperkalsiüri, artmış alkalen fosfataz.

Nöropsikiyatrik: Huzursuzluk, depresyon, psikoz, anksiyete, deliryum, senkop.

Nöromusküler: Tremor, proksimal kas güçsüzlüğü, myopati, hiperrefleksi.

Gastrointestinal: Hiperfaji, ishal, hepatosplenomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik.

Kemik: kemik döngüsünü hızlandırır, kortikal ve trabeküler kemik kütlesinde azalma yapar. Sonuç olarak osteopeni ve ostopreoza neden olmaktadır. Bu etki kortikal kemikte daha belirgindir(24).

Reprodüktif: Menstruasyon düzensizliği, amenore, jinekomasti, infertilite.

Hemotopoetik: Normokrom normositer anemi, lenfositoz görülebilir. Tirotoksikozda artmış olan oksijen ihtiyacının karşılanması için eritropoez hızlanır ancak hemodilüsyon ve eritrosit döngüsündeki hızlanma nedeniyle kan volümünde artış görülmez. Bazen plazma volümü daha fazla arttığından dilüsyona bağlı anemi görülebilmesine neden olabilmektedir(25).

Deri: Sıcak nemli deri, onikoliz, pretibial miksödem, ürtiker, kaşıntı, vitiligo, saçlarda erken grileşme, kırılgan saç, alopesi.

Göz: egzoftalmus, konjuktivit, kemozis, diplopi, görmede azalma (Graves oftalmopatisi varlığında canlı bakış, konverjans bozukluğu)

2.2.5. Tanı

Tirotoksikozun tanısı öncelikle detaylı bir anamnez ve fizik muayene ile başlar. Alınan anamnez sonrasında tirotoksikozu düşündüren belirti ve bulgulara rastlanırsa, tanıyı kesinleştirmek için öncelikle laboratuvar testler, görüntüleme için ultrasonografi ve gerekirse sintigrafisi veya RAİ uptake testine başvurulur. Tanı için ilk başvurulan laboratuvar testi TSH ve sT4 olmalıdır. TSH düzeyi tiroid bozukluklarının teşhisinde en yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahiptir. Genellikle tirotoksikoz olan hastalarda TSH düzeyinde azalma ve sT4 düzeyinde artma saptanır. Eğer hasta asemptomatikse TSH yeterlidir, ancak şüpheli vakalarda sT3 ve sT4 düzeyleri de kontrol edilmelidir.

Düşük TSH ile birlikte normal sT3 ve sT4 bulunması subklinik hipertiroidiyi, yüksek sT4 ve/veya sT3 bulunması aşikâr hipertiroidiyi gösterir. TSH salgılayan adenom ve tiroid hormon direnci görülen hastalarda ise normal veya hafif yükselmiş TSH düzeyi ile birlikte yüksek tiroid hormon düzeyleri vardır. Laboratuvar olarak tirotoksikoz tanısının doğrulanması sonrasında, etiyolojiye yönelik ayırıcı tanı testlerinin başında sintigrafi veya RAI tutulumu gelmektedir. Böylece, düşük tutulumlu tirotoksikozu (tiroiditler, eksojen tiroid hormon kullanımı) normal-yüksek tutulumlu tirotoksikozdan (Graves hastalığı, TMNG, TA) ayırmak mümkün olabilir. Graves Hastalığın'da tiroid RAİ testi diffüz artış göstermektedir. TMNG'de RAİ testinde asimetrik ve düzensiz bir artış görülürken, TA'da lokalize ve fokal bir artış ile, geri kalan tiroid dokusunda süpresyon olmaktadır. Subakut tiroiditte RAİ tutulumu düşüktür. Graves Hastalığı teşhisi için tiroid ultrasonografisi ve RAİ testi benzer duyarlılığı sahiptir. Ultrasonografinin avantajları, radyasyon maruziyetinin olmayışı, RAİ testinden daha düşük maliyeti olması ve tiroid nodüllerinin tespit edilmesinde daha yüksek doğruluk sahip olmasıdır Ayrıca; renkli doppler ultrasonografi, Graves Hastalığı (artmış kan akımı, diffüz genişlemiş hipoekoik tiroid bezi) ve tiroiditlere bağlı tirotoksikoz (tiroid dokusunda azalmış kan akımı) arasında ayrım yapılmasını sağlamaktadır. TRAb, Graves Hastalığı tanısının kesin görülmediği durumlarda, özellikle sessiz tiroidit-Graves Hastalığı ayırıcı tanısında yararlı olabilmektedir. Düşük veya ölçülemez Tg değerleri, egzojen tiroid hormon kullanımına bağlı gelişen faktiyöz tirotoksikozda tanısal değer taşır. Bezde üretimin artmış olduğu durumlarda sT3 daha belirgin olarak artar iken, tiroiditlerde genelde sT4 artışı daha belirgindir (26).

2.2.6. Tedavi

Tirotoksikozun tedavi yönetimi 2 aşamalıdır: semptom kontrolü ve altta yatan hipertiroidizmin tedavisi şeklindedir. Semptomların çoğu, beta adrenerjik reseptörlerin aşırı uyarılmasından kaynaklanır. Beta blokaj, bu nedenle, semptom kontrolünün temel dayanağıdır. Seçici olmayan propranolol, sT4'ün sT3'e periferik dönüşümünü azaltmada ek fayda sunar (27). Radyoaktif iyot ablasyonu, antitiroid ilaçlar ve tiroidektomi, altta yatan hipertiroidizm için temel tedavi seçenekleridir (28).

Antitiroid ilaçlar, sT3 ve sT4 oluşumunda kritik basamak olan tiroglobulinde tirozin kalıntılarının tiroid peroksidaz (TPO) iyodinasyonunu bozarak tiroid hormon sentezini inhibe eder. Propiltiourasil (PTU) ve metimazolün ikisi de mevcuttur ve propiltiourasil T4'ten T3'e dönüşümü azaltmak gibi ek bir fayda sağlamaktadır. Bununla birlikte, PTU ile ilişkili şiddetli hepatotoksisite ile ilgili endişeler göz önüne alındığında, metimazol tercih edilen ilaçtır. Metimazol için bir ön ilaç olan karbimazol, İngiliz Milletler Topluluğu'nda metimazole benzer etkilerle kullanılmaktadır (29). Çoğu hasta için, ATİ'ler ötiroidizme ulaşmak için titre edilen dozla tek başına kullanılır. ATİ'ler sabit dozda kullanılır ve ötiroidi sağlamak için levotiroksin (LT4) ile kombine edilir. Bu rejim, daha az sıklıkta klinik ziyaretleri ve laboratuvar testleri ile ilişkili olabilir. Metimazolün başlangıç dozu, klinik ve biyokimyasal koşullar temelinde seçilir.

Graves' e bağlı hipertiroidide başlangıç olarak tedavinin tirotoksikozun şiddetiyle orantılı olarak verilmesi planlanmaktadır (30). Antitiroid ilaçlar tipik olarak 18 ay boyunca verilir ve daha sonra tedavi olmaksızın 12 ay sonra nüksetmemesi olarak tanımlanan remisyonun belirlenmesi için kesilir. ATİ'lerde remisyon oranı Amerika Birleşik Devletleri'nde %30 ila %50 ve Avrupa'da %50 ila %60'tır (31). Aşağıdaki faktörler remisyon olasılığını azaltır:

- Erkek cinsiyet,
- 40 yaşından küçük,
- Daha önce Graves hastalığı nüksü,
- Sigara içimi, büyük guatr,
- Orbitopati,
- Yüksek serbest T3/serbest T4 oranı,

- Tanı anında yüksek TRAb titreleri ve ATİ'lerin seyrinin sonu(32).

ATİ alan hastaların %13'ünde advers reaksiyonlar meydana gelir. Metimazol ile deri reaksiyonları daha yaygındır; ancak hepatotoksisite PTU ile daha yaygındır. Hepatit riski ATİ dozuna bağlıdır ve hem PTU'nun hem de metimazolün daha yüksek dozları ile önemli ölçüde artar. ATİ'lerin uzun süreli kullanımı yıllar içinde rapor edilmiştir ve genellikle Graves oftalmopatili hastalarında tercih edilmektedir. Bu eğilim son yıllarda artmıştır ve RAI'den sonra LT4 ile ötiroidizme ulaşmak yerine, ATDİler ile endojen tiroid hormon üretimini sürdürmenin yarar önerisi vardır. Güven verici bir şekilde, ATİ'lerle ilişkili yan etkilerin tedavinin ilk 3 ila 6 ayından sonra gelişmesi pek olası değildir(33).

Radyoaktif iyot tedavisinden sonraki 6 ila 18 hafta boyunca tiroid dokusunda nekroz meydana gelir ve tek bir dozdan sonra hastaların %80 ila %90'ında hipotiroidizme neden olabilmektedir. Birçok radyasyona dayalı tedavide olduğu gibi, çocuk doğurma potansiyeli olan tüm kadınlar için RAI tedavisinden önce negatif bir gebelik testi sonucu gerekmektedir (34).

Tiroidektomi seçilirse, hastalara ameliyattan önce ötiroidizmi indüklemek için ATİ'ler ve β blokerler ile ön tedavi uygulanmalıdır. Tiroid hormon düzeylerini normalleştirmeye, tiroid vaskülaritesini azaltmaya ve cerrahi kan kaybını en aza indirmeye yardımcı olmak için ameliyattan 10 gün önce iyot çözeltileri (doymuş potasyum iyodür çözeltisi veya Lugol çözeltisi) alınır. Ek olarak, semptomatik postoperatif hipokalsemi gelişimini önlemek için kalsiyum ve D vitamini seviyeleri ameliyattan önce değerlendirilmeli ve tamamlanmalıdır. İşlem tecrübeli, iyileştirilmiş hasta sonuçları ile ilişkilendirilen yüksek hacimli operasyon geçmişine sahip bir cerrah tarafından yapılmalıdır (yılda >25 tiroidektomi)(35). İlk tedavi yaklaşımına karar vermeden önce hasta tercihini, klinik faktörleri, tedavi seçeneklerinin mevcudiyeti ve uzmanlığını ve maliyeti dikkate alan bireyselleştirilmiş bir yaklaşım düşünülmelidir. Örneğin, gelecekte hamile kalmayı arzulayan genç bir kadında, hamilelik sırasında ATİ'lerde görülen konjenital malformasyon insidansının artması nedeniyle RAI ve cerrahi tercih edilir. Bununla birlikte, remisyon olasılığı yüksek veya şiddetli Graves oftalmapatisi olan hastalarda ATİ'ler tercih edilir. ATİ'leri tolere edemeyen hastalarda

büyük guatr, şüpheli nodüller veya orta ila şiddetli ve aktif orbitopatiden kaynaklanan kompresyon semptomları olduğunda tiroidektomi tercih edilir (36).

Takip, seçilen tedavi yöntemine bağlıdır. RAI'den 6 ila 10 hafta sonra, serbest T4 ve toplam T3 değerlendirilmeli ve ardından LT4 tedavisine başlanması gerektiğinde hipotiroidizme doğru ilerleme kanıtı olana kadar her 2 ila 4 haftada bir izlenmelidir. Bir ATİ seçilirse, ötiroidizm elde edilene kadar her 2 ila 6 haftada bir serbest T4 ve toplam T3 ölçümü yapılmalıdır. Doz, azalan serbest T4 ve T3 seviyelerine ve ötiroidizm başarısına göre azaltılmalıdır. Ötiroidizmi sürdürmek için en düşük doz belli olduğunda, bu doza her 2 ila 3 ayda bir veya uzun süreli ATİ tedavisi seçilmişse her 6 ayda bir laboratuvar değerlendirmesi ile devam edilmelidir (37). Şu anda, ATİ alan hastalarda klinik semptomların yokluğunda lökosit sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerinin rutin ölçümünü desteklemek için yeterli kanıt yoktur. Tiroidektomiyi takiben, LT4 günde 1,6 mg/kg ile başlatılmalı, 6 ila 8 hafta şeklinde tekrarlanan TSH ölçümü yapılmalıdır. Hamilelik sırasında Graves hastalığının yönetimi devam eden tartışmaların konusudur. İdeal olarak, hastalar hamile kalmadan önce stabil ötiroid hale getirilmelidir. Bununla birlikte, hamilelik sırasında hipertiroidizm gelişir veya devam ederse, metimazol ve karbimazol ile ilişkili ciddi doğum kusurları riskinin artması nedeniyle ilk trimesterde PTU tercih edilir (metimazol/karbimazol için olasılık oranı, PTU'ya karşı 1.9). Gebeliğin 10. haftasından sonra teratojenisite riski azalır ve bu nedenle PTU tedavisi, PTU'dan kaynaklanan hepatotoksisite riskinin artması nedeniyle genellikle metimazole dönüştürülür. Bu terapötik değişikliklerle ilişkili distiroidizm riski ve PTU'nun bilinen teratojenitesi göz önüne alındığında, bu değişiklikler hala tartışma konusudur. Ajandan bağımsız olarak, fetal hipotiroidizmi önlemek için hipertiroidizmi kontrol etmek için gereken en düşük ATD dozu kullanılmalıdır (38).

TA veya TMNG tanılı hastalarda remisyon nadirdir. Bu yüzden; RAİ tedavisi verilmelidir veya bu hastalar ameliyat edilmelidir. TMNG tanılı hastalarda, ATİ tedavisi hasta opere edilmeden önce veya RAİ verilmeden önce hastayı ötiroid hale getirmek için kullanılmaktadır. Eğer hastanın cerrahi veya RAİ tedavisi almasında kontrendike bir durum varsa veya hastanın yaşam beklentisi kısa ise; nadiren uzun süreli bir tedavi olarak ATİ'ler kullanılır

RAİ tedavisi özellikle ileri hasta yaşı, komorbid hastalık varlığı, boyun ön bölgesinde skar bulunması, guatr boyutunun küçük olması, tedaviye izin vermek için yeterli RAİU ve yüksek hacimli tiroid dokusu operasyonu için deneyimli cerraha erişim eksikliği gibi nedenlerle tercih edilmektedir. Toksik nodüler guatr için önerilen doz 10-20 mCi 'dir

Cerrahi Tedavi bası bulguları olması, tiroid kanseri varlığı, substernal ve retrosternal uzanım gösteren büyük guatr dokusu varlığı(>80 g) , eşlik eden hiperparatiroidizm varlığı, tedavi için yetersiz RAİU varlığı ve tirotoksik durumun hızlı düzeltilmesi ihtiyacı gibi nedenlerle tercih edilmektedir

ATİ tedavisi İleri yaş, cerrahi için risk artışına neden olan komorbid hastalıkların varlığı veya yaşam beklentisinin kısa olması gibi nedenlerle tercih edilmektedir.

2.3. TİROTOKSİKOZ VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Tirotoksikozun kardiyovasküler belirtilerinin çoğu, artmış beta-adrenerjik aktivitenin (örn. sinüs taşikardisi, artmış kardiyak kontraktilite ve kalp debisi) belirtilerini gösterir ve beta blokerlere yanıt vererek, katekolamin metabolizmasının altında yatan bir işlev bozukluğunu veya alternatif olarak katekolaminlere karşı artan duyarlılığı düşündürür. Ek olarak, tiroid durumundaki değişikliklerin miyokardiyal beta-adrenerjik reseptörleri, guanin nükleotid düzenleyici proteinleri, adenil siklazı ve iyon kanalı performansını değiştirdiği bildirilmiştir. Öte yandan, tirotoksikozlu hastalarda normal plazma ve idrar katekolamin düzeyleri ve katekolamin infüzyonuna normal yanıtlar vardır. Ayrıca, miyokardda beta-adrenerjik reseptör yoğunluğunun arttığına, nöral sinapslarda katekolamin döngüsünün arttığına veya adrenerjik reseptörlerin katekolaminlere afinitesinin arttığına dair bilgiler mevcuttur(39).

Kısa vadede, hipertiroidizm artan kardiyak kontraktilite ve gelişmiş diyastolik fonksiyon ile ilişkilidir. Bununla birlikte, uzun vadede, kronik tirotoksikoz, insanlarda sol ventrikül hipertrofisine sebep olmaktadır. Tiroid hormonu fazlalığı, artan kardiyak protein senteziyle bağlantılıdır ve bunun hipertrofinin tetikleyicisi olduğu hipotezine yol açar (40). Bununla birlikte, beta blokerlerin hipertrofiyi bloke ettiği veya tersine çevirdiği gösterilmiştir, bu da artan kardiyak iş yükünün hipertrofinin aracısı

olabileceğini düşündürmektedir. Yakın tarihli bir rapor, subklinik hipertiroidizmin bile kardiyak morfoloji ve işlevi etkileyebileceğini düşündürmektedir(41).

Sinüs taşikardisi, tiroid hormonu fazlalığı ile ilişkili en yaygın aritmidir. Tirotoksikoz ile sıklıkla ilişkili diğer ritim bozuklukları, atriyal erken kasılmalar ve atriyal fibrilasyonu içerir. Daha az sıklıkla, hastalar paroksismal atriyal taşikardi veya atriyal çarpıntı ile başvurabilir(42). Tirotoksikozda sinüs taşikardisi istirahatte, uykuda ve egzersiz sırasında ortaya çıkabilir. Tiroid hormonlarının iletim sistemi üzerinde, muhtemelen, atriyal uyarma eşiğinde bir azalma, sinoatriyal düğüm ateşlemesinde bir artış ve iletim dokusu refrakter süresinin kısalması dahil olmak üzere, katyon taşınmasındaki hücresel değişiklikler yoluyla doğrudan etkileri olduğu tahmin edilmektedir (43). Atriyal fibrilasyon hipertiroidi hastalarının %5 ila %15'inde görülür (39). Bilinen veya şüphelenilen kalp hastalığı olan veya yaşlılar veya erkekler gibi kalp hastalığı riski taşıyan hastalarda daha yüksek oranlar bulunabilir. Bu aritmi tirotoksikozun tek belirtisi olabileceğinden, atriyal fibrilasyonu olan hastalarda TSH düzeyleri rutin olarak kontrol edilmelidir. Düşük seviyeler, serbest T4 ve serbest T3'ün ek ölçümlerini gerektirir. Bir raporda, daha önce idiyopatik olarak kabul edilen atriyal fibrilasyonu olan yaşlı hastaların %12'sinde hafif hipertiroidizm olduğu gösterilmiş (44). Not olarak, subklinik hipertiroidizm bile artmış atriyal fibrilasyon riski ile ilişkilendirilmiştir (45).

Hipertiroidisi olan yaşlı hastalar bazen kalp yetmezliği veya anjina ile başvurabilir. Tirotoksikozda kalp yetmezliğine birçok faktör katkıda bulunabilir. Hipertiroidizmin hemodinamik değişiklikleri periferik dokunun artan metabolik taleplerini karşılamak için yetersiz olduğunda veya yüksek debili durum veya taşiaritmiler altta yatan koroner arter hastalığını alevlendirdiğinde kalp yetmezliği meydana gelebilir. Diyastolik fonksiyon, özellikle taşikardi veya atriyal fibrilasyon durumunda, sol ventrikül hipertrofisi ve ilerleyici ventriküler sertliğe bağlı olarak hastalık seyrinde bozulur ve ventriküler dolumunu bozar. Ek olarak, tirotoksikoz, artan toplam kan hacmi ve plazma hacmi ile ilişkilidir, bu da dolum basınçlarını daha da arttırır. Bazen azalmış sistemik direnç kardiyak kapasiteyi aşabilir ve yüksek debili yetmezliğe neden olabilir. Bununla birlikte, daha sıklıkla, yüksek çıkış durumu, taşiaritmiler veya her ikisi de koroner arter hastalığını ortaya çıkarabilir ve kalp yetmezliği iskemi tarafından hızlandırılır (46).

Tirotoksikozun neden olduğu hemodinamik değişikliklerin kendisinin kalp yetmezliğine yol açıp açmadığı tartışmaya açıktır. Tirotoksik hastalarda miyokardiyal disfonksiyon, çocuklarda bile altta yatan kalp hastalığı yokluğunda da tanımlanmıştır ve ötiroidizmin restorasyonundan sonra miyokardiyal kontraktilitede iyileşme bildirilmiştir (47).

2.4. KEMOKİNLER VE ROLLERİ

Kemokinler inflamatuar hücrelerin kemotaksisini sağlayan, küçük, sitokin ailesi üyesi proteinlerdir. Bu sebeple kemokinler ve reseptörlerinin aterosklerozdan maligniteye kadar geniş yelpazede inflamatuar hastalıkların patogenezinde rolü olduğu düşünülerek bu hastalıkların tanı ve tedavisinde hedef alınmaktadır(48). Kemokinler, hücre adhezyonu, proliferasyonu, T ve B hücre maturasyonu, anjiogenez ve proinflamatuar gen ekspresyonu gibi birçok biyolojik durumda aktif rol oynamaktadır. İnflamatuar kemokinlerin ekspresyonu, infeksiyon ya da immün bozukluklar gibi hücre dengesini bozacak durumlardan etkilenmektedir (49).

İnsanlarda bilinen birçok kemokin ve kemokin reseptörü bulunmaktadır. Kemokinler inflamatuar kaynaklı hücreler üzerine kemotaktik etkisine göre tanımlanmış 8-10 kDa ağırlığındaki proteinlerdir. Kemokinler, hedef hücrelerindeki G-protein eşli hücre yüzey reseptörüne bağlanarak aktivite gösterir ve amino ucuna yakın sistein bölgesinin pozisyonuna göre C, CC, CXC ve CX3C olmak üzere 4 alt aileye ayrılır(50).

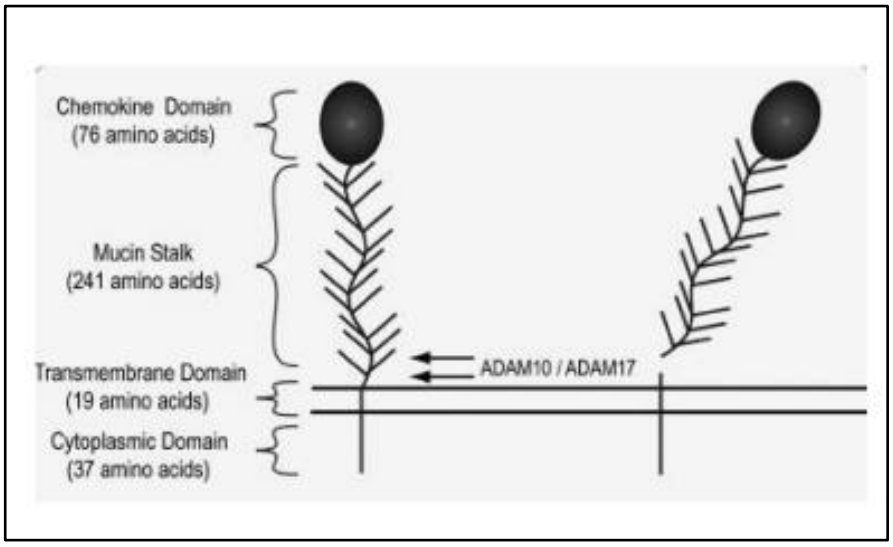
1. C kemokinler: N terminal ucunda tek sistein bulunan kemokinler,
2. CC kemokinler: N terminal ucunda ilk iki sistein rezidüsü yan yana bulunanlar (Cysteine - Cysteine) ya da beta (β) kemokinler
3. CXC kemokinler: N terminal ucunda ilk iki sistein rezidüsü arasında bir adet aminoasit bulunanlar (Cysteine - X amino acid - Cysteine) ya da alfa (α) kemokinler
4. CXXXC kemokinler: N terminal ucunda ilk iki sistein arasında 3 aminoasit bulunan

Kemokin reseptörleri, hücre membranı 7 kez geçen helikal segmenti olan ve hücre içine sinyal iletimini G protein üzerinden yapan moleküllerdir. Kemokinler ve

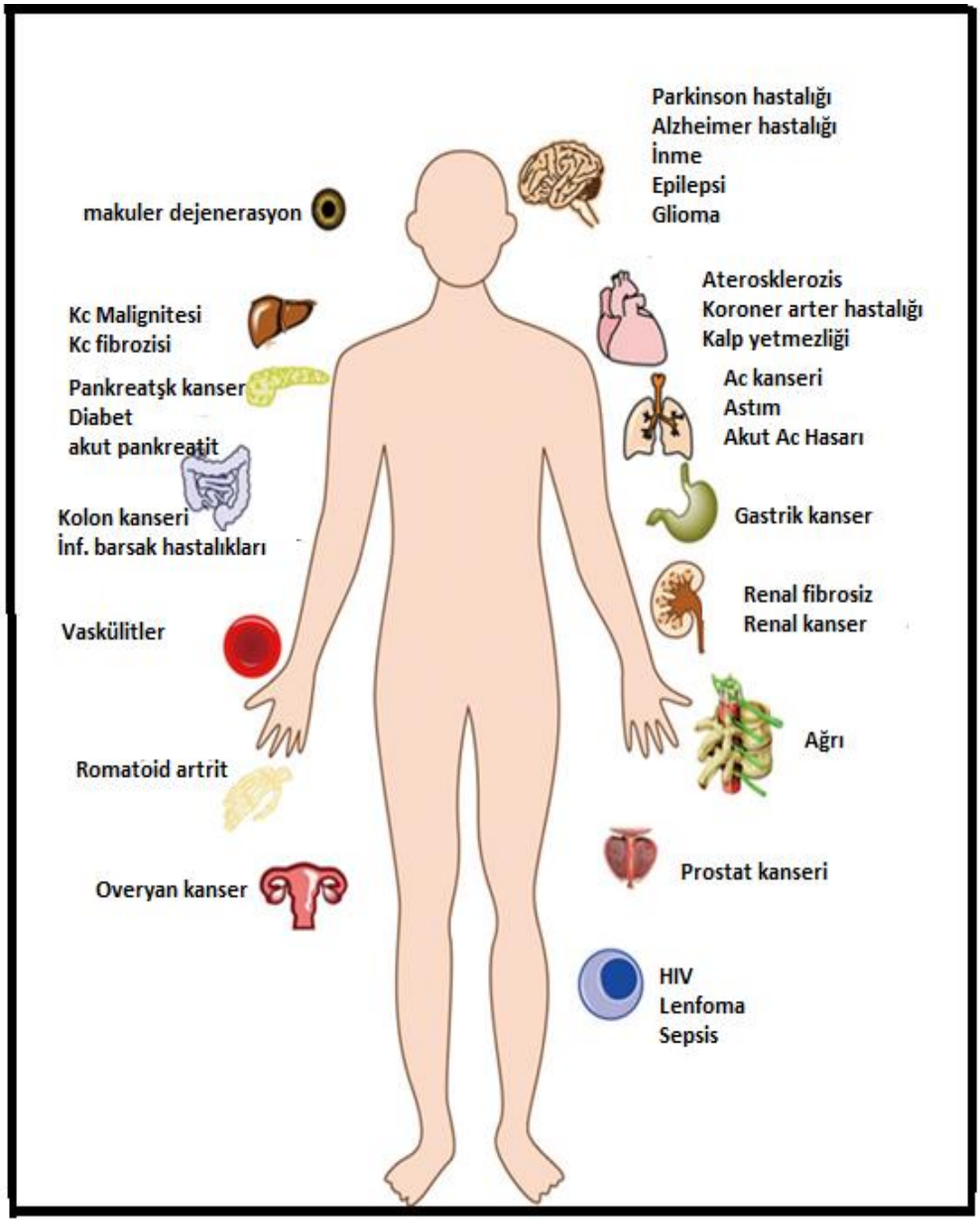
kemokin reseptörleri; sistein rezidülerinin yerleşimine göre başta subgrup kategorisine ait (CX3C gibi) isimlerdirme ile başlar, sonuna ise kemokinlere ligand anlamına gelen L eklenerek kemokin reseptörlerine ise reseptör anlamına gelen R eklenerek isimlendirme yapılır (CX3CL1 ve CX3CR1 gibi). Kemokin reseptörleri en çok lökosit yüzeylerinde bulunmakla birlikte epitel ve endotel hücreleri, nöronlarda ve astrositler de de bulunduğu gösterilmiştir (51).

2.4.1. Fraktalkin Yapısı ve Görevleri

Fraktalkinin membrana bağlı ve çözünebilir iki formu bulunmaktadır (52). Müsin benzeri sapı ile hücre yüzeyine tutunur (53). Bu müsin sap, üstteki kemokin parça ile alttaki transmembran parçayı birbirine bağlar. Homeostatik durumlarda ADAM10, inflamatuvar durumlarda ise ADAM17 enzimleri ile müsin sap kesilerek transmembran formdan çözülebilir forma dönüştürülür (Şekil 2.1). Çözülebilir form, monositler, natural killer (54) hücreler ve T hücreler için kemotaktiktir (55). Bu özellikleri ile diğer kemokinlerden farklı olarak fraktalkin hem kemokinlerin genel özelliklerini hem de adezyon moleküllerinin özelliklerini barındırır (56).



Şekil 2.1. Membrana bağlı fraktalkin yapısı ve kesici enzimler (56)



Şekil 2.2. Fraktalkin artışı ile ilişkili hastalıklar (64)

Fraktalkin, hücre yüzeyinde transmembranöz bir molekül olarak sentezlenir ve daha ziyade adezyon fonksiyonuna sahiptir. Bu membranöz form inflamatuar sitokinler olan TNF-α ve IL-1 tarafından uyarılarak hücre membranından proteolizise uğrar ve çözülebilen form salınır. Çözünebilen form reseptif hücreler için kemotaksiste görev alır. Fraktalkin reseptörü (CX3CR1) NK hücreleri ve γδ T hücrelerini içeren sitotoksik T lenfositlerde daha yüksek selektivitede olmak üzere CD4+ T hücreleri ve monositlerde de bulunmaktadır (53). Nishimura ve ark. makrofaj inflamatuar protein

(MIP)-1β ya da IL-8 uyarımıyla CX3CR1+ T ve NK hücrelerinin transmigrasyonunun, membranöz fraktalkin varlığında arttığını göstermiştir. Böylelikle inflame endotel üzerinde eksprese edilen fraktalkin, sitotoksik efektör hücrelerin dokuya migrasyonunu hızlandırarak IFN-γ aracılığıyla Th1 polarizasyonu gerçekleştirmektedir (55, 57).

Fraktalkinin; romatoid artrit, sistemik skleroz, renal hastalıklar, alerjik astım, kardiovasküler hastalıklar, ateroskleroz, kardiyak allograft rejeksiyon, psöriasis, liken planus, İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ilişkili patolojiler, primer bilier siroz, pulmoner arteriyel hipertansiyon, akciğer ve kolon kanserleri, akut hepatit, rinit gibi birçok enflamatuvar hastalığın patogenezinde karşımıza çıkmaktadır (58) (Şekil 2.2)

2.5. KARDİYOVASKÜLER SİSTEM VE FRAKTALKİN

Ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, romatolojik hastalıklar ve malign hastalıklar gibi inflamatuar faktörlerin aktivitesinin önemli olduğu bazı hastalıkların patogenizinde fraktalkinin rolü bazı çalışmalarla gösterilmiştir (59). Fraktalkinin aterosklerozun başlaması ve progresyonundaki rolü, metabolik hastalıklar içinde iyi anlaşılmış rollerinden biridir. Fraktalkin endotel hücrelerinden inflamasyona cevap olarak salınır ve ateroskleroza yol açan köpük hücre formasyonunda makrofaj toplanmasında etkin rol oynar (60). Ayrıca fraktalkin, aktive olmuş platelet yüzeyinden eksprese edilmektedir. Bu durum aterosklerotik plaklara makrofaj adezyonuna katkı sağlar (61). Fraktalkin reseptör polimorfizmine sahip insanlarda belirli derecelerde koroner kalp hastalıklarına karşı koruma sağladığı gösterilmiştir(52).

Fujita ve arkadaşları 2012 yılında, fraktalkinin kemokin domaininin αvβ3 integrine bağlandığını keşfetmiştir. FRK-CKD domaininin αvβ3 integrine bağlanma afinitesi oldukça yüksektir. İntegrin üzerindeki klasik RGD (Arg-Gly-Asp) bağlanma bölgesine bağlanır. Fraktalkin reseptörü (CX3CR1), FRK-CKD ve integrin αvβ3 üçlü bir kompleks oluşturarak integrinin aktivasyonuna neden olunur. Fraktalkin (CX3CL1) ayrıca, integrin üzerindeki tiroid reseptörüne yakın bir bölgeye bağlanarak, integrini doğrudan, yani fraktalkin reseptöründen bağımsız olarak da aktive eder. Bu yakınlık, bağlanma bölgelerinin etkileşebileceğini ve fraktalkin bağlanmasının tiroid hormonu tarafından etkilenebileceğini düşündürmektedir.

FRK/CX3CR1 sisteminin aterosklerozda ve koroner damar hastalıklarında rolü mevcuttur (62). Aterosklerotik lezyonları olan insanlarda yapılan çalışmalarda, damarların hepsinde olmasa da çoğunda yüksek oranda Fkn mesajcı ribonükleik asit (mRNA) gen ifadesinin artmış olduğu gözlenmiştir. Aterosklerotik koroner arter hastalığı gibi, diyabetik hastaların damarlarında da, özellikle intima tabakasının derinlerinde artmış Fkn salınımı olduğu gösterilmiştir (63, 64). Dolaşımdaki monositler, aterosklerotik lezyonları oluşturan köpük hücrelerinin öncülleridir ve kemokinler, kandan damar duvarına doğru oluşan monosit göçünün yönlendirmesinde önemli rol oynamaktadırlar (64).

Artmış fraktalkin plazma seviyeleri, diyabet/metabolik sendrom, obezite, sigara içme, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi kardiyovasküler hastalıkların birkaç klasik risk faktörü için tanımlanmıştır (65). Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda ölçüldüğünde, düşük plazma fraktalkin seviyeleri ile düşük majör kardiyovasküler olay riski arasında bağımsız bir ilişki gözlendi. Ayrıca, plazma fraktalkin seviyeleri ile CHADS2 skoru tarafından tanımlanan kardiyovasküler risk arasında bir ilişki saptandı (66). İlginç bir şekilde, akut ve kronik atriyal fibrilasyonda trombosit aktivasyonunun yanı sıra trombosit-lökosit agregatlarında önemli bir artış gösterilmiştir (67). Hipertansiyon ve diyabette yukarıda bahsedilen yüksek CX3CL1 plazma seviyelerinin yanı sıra, kalp yetmezliğinde de yüksek fraktalkin seviyeleri tanımlanmıştır (68). İleri kalp yetmezliği hastalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla fraktalkin seviyeleri de daha yüksekti ve dolaşımdaki CX3CL1'in mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu ortaya çıktı (69). Aterosklerotik karotid arter hastalığında, trombosit aktivasyonu, monosit veya trombosit CX3CR1 yüzey ekspresyonu bu ortamda değerlendirilmemiş olmasına rağmen, suboklüzif darlığı olan hastalarda çözünür CX3CL1 seviyeleri yükselmiştir (59). Monosit CX3CR1 ekspresyonu ve fraktalkin seviyeleri, metabolik sendromu ve hızlanmış karotid arter aterosklerozu olan insüline dirençli kişilerde önemli ölçüde arttı [62]. Bunların hepsi, önemli ölçüde artan trombosit aktivasyonu ve trombosit-monosit agregasyonu oluşumu ile birlikte gelen durumlardır. Statin tedavisi, koroner arter tanısı olan hastalarda mononükleer hücreler tarafından CX3CR1 ekspresyonunun yanı sıra CX3CL1 plazma düzeylerini önemli ölçüde azaltmıştır. Çözünür CX3CL1 ayrıca bilinen KAH'ı olmayan erişkinlerde statin tedavisi ile önemli ölçüde azaldı (70). Bu çalışmalarda trombosit aktivasyonu değerlendirilmemiş olsa da,

kalp yetmezliği ve diabetes mellitus hayvan modellerinde statin tedavisinin trombosit aktivasyonunu önemli ölçüde azalttığının gösterilmesinden bahsetmeye değer. Renin-anjiyotensinaldosteron sistemi (RAAS) inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda da konjestif kalp yetmezliğinde dolaşımdaki fraktalkin düzeylerinde önemli azalma gözlendi (69). Ayrıca, anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu bilinen bir lipoprotein olan yeniden yapılandırılmış HDL (rHDL) in vitro ve in vivo olarak monositlerde CX3CR1 ve CX3CL1 ekspresyonunu önemli ölçüde azaltmıştır (71).

Kısacası, fraktalkin ve CX3CR1 ekseni, aterosklerotik damar hastalığında çok çekici bir terapötik hedefi temsil eder ve daha fazla keşfinin yakın gelecekte kardiyovasküler araştırmalarda klinik denemelerin yolunu açması muhtemeldir.

2.6. TİROTOKSİKOZ VE FRAKTALKİN

Tiroid hormonunun ve hormon analoglarının endotel üzerindeki kritik eylemlerine aracılık eden bir protein olan plazma zarı integrin $\alpha v\beta 3$ ve endotelyal hücreler içerir. Bu hücreler, kemokinlerin vasküler sistem ve diğer dokulardaki homeostatik ve inflamatuar etkilerinin temel bileşenleridir

Plazma zarı integrin αvβ3'ün hücre dışı alanı, tiroid hormonu için bir reseptör içerir (L-tiroksin, T4; 3,5,3' -triiyodo-L-tironin, T3); bu reseptör ayrıca sT4'ün bir türevi olan tetraiyodotiroasetik asidi (tetrac) de bağlar. Tetrac, sT4 ve sT3 ün tetrac a bağlanmasını engeller. CX3CL1 geninin ekspresyonu tetrac tarafından azaltılır, bu da sT4 ve sT3'ün fraktalkin ekspresyonunu uyarabilir. Spesifik reseptöründen (CX3CR1) bağımsız olarak, fraktalkin integrin αvβ3'e bağlanır. Tiroid hormonu tetrac reseptörüne yakın bir yerde ve integrinin fiziksel durumunu değiştirir. Tetrac ayrıca CCL20, CCL26, CXCL2, CXCL3 ve CXCL10 dahil olmak üzere vasküler sistem ile ilgili diğer kemokinler için genlerin ekspresyonunu da etkiler. Tiroid hormonlarının bu vasküler sistem fonksiyonlarının her birinin düzenlenmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir

Son olarak, fraktalkinin CX3CR1'den bağımsız olarak doğrudan integrine bağlanabileceği ve böylece integrini aktive edebildiği yakın zamanda gösterilmiştir. Bunun meydana geldiği bağlanma bölgesi, integrinin başındaki RGD (Arg-Gly-Asp) tanıma bölgesine yakındır ve dolayısıyla integrin $\alpha v\beta 3$'teki tiroid hormonu-tetrac

reseptörüne yakındır. Bu nedenle, CX3CL1, CX3CRI ifade etmeyen hücrelerde integrin bağımlı fonksiyonlara sahip olabilir. İntegrin üzerinde bu kemokin bağlama bölgesinin varlığı, integrin üzerindeki hormon bağlama ve fraktalkin bağlama bölgeleri arasında tetrac ve T4'ten etkilenebilecek etkileşimler olasılığını da yükseltir. CX3CL1, yapısal hücre içselleştirmesinden geçtiği bilinen tek kemokindir ve tiroid hormonunun integrin $\alpha v\beta 3$'ün içselleştirilmesini sağladığı bilinmektedir. Dolayısıyla, fraktalkinin hücre alımının, integrine bağlanan tiroid hormonu tarafından modüle edilmesi olasılığı vardır.

Tiroid hormon durumu kardiyovasküler sistem yapısını ve durumunu etkiler (72). Spesifik olarak, hipertiroidizm, yüksek kardiyolojik döngüye ve aktivite artmasına sebep olarak kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına neden olur

Çoklu kemokinler, hem vasküler fizyolojide hem de kardiyovasküler sistemi etkileyen bozukluklarda önemli roller oynarlar. Bu nedenle, kemokinleri hedefleyen terapötik ajanlar, potansiyel olarak vasküler sistem farmakolojik ajanları olarak faydalı olabilir. Kemokinler, lökositlerin ve diğer hücre türlerinin göçünü ve aktivasyonunu düzenleyen bir grup sitokindir. Kemokin CX3CL1 (fraktalkin) çeşitli inflamatuar hastalıklarda rol oynayabilir (73, 74) ancak tirotoksikozlu hastalardaki etkinliği az değerlendirme almıştır.

CX3CL1 gen ekspresyonu bir tiroksin türevi olan tetrac tarafından etkilendiğinden, fraktalkinin tiroid durumu ile kardiyovasküler yeniden şekillenmesi arasında bağlantı kuran önemli bir faktör olabileceği akla yatkındır. Bir nanoparçacık (nanotetrac veya nanodiami no-tetrac) olarak yeniden formüle edilen bu tiroid hormonu bir analogu, yedi kadar kemokinin genlerinin transkripsiyonunu etkiler ve bunlardan biri fraktalkindir (75). Bu nedenle, fraktalkinin hipertiroidizmde kardiyovasküler durumu ve riski belirlemede terapötik bir hedef haline gelmesi akla yatkındır

Tirotoksikozu olan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin tirotoksikozun tedavisi sonrasında bile artmış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kardiyovaküler hastalık riski olanların önceden tanınması etkin takip ve tedavi açısından önem arz etmektedir. Fraktalkin düzeyleri kardiyovasküler hastalık riski açısından değerli bir belirteç olarak tanımlanmıştır. Fakat tirotoksikozlu hastalarda artmış T4 düzeyleri

nedeniyle artması beklenen bu belirteçin bu hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişimi üzerindeki etkisi ile ilgili literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada tirotoksikozlu bireylerin kardiyovasküler hastalık açısından değerlendirilmesini ve fraktalkinin bu açıdan etkin bir belirteç olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TASARIMI, YERİ VE SÜRESİ

Araştırmamız kesitsel, vaka-kontrol bir çalışma niteliğinde olup SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran hastalarla gerçekleştirilmiştir. 01-04-2021 ile 01-05-2022 tarihleri arasında hastaların bilgilendirilmiş gönüllü olurları alındıktan sonra veri toplama formları hem hasta hem de doktorun katılımıyla doldurulmuş ve çalışmaya dahil olan laboratuvar ve radyolojik değerleri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden elde edilmiştir.

3.2. KATILIMCILARIN SEÇİLİMİ

Araştırmaya dahil olan katılımcıların seçilimi aşağıdaki kriterlere göre yapılmıştır.

Dahil olma kriterleri:

- Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine başvurmuş olma.
- Tirotoksikoz tanısına sahip olma.
- 18 yaş üstü olma.
- Form doldurabilecek bilişsel ve fonksiyonel becerilere sahip olma.
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalama.

Dışlanma kriterleri:

- 18 yaşından küçük olma.
- Kardiyovasküler, romatolojik ve malignite hastalıkları, böbrek ve karaciğer yetmezliği, diabetes mellitus, hipertansiyon, aktif enfeksiyon, immün yetmezlik ve obezite tanısı olma.
- Form doldurabilecek bilişsel ve fonksiyonel becerilere sahip olmamak.
- Çalışmaya katılmayı istememek.
- Geçici tirotoksikoz nedenlerinden birine sahip olma.

Gönüllülerin araştırmadan çıkarılma kriterleri:

- Gönüllü olur onayını geri çekmek

3.3. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNTEMİ VE İZİNLER

Araştırmamızın Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) onayı Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi TUEK'in 18.02.2021 tarihli E-50687469-799 sayılı kararıyla; etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.03.2021 tarihli 2021/6 numaralı kararıyla alınmıştır.

3.4. PROSEDÜR

Araştırmamızda tirotoksikozu olan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek ve kardiyovasküler riski öngörmede serum fraktalkin düzeyinin etkisini incelenmesi planlanmıştır. Bu amaçla Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniklerine ayaktan başvuran hastaların TSH düzeyi baskılı ve sT3 ve sT4 düzeyleri artmış olanlar, tirotoksikoz tanısı ve etyolojisi açısından değerlendirmeye alınmıştır. Bu hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri hasta dosyalarından elde edilmiştir. Planlandığı şekilde çalışma için alınan 41 hasta ile hasta grubu oluşturulmuştur. Kontrol grubunu ise 41 normal sağlıklı bireylerden kriterleri karşılayanlardan oluşturulmuştur. Gruplara benzer yaş ve cinsiyet aralığında olan kişiler seçilmiştir.

Hasta ve kontrol gurubunun veri formuna yaş, cinsiyeti, sigara ve alkol kullanım durumları, kullandığı ilaçlar, hastalıkları, klinik semptomlar, kan basıncı, nabız, boy-kilo, laboratuar, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, karotis intima media kalınlığı gibi verileri kaydedilmiştir. Hastaların poliklinik kayıtlarından, dosyalarından alınan veriler kilitli bir dolapta saklanmıştır. Hastaların sorumlu hekimi tarafından planlanan tedavilerinde herhangi bir değişiklik yapılmamıştır.

Hastalara karotis intima media kalınlığı ultrasonografik ölçümü, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, serum fraktalkin ve diğer laboratuvar kan testleri yapılmadan önce hiçbir ilaç almamış ve tedavi başlanmamış idi

3.4.1. Tiroid Durumunun Değerlendirilmesi

Klinik muayene, serum serbest tiroid hormonları (sT3 ve sT4), tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve TRAB seviyelerinin değerlendirilmesi, tiroid bezinin ultrasonografik değerlendirilmesi ve gerektiğinde tiroid sintigrafisi ile belirlendi. TSH düzeyi baskılı ve sT3 ve sT4 düzeyleri artmış olan hastaların tiroid antikorlarına ve laboratuvar tablosuna bakıldı; sonrasında tiroid ultrasonu bakılarak son olarak ayrıcı tanıda gerektiğinde tiroid sintigrafisi yapılarak etyolojik değerlendirme yapılmıştır.

3.4.2. Fizik Muayene Bulguları

Kan basıncı ölçümü: Ölçüm öncesindeki 30 dakikalık süre içinde hastanın sigara, çay veya kahve içmemiş, kafein almamış, tercihen yemek yememiş ve egzersiz yapmamış olmasına dikkat edildi; hasta sessiz bir odada en az 10 dakika istirahat ettikten sonra ölçüme başlanmıştır. Hastalar sırtını arkasına yaslayarak oturtulmuş, tansiyon ölçülecek kolu çıplak olarak ölçülmüştür.

Endokrin ve metabolizma hastalıkları polikliniğinde ofis kan basıncı ERKA - PERFECT ANEROID standart yetişkin modeli sfigmomanometre kullanılarak Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Hipertansiyon Dernekleri tarafından öngörüldüğü gibi 10 dakikalık dinlenme sonrası oturur pozisyonda ölçülmektedir. Ölçüm metodu olarak, ölçüm sırasında dinleme aleti a.brachialis üzerinde iken ilk sesin duyulduğu andaki basınç değeri SKB (Korotkoff faz 1), seslerin kaybolduğu andaki basınç değeri ise DKB olarak (Korotkoff faz 5) kabul edildiği şekilde kabul edilmektedir. Sol kol çapı normal olan kişilerde standart kabul edilen 12x26 cm manşon kullanılırken kol çapı geniş olan hastalar için ise 12x40 cm boyutlarında olan manşon kullanılmaktadır. Bu yöntemle ölçülen ve dosya/sisteme kaydedilen KB değeri ofis KB değeri olarak kabul edilmiştir.

Hastaların klinik/polikliniğe başvurduklarında eş zamanlı olarak kaydedilen boy ve vücut ağırlığı değerleri çalışmaya dahil edilmiştir. Vücut ağırlığı kilogram, boy ise metre olarak değerlendirilmiştir. Boy ölçümü ayak tabanı alt hizası ile kafa en yüksek noktası şekinde bakılmıştır. Elde edilen bu değerler kullanılarak vücut kitle indeksi hesaplanmıştır. Hesaplama aşağıdaki formül kullanılarak yapılmıştır:

Vücut kitle indeksi: kilo(kg)/boy^2(m^2)

Hastaların klinik/polikliniğe başvurduklarında kaydedilen sigara ve alkol kullanma durumları çalışmaya dahil edilmiştir.

Nabız ölçümü: Standartlara uygun şekilde ölçülen tansiyon sonrası elektronik nabız ölçer ile nabız ölçümü yapılmış ve manuel olarak da kontrol edilmiştir. 3 kez yapılan nabız ölçümün ortalaması alınarak kaydedilmiştir.

3.4.3. Biyokimyasal Değerler

Ayaktan hasta takibinde ilgili poliklinik hekimince istenen laboratuvar değerleri sistem kayıtlarına göre hastanın ilk başvuru tarihi esas alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Rutin uygulama olarak en az 12 saatlik açlıktan sonra hastaların şikayetlerine yönelik biyokimyasal analizler için alınan venöz kan örneklerinden çalışma için planlananlar dosyaya kayıt edilmiştir. Biyokimyasal verilerde başlıca 20 farklı kan parametreleri çalışılmış olup açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, lipid paneli çalışmaya dahil edilmiştir. Kullandığımız laboratuvar parametreler sT3, sT4, TSH Beckman Coulter DXI800 cihazında immünokemilüminesans metodu ile; D vitamini serum seviyesi değeri Shimadzu Systems cihazında HPLC metodu ile; Beyaz küre (Wbc), hemoglobin, nötrofil, lenfosit ve platelet sayısı Beckman Coulter DXH800 cihazında fotometrik (hemoglobin), elektrik empedans ve ışık saçılımı (Beyaz küre, nötrofil, lenfosit ve platelet) metodları ile; baktığımız glukoz, üre, kreatinin, ALT, AST, GGT, ALP, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, kalsiyum, albümin, fosfor parametreleri ise Beckman Coulter AU5800 cihazında fotometrik metodlarla çalışıldı.

Tüm katılımcılardan serum fraktalkin düzeyi tayini için diğer rutin tetkikler için kan alımı sırasında arta kalan kan örnekleri jelli tüplere alındı. Jelli tüpler ise 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısmı usulüne uygun bir şekilde ependorflara konularak -80 °C ortamda muhafaza edildi. Planlanan sayıda numune elde edildiğinde ilgili laboratuvar analizleri her numune için, başlangıçtan sonuca kadar iki kez tekrarlanarak ve her iki sonuç birbiriyle kıyaslanarak yapıldı.

Plazma aterojenite indeksi (PAİ): Desilitrede miligram olarak ölçülen plazma trigliserid (TG) düzeyinin yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyine oranının 10 tabanındaki logaritması [log (TG/HDL) oranı] olarak hesaplanır.

3.4.4. Ekokardiyografi Bulguları

Çalışmaya alınan hastaların ekokardiyografi ölçümleri M mode, iki boyutlu ve doppler ekokardiyografi yöntemleri kullanılarak 2.5 –MHz transdüser donanımlı Vivid ultrasound S60N marka ekokardiyografi cihazı ile Doç. Dr. Serkan ASİL tarafından mesai saaatleri dışında hastaya faturalandırılmadan yapılmış ve kayıt altına alınmıştır. Dinlenmiş ve istirahat halinde çekim yapılmıştır. Bu merkezde EKO yapılırken Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerileri esas alınmaktadır. Çalışmada kullanıdığımız parametreler aşağıda belirtilmiştir.

- Aort sertlik indeksi(ASİ): Parasternal uzun eksen görünümünde, çıkan aortun hem sistolik hem de diyastolik iç çapları, aort anulusunun 3 cm üzerinde M-mod ekokardiyografi ile ölçüldü. Ardışık 3 kalp döngüsünden üç ölçüm elde edildi ve aort sistolik çapı (AoSD) ve aort diyastolik çapının (AoDD) ortalama değerleri hesaplandı. ASI aşağıdaki formülle hesaplanmıştır (76).

In (SBP / DBP) / (AoS -AoD) / AoD29

- Sol atriyum volüm indeksi(LAVİ): Atriyal hacmin vücut yüzey alanına bölünmesi olarak tanımlanan LAVi belirlendi. Sol atriyum hacmi, iki boşluklu ve dört boşluklu görüntülerde atriyal alanın (çift düzlem alan-uzunluk yöntemi kullanılarak) 0.85 ile çarpılması ve sonucun atriyumun en kısa uzunluğuna bölünmesiyle hesaplandı(77).

LA volümü: $(0,85)*(A_1*A_2)/L$

A_1: Maks. apikal 4 odacıklı görünümde planimetreli LA alanı

A_2: Maks. apikal 2 odacıklı görünümde planimetreli LA alanı

L: Mitral kapak menteşe noktalarından arka duvardan çizgiye kadar ölçülen uzunluk (cm)

- Sol ventikül kütle indeksi(LVMİ): LV diyastol sonu çapı, diyastol sonu interventriküler septal kalınlığı ve diyastol sonu posterior duvar kalınlığına göre hesaplandı ve vücut yüzey alanı için düzeltildi(78).

LV mass (g): 0.8{1.04[([LVEDD + IVSd +PWd]3 - LVEDD3)]} + 0.6

LV mass index: LV mass/vücud yüzey alanı

- Triküspit anülüs düzey sapması (RVTAPSE): Kürsör triküspid anulus lateraline konularak M-mod ile bakıldı ve sağ ventrikülün sistolü esnasında triküspid kapak anulus lateralinin apikal dört boşluktan apekse doğru hareketi mm olarak ölçüldü.
- Triküspit lateral anülüs sistolik hız (TRİKÜSPİTS): PW Doppler ile apikal 4 boşluk pencerede, triküspit kapakların ait oldukları ventriküllerin serbest duvarları ile birleştikleri noktalarda ölçüm yapıldı. Ultrason hüzmesinin, anüler harekete paralel olmasına özen gösterildi. Frame hızı 120 ile 180 Hz arasına ayarlanarak ardışık 3-5 atımlık sine görüntüsü kayıt edildi. Triküspit lateral anülüs sistolik hız ölçümleri mm/s olarak ölçüm yapıldı. Bütün ölçümler ardışık üç atımın değerlerinin ortalaması alınarak hesaplandı.

3.4.5. Karotis İntima Media Kalınlığı Bulguları

Gülhane EAH Endokrinoloji ve Metobolizma Hastalıkları Kliniği ultrason bölümünde MyLabSeven; Esaote marka ultrason cihazı ile 18-MHz lineer transduser kullanılarak B-mod ultrasonografi metodu ile ölçülmektedir. Ölçümler hastalar supin pozisyonda ve boyun karşı tarafa çevrilmiş vaziyette iken yapılmaktadır. KİMK ölçümü standart olarak sağ ve sol ana karotis arterein bifurkasyon noktasına 1 cm uzak mesafeden ölçülmektedir. Bu ölçümde sağ ve sol ana KİMK ortalaması mevcut yazılım (Syngo Arterial Health Package) kullanılarak hesaplandıktan sonra kaydedilmektedir. Bu çalışmaya sağ ve sol karotis intima-media kalınlık ölçümleri ayrı ayrı 3 kez ölçülerek ortalaması alımış olarak kaydedilmiştir.

3.4.6. Fraktalkin

İnsan Fraktalkin/CX3CL1 ELISA Kiti PicoKine marka ticari kitler kullanılarak, kit çalışma prosedürlerine uygun olarak Rayto-2600 Microplate Reader cihazında, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi ile analiz edildi. Birimler pg/ml'dir. Varyasyon katsayısı analizinde intra ve interassay varyasyon katsayısı %5,7 ve %6'dir. Duyarlılık açısından 86 test değerlendirildiğinde fraktalkin

düzeyinin minumum saptanabilen dozu 0,006 ile 0,072 pg/ml arasında saptanmıştır. Ortalama minumum saptanabilen doz 0,018 pg/ml'dir

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 22.0 istatistik programında analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiklerden sürekli değişkenler, ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilk testiyle değerlendirildi. Dağılımın normal olduğu sürekli değişkenlerden gruplar arası fark bağımsız değişkenlerde t testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerde ise logaritması alınarak veya iki grup arasındaki fark Mann Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Katagorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. sürekli değişkenler arasında korelasyon spearman korelasyon testiyle incelendi. Diğer faktörlerin etkilerinin incelenmesi amacıyla lineer regresyon analizi kullanıldı. $p<0,05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 41'i hasta, 41'i kontrol grubunda olmak üzere 82 kişi dahil edildi. 41 hasta grubunun 37'sini yeni tanı Graves hastası ve 4'ünü yeni tanı toksik multinodüler guatr hastası oluşturmaktaydı. 41 kontrol grubunun, 18'i ötiroid normal tiroid bezine sahip ve 23'ü ötiroid nodüler guatra sahip kontrol grubu oluşturmaktaydı. Hasta grubundakilerin yaş ortalaması 45±13 yıl, kontrol grubundakilerin yaş ortalaması ise 45±8 yıl idi ve arada anlamlı bir fark yoktu (p=0,968). Cinsiyete göre dağılımda hasta ve kontrol grubunda benzerdi (p=0,077). Ortalama BMİ hasta grubunda 24,54±4,65 kg/m^2, kontrol grubunda 27,36±2,75 kg/m^2 idi ve hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,001). Alkol ve sigara kullanma oranları hasta ve kontrol grubunda benzerdi (sırasıyla p=0,240 ve p=0,409). Tablo 4.1'de demografik veriler görülmektedir.

Tablo 4.1. Demografik veriler

	Hasta Grubu (n=41)	**Kontrol Grubu (n=41)**	**P**
Yaş (yıl)	45±13	45±8	0,968
Cinsiyet			
Erkek	7 (%17,1)	14 (%34,1)	0,077
Kadın	34 (%82,9)	27 (%65,9)	
Boy (cm)	161±7	164±9	0,103
Kilo (kg)	64±13	75±12	*<0,001
BMI (kg/m^2)	24,54±4,65	27,36±2,75	*0,001
SKB (mm/hg)	116±12	115±17	0,922
DKB (mm/hg)	81,8±9,6	78,5±7,9	0,193
Sigara			
Hiç içmemiş	19 (%46,3)	25 (%61,0)	
Bırakmış	6 (%14,6)	7 (%17,1)	0,240
Aktif içici	16 (%39,0)	9 (%22,0	
Alkol			
Hiç içmemiş	36 (%87,8)	39 (%95,1)	
Sosyal içici	4 (%9,8)	2 (%4,9)	0,409
Bırakmış	1 (%2,4)	0 (%0,0)	

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, BMI: Vucüt kitle indeksi, *p<0,005
Normal dağılıma uyan verilere bağımsız değişken t testi, uymayan verilere ki-kare testi uygulanmıştır.

Kalp hızı ortalaması hasta grubunda 86,3±14 atım/dk, kontrol grubuna 78,4±9 atım/dk göre daha yüksek idi fakat anlamı değildi (p= 0,06). 8 hastada sinüs taşikardisi tespit edildi. Hastaların hiçbirinde atrial fibrilasyon yoktu. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, tirotoksik hastalar daha kısa PR mesafesine (p=0,02), daha kısa QT mesafesine (p=0,013) sahip olma eğilimindeydi. Ancak bu iki grup arasında diğer elektrokardiyografik parametreler (QRS kompleksi, QTc) açısından anlamlı bir fark yoktu. Tablo 4.2'de elektrokardiyografik veriler görülmektedir.

Tablo 4.2. Elektrokardiyografik veriler

	Hasta Grubu (n=41)	**Kontrol Grubu (n=41)**	**P**
Kalp hızı (atım/dk)	86,3±14	78,4±9	0,060
PR mesafesi (mm)	121,90±23,6	137,02±18,6	*0,020
QRS kompleksi (mm)	82,24±9,23	86,21±12,87	0,112
QT mesafesi (mm)	351,1±30,1	365,2±19,1	*0,013
QTc	413,26±23,4	418,17±20,5	0,317

Normal dağılıma uyan verilere bağımsız değişken t testi, uymayan verilere Mann Whitney U test testi uygulanmıştır. QTc :düzeltilmiş QT, *p<0,005

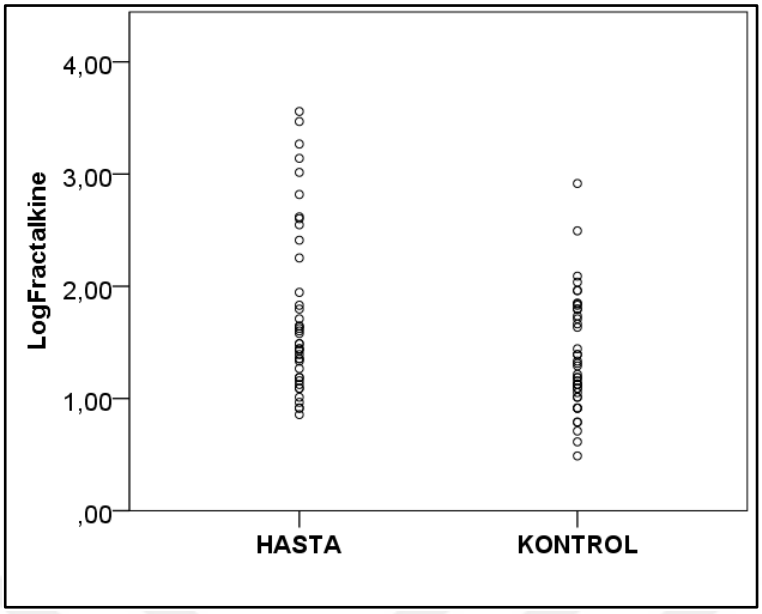
Tirotoksikozu olan bireylerin medyan serum sT3 ve sT4 değerleri sırasıyla 6,05 (2,87-25,27) pg/ml ve 1,7 (0,84-5,31) ng/dl idi. Tüm kontrol hastaların serum sT4 0,8 (0,6-1,11) ng/dl, sT3 3,7 (2,8-4,5) pg/ml ve TSH 1,5 (0,5-4,8) mIU/L seviyeleri normal aralıktaydı. Serum TSH seviyesi tirotoksikozu olan grupta çok daha düşük, sT3 ve sT4 ise çok daha yüksek idi ve istatiksel olarak da anlamlıydı (P < 0.001). Kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında, tirotoksikozu olan grup daha yüksek glukoz (P=0,001), daha düşük üre (P= 0.015), kreatinin (P < 0.001), total kolesterol (P < 0.001), LDL (P < 0.001) ve hemoglobin (*P*= 0.002) seviyesine sahipti. Ancak, bu iki grup arasında lenfosit, nötrofil, beyaz küre (WBC), platelet sayısı ve diğer laboratuar değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Tablo 4.3'te hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri sunulmuştur.

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri

	Hasta (n:41)	**Kontrol (n:41)**	**P**
TSH(mIU/L)	0,005(0,003-0,007)	1,520(0,5-4,8)	*<0,001
sT4(ng/dl)	1,70(0,84-5,31)	0,80(0,6-1,11)	*<0,001
sT3(pg/ml)	6,05(2,87-25,27)	3,70(2,8-4,5)	*<0,001
GLUKOZ (mg/dl)	90(71-100)	82(65-100)	*0,001
ÜRE(mg/dl)	24(14-44)	27(15-50)	*0,015
KREATİNİN(mg/dl)	0,70(0,5-1,03)	0,90(0,6-1,1)	*<0,001
ALT(U/L)	23(9-69)	18(3-65)	*0,002
AST(U/L)	25(8-54)	18(9-39)	*<0,001
GGT(U/L)	22(11-211)	22(5-88)	0,312
ALP(IU/L)	87(39-280)	66(33-124)	*<0,001
HDL(mg/dl)	49(25-77)	54(13-70)	0,181
LDL(mg/dl)	92(54-140)	129(90-265)	*<0,001
T.KOLESTEROL(mg/dl)	171(108-247)	210(160-317)	*<0,001
TRİGLİSERİT(mg/dl)	98(51-269)	127(45-330)	0,282
WBC(mm^3)	6,30(4,1-8,9)	6,10(4,3-9,9)	0,809
HEMOGLOBİN(g/L)	13,30(10-17)	14,30(10,8-17)	*0,002
NÖTRÖFİL(mm^3)	3,30(1,8-5,7)	3,60(1,8-27)	0,071
LENFOSİT(mm^3)	2,10(1,3-3,6)	2,00(1,1-3,4)	0,281
PLT(mm^3)	249(150-570)	242(150-430)	0,630
CA(mmol/l)	9,80(4,1-11)	9,60(8,8-10,3)	*0,013
ALB(g/dl)	4,30(3,6-9,8)	4,40(3,6-4,9)	0,295
P(mmol/l)	3,60(2,1-4,4)	3,10(2,4-4,3)	*0,001
D VİT(mcg)	15(5-78)	12(5-33)	0,453

TSH: Tiroid stimülan hormon ,AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, GGT: Gama glutamil transferans , ALP: Alkalen fosfataz, HDL: Yüksek dansiteli lipopreotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, WBC: Total beyaz küre hücre sayısı, PLT: Trombosit sayısı, CA: Serum kalsiyum, ALB: Serum albümin, P: serum fosfor, D vit: D vitamini , *p<0,005

Fraktalkin değerleri normal dağılıma uymadığı için logaritması alınarak analiz edildi. Hasta grubunda log-fraktalkin değeri ortalama 1,77±0,76, kontrol grubunda 1,39±0,56 olarak saptandı ve hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha bulundu (p=0,010) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Log-fraktalkin değerlerinin hasta ve kontrol grubunda dağılımı

Subklinik aterosklerozun riskini gösteren parametrelerden karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ortalaması hasta grubunda 0,41±0,05 mm ve kontrol grubunda 0,37±0,04 mm idi ve hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$). Aortik sertlik indeksi (ASİ) ortalaması hasta grubunda 0,04±0,03, kontrol grubunda 0,04±0,02 idi; fakat her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,947$).

Diyastolik disfonksiyon riskinin yüksek olduğu gösteren parametrelerden ortalama sol ventrikül kütle indeksi (LVMİ) değeri hasta grubunda 5708±1183 g/m^2, kontrol grubuna 5017±1184 g/m^2 kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı($p=0,010$). Sol atriyal hacim indeksi (LAVİ) değerleri hasta ve kontrol grubunda benzerdi ($p=0,080$).

Sistolik disfonksiyon riskinin yüksek olduğunu gösteren parametrelerden triküspit anülüs düzey sapması (RV TAPSE) ortanca değeri hasta grubunda 23 mm (18-28), kontrol grubunda 21 mm (20-25) idi ve hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,003$). Triküspit lateral anülüs sistolik hızının (TRİKÜSPİT S') ortanca değeri hasta grubunda 13 mm/s (10-16)ve kontrol grubunda 12 mm/s (10-15) idi ve hasta grubundaki anlamlı olarak yüksek idi ($p=0,002$)

PAİ hasta grubunda 0,25 (-0,03-0,85) kontrol grubuna 0,39 (-0,17-1,03) kıyasla daha düşüktü; fakat istatiksel olarak anlamlı değildi(p=0,626) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunda kardiyovasküler risk göstergeleri (n:82)

	Hasta Grubu (n=41)	**Kontrol Grubu (n=41)**	**p**
KİMKortalama(mm)	0,41±,05	0,37±0,04	*<0,001
ASİ	0,04±0,03	0,04±0,02	0,947
LVM(g)	128388±24978	137913±25126	0,089
LVMİ(g/m^2)	5708±1183	5017±1184	*0,010
LAVİ(ml/m^2)	21 (10-45)	18 (11-35)	0,080
RV TAPSE(mm)	23 (18-28)	21 (20-25)	*0,003
TRİKÜSPİT S'(mm/s)	13 (10-16)	12 (10-15)	*0,002
PAİ	0,25 (-0,03-0,85)	0,39 (-0,17-1,03)	0,626

KİMKort: Karotis intima-media kalınlığı ortalama, ASİ: Aortik sertlik indeksi, LVM: Sol ventrikül kütlesi, LVMİ: Sol ventrikül kütle indeksi, LAVİ: Sol atriyal hacim indeksi, RVTAPSE: Triküspit anülüs düzey sapması, TRİKÜSPİTS: Triküspit lateral anülüs sistolik hız, PAİ: Plazma aterojenik indeks, *p<0,005

Normal dağılıma uyan verilere bağımsız değişken t testi, uymayan verilere Mann Whitney U test testi uygulanmıştır.

Ekokardiyografik parametrelerin değerlerdirmesinde yüksek nabızın olumsuz etkisini dışlayabilmek için hasta grubunda kalp hızı 100 atım/dk ve üzerinde olan 8 hasta veri tabanında çıkarıldıktan sonra tekrar istatiksel analiz yapılmıştır. Bu analiz sonrasında yapılan karşılaştırmada;

Subklinik aterosklerozun riskini gösteren parametrelerden karotis intima-media kalınlığı (KİMK) ortalaması hasta grubunda 0,40±0,05 mm ve kontrol grubunda 0,37±0,04 mm idi ve hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,001). Aortik sertlik indeksi (ASİ) ortalaması hasta grubunda 0,03±0,02, kontrol grubunda 0,04±0,02 idi; fakat gruplar arasında anlamlı fark yoktu(p=0,110).

Diyastolik disfonksiyon riskinin yüksek olduğu gösteren parametrelerden ortalama sol ventrikül kütle indeksi (LVMİ) değeri hasta grubunda 5865±1186 g/m^2, kontrol grubuna 5017±1184 g/m^2 kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı(p=0,003). Sol atriyal hacim indeksi (LAVİ) ortanca değerleri hasta grubunda 21 (10-45) , kontrol grubuna 18 (11-35) kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,009).

Sistolik disfonksiyon riskinin yüksek olduğunu gösteren parametrelerden triküspit anülüs düzey sapması (RV TAPSE) ortanca değeri hasta grubunda 23 mm (18-28), kontrol grubunda 21 mm (20-25) idi ve hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,003). Triküspit lateral anülüs sistolik hızının (TRİKÜSPİT S') ortanca değeri hasta grubunda 13 mm/s (10-16)ve kontrol grubunda 12 mm/s (10-15) idi ve hasta grubundaki anlamlı olarak yüksek idi (p=0,002)

PAİ hasta grubunda 0,24 (-0,0-0,85) kontrol grubuna 0,40 (-0,17-1,03) kıyasla daha düşüktü; fakat istatiksel olarak anlamlı değildi(p=0,807) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Nabzı 100 atım/dk altında olan hastalarda kardiyovasküler risk göstergeleri (n:74)

	Hasta Grubu (n=33)	**Kontrol Grubu (n=41)**	**p**
KİMKortalama(mm)	0,40±0,05	0,37±0,04	*0,001
ASİ	0,03±0,02	0,04±0,02	0,110
LVM(g)	131081±23190	137913±25126	0,233
LVMİ(g/m^2)	5865±1186	5017±1184	*0,003
LAVİ(ml/m^2)	21 (10-45)	18 (11-35)	*0,009
RV TAPSE(mm)	23 (18-28)	21 (20-25)	*0,016
TRİKÜSPİT S'(mm/s)	13 (10-16)	12 (10-15)	*0,002
PAİ	0,24 (-0,0-0,85)	0,40 (-0,17-1,03)	0,807

KİMKort: Karotis intima-media kalınlığı ortalama, ASİ: Aortik sertlik indeksi, LVM: Sol ventrikül kütlesi, LVMİ: Sol ventrikül kütle indeksi, LAVİ: Sol atriyal hacim indeksi, RVTAPSE: Triküspit anülüs düzey sapması, TRİKÜSPİTS: Triküspit lateral anülüs sistolik hız, PAİ: Plazma aterojenik indeks, *p<0,005

Normal dağılıma uyan verilere bağımsız değişken t testi, uymayan verilere Mann Whitney U test testi uygulanmıştır.

Tablo 4.3'te hasta grubunda ekokardiyografik bulgularının kendi aralarındaki ve log fraktalkin ile arasındaki korelasyon incelendi. Aortik sertlik indeksi, karotis intima-media kalınlığı ortalama, sol ventrikül kütlesi, sol ventrikül kütle indeksi, sol atriyal hacim indeksi, triküspit anülüs düzey sapması, triküspit lateral anülüs sistolik hız ve plazma aterojenik indeks arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p>0,005). Log-fraktalkin ve karotis intima-media kalınlığı ortalaması arasında zayıf düzeyde pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı (R: 0,321, p=0,041). Karotis intima-media kalınlığı ortalaması ve aortik sertlik indeksi arasında zayıf düzeyde pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı (R: 0,319, p=0,042). Fakat diğer parametreler

(aortik sertlik indeksi, sol ventrikül kütlesi, sol ventrikül kütle indeksi, sol atriyal hacim indeksi, triküspit anülüs düzey sapması , triküspit lateral anülüs sistolik hız ve plazma aterojenik indeks) ile log-fratalkin arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p>0,005) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hasta grubundaki korelasyonlar (n:41)

		ASİ	KİMKort	LVM	LVMİ	LAVİ	Log-Fraktalkin	RVTAPSE	TRİKÜSPİTS	PAİ
ASİ	R		0,319	-0,001	-0,090	0,235	-0,108	0,090	-0,153	-0,158
	P		0,042	0,994	0,577	0,139	0,503	0,577	0,340	0,324
KİMKort	R	0,319		-0,053	-0,011	-0,091	0,321	,051	-0,154	0,063
	P	0,042		0,741	0,946	0,570	0,041	0,749	0,338	0,695
LVM	R	-0,001	-0,053		0,357	0,089	-0,106	0,056	-0,083	0,259
	P	0,994	0,741		0,022	0,578	0,510	0,730	0,605	0,103
LVMİ	R	-0,090	-0,011	0,357		0,260	-0,044	-0,168	-0,030	-0,171
	P	0,577	0,946	0,022		0,101	0,783	0,294	0,851	0,284
LAVİ	R	0,235	-0,091	0,089	0,260		-0,027	0,179	0,436	-0,256
	P	0,139	0,570	0,578	0,101		0,865	0,264	0,004	0,106
Log-Fraktalkin	R	-0,108	0,321	-0,106	-0,044	-0,027		-0,165	-0,150	-0,010
	P	0,503	0,041	0,510	0,783	0,865		0,304	0,348	0,951
RVTAPSE	R	0,090	0,051	0,056	-0,168	0,179	-0,165		0,282	0,179
	P	0,577	0,749	0,730	0,294	0,264	0,304		0,074	0,263
TRİKÜSPİTS	R	-0,153	-0,154	-0,083	-0,030	0,436	-0,150	0,282		0,108
	P	0,340	0,338	0,605	0,851	0,004	0,348	0,074		0,503
PAİ	R	-0,158	0,063	0,259	-0,171	-0,256	-0,010	0,179	0,108	
	P	0,324	0,695	0,103	0,284	0,106	0,951	0,263	0,503	

ASİ: Aortik sertlik indeksi, KİMKort: Karotis intima-media kalınlığı ortalama, LVM: Sol ventrikül kütlesi, LVMİ: Sol ventrikül kütle indeksi, LAVİ: Sol atriyal hacim indeksi, RVTAPSE: Triküspit anülüs düzey sapması, TRİKÜSPİTS: Triküspit lateral anülüs sistolik hız, PAİ: Plazma aterojenik indeki

Hasta grubunda kalp hızı 100 atım/dk ve üzerinde olan 8 hasta veri tabanından çıkarıldıktan sonra yapılan tekrar istatiksel analız yapılmıştır. Bu analiz sonrasında yapılan karşılaştırmada ekokardiyografik bulgularının kendi aralarındaki ve log fraktalkin ile arasındaki korelasyonunda aortik sertlik indeksi, karotis intima-media kalınlığı ortalama, sol ventrikül kütlesi, sol ventrikül kütle indeksi, sol atriyal hacim indeksi, triküspit anülüs düzey sapması, triküspit lateral anülüs sistolik hız ve plazma aterojenik indeks arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p>0,005). Log-fraktalkin ve karotis intima-media kalınlığı ortalaması arasında zayıf düzeyde pozitif

yönde anlamlı bir korelasyon saptandı (R: 0,382, p=0,028). Karotis intima-media kalınlığı ortalaması ve aortik sertlik indeksi arasında korelasyon kaybolmuştur (p:0,062). Fakat diğer parametreler (aortik sertlik indeksi, sol ventrikül kütlesi, sol ventrikül kütle indeksi, sol atriyal hacim indeksi, triküspit anülüs düzey sapması , triküspit lateral anülüs sistolik hız ve plazma aterojenik indeks) ile log-fratalkin arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p>0,005) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Nabız 100 atım/dk altında olan hasta grubundaki korelasyonlar (33 hasta)

		ASİ	**KİMKort**	**LVM**	**LVMİ**	**LAVİ**	**Log-Fraktalkin**	**RVTAPSE**	**TRİKÜSPİTS**	**PAİ**
ASİ	R		0,328	-0,010	-0,069	0,106	-0,056	-,008	-0,330	-0,149
	P		0,062	0,956	0,702	0,556	0,756	0,965	0,061	0,407
KİMKort	R	,328		-0,037	-0,004	-0,030	0,382	0,048	-0,140	0,090
	P	0,062		0,836	0,984	0,869	0,028	0,790	0,437	0,619
LVM	R	-0,010	-0,037		0,230	0,043	-0,004	0,187	-0,214	0,205
	P	0,956	0,836		0,197	0,814	0,981	0,298	0,231	0,252
LVMİ	R	-0,069	-0,004	0,230		0,301	0,022	-0,090	-0,134	-0,263
	P	0,702	0,984	0,197		0,089	0,904	0,617	0,457	0,140
LAVİ	R	,106	-,030	,043	,301		,146	,083	,387*	-,301
	P	,556	,869	,814	,089		,418	,647	,026	,089
Log-Fraktalkin	R	-0,056	0,382	-0,004	0,022	0,146		-0,170	-0,013	0,013
	P	0,756	0,028	0,981	0,904	0,418		0,343	0,942	0,942
RVTAPSE	R	-0,008	0,048	0,187	-0,090	0,083	-0,170		0,319	0,227
	P	0,965	0,790	0,298	0,617	0,647	0,343		0,070	,205
TRİKÜSPİTS	R	-0,330	-0,140	-0,214	-0,134	0,387	-0,013	0,319		0,049
	P	,061	,437	,231	,457	,026	,942	,070		0,786
PAİ	R	-0,149	0,090	0,205	-0,263	-0,301	0,013	0,227	0,049	
	P	0,407	0,619	0,252	0,140	0,089	0,942	0,205	0,786	

ASİ: Aortik sertlik indeksi, KİMKort: Karotis intima-media kalınlığı ortalama, LVM: Sol ventrikül kütlesi, LVMİ: Sol ventrikül kütle indeksi, LAVİ: Sol atriyal hacim indeksi, RVTAPSE: Triküspit anülüs düzey sapması, TRİKÜSPİTS: Triküspit lateral anülüs sistolik hız, PAİ: Plazma aterojenik indeki

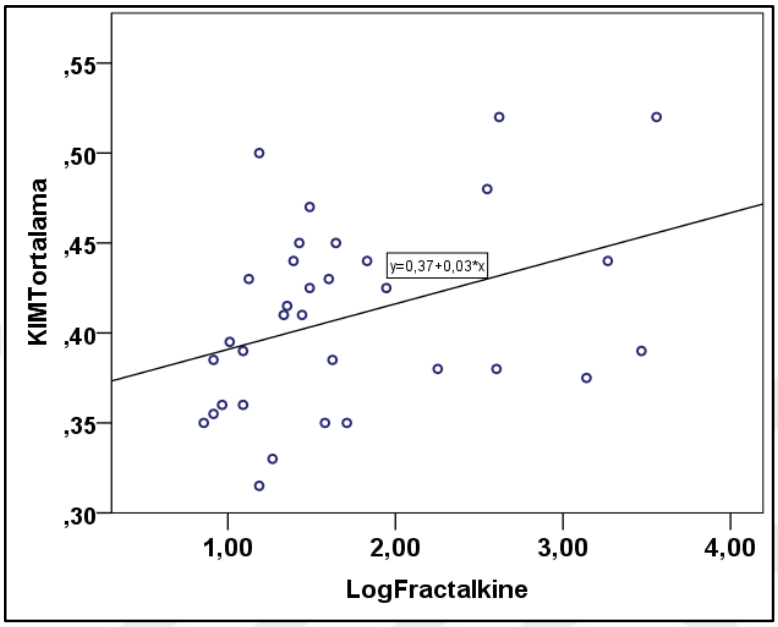
Kontrol grubunda ekokardiyografik parametler ile log-fraktalkin arasındaki korelasyon incelendi. Karotis intima-media kalınlığı ortalaması ile log-fraktalkin arasındaki korelasyon anlamlı değildi (R:0,009, p=0,956). Aortik sertlik indeksi ile log-fraktalkin arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (R: -0,130, p=0,419). Sol ventrikül kütlesi ile log-fraktalkin arasındaki korelasyon anlamlı değildi (R:-0,048, p=0,764). Sol atriyal hacim indeksi ve log-fraktalkin arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (R: 0,295, p=0,061). Triküspit anülüs düzey sapması, triküspit lateral anülüs sistolik hız ve plazma aterojenik indeks ile logrfractalkine arasında anlamlı bir korelasyon yoktu (p>0,005). Aortik sertlik indeksi, karotis intima-media kalınlığı ortalama, sol ventrikül kütlesi, sol ventrikül kütle indeksi, sol atriyal hacim indeksi, triküspit anülüs düzey sapması, triküspit lateral anülüs sistolik hız ve plazma aterojenik indeks arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p>0,005) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Kontrol grubundaki korelasyonlar (n:41)

		ASİ	KİMKort	LVM	LVMİ	LAVİ	Log-Fraktalkin	RVTAPSE	TRİKÜSPİTS	PAİ
ASİ	R		-0,047	0,459	0,297	-0,145	-0,130	-0,161	0,097	0,147
	P		0,769	0,003	0,059	0,367	0,419	0,314	0,544	0,359
KİMKort	R	-0,047		0,090	-0,016	0,104	0,009	0,033	-0,130	0,243
	P	0,769		0,575	0,923	0,516	0,956	0,836	0,419	0,126
LVM	R	0,459	0,090		0,395	0,156	-0,048	0,216	0,063	0,279
	P	0,003	0,575		0,010	0,330	0,764	0,175	0,696	0,077
LVMİ	R	0,297	-0,016	0,395		0,335	0,344	-0,121	-0,246	-0,356
	P	0,059	0,923	0,010		0,032	0,027	0,452	0,120	0,022
LAVİ	R	-0,145	0,104	0,156	0,335		0,295	0,054	-0,082	-0,264
	P	0,367	0,516	0,330	0,032		0,061	0,736	0,610	0,095
Log-Fraktalkin	R	-0,130	0,009	-0,048	0,344	0,295		-0,058	-0,187	-0,303
	P	0,419	0,956	0,764	0,027	0,061		0,718	0,242	0,054
RVTAPSE	R	-0,161	0,033	0,216	-,0121	0,054	-0,058		0,419	0,189
	P	0,314	0,836	0,175	0,452	0,736	0,718		0,006	0,237
TRİKÜSPİTS	R	0,097	-0,130	0,063	-0,246	-0,082	-0,187	0,419		00,329
	P	0,544	0,419	0,696	0,120	0,610	0,242	0,006		0,036
PAİ	R	0,147	0,243	0,279	-0,356	-0,264	-0,303	0,189	0,329	
	P	0,359	0,126	0,077	0,022	0,095	0,054	0,237	0,036	

ASİ: Aortik sertlik indeksi, KİMKort: Karotis intima-media kalınlığı ortalama, LVM: Sol ventrikül kütlesi, LVMİ: Sol ventrikül kütle indeksi, LAVİ: Sol atriyal hacim indeksi, RVTAPSE: Triküspit anülüs düzey sapması, TRİKÜSPİTS: Triküspit lateral anülüs sistolik hız, PAİ: Plazma aterojenik indeks

Log-fraktalkin artışı ile ilişkili olabilecek faktörler analiz edildi. Karotis intima-media kalınlığı ortalama artışı log-fraktalkin artışı ile anlamlı düzeyde ilişkili idi (B: 5,5, p=0,033) (Şekil 4.2)



Şekil 4.2. Hasta grubunda karotis intima-media kalınlığı ortalama ile log-fraktalkin arasındaki korelasyon grafiği

Karotis intima media kalınlığı ve serum fraktalkin düzeyi arasındaki ilişkinin yaş ve cinsiyet tarafından etkilenip etkilenmediğini incelemek amacıyla KİMK'i etkileyen faktörleri değerlendirmek için log-fraktalkin, yaş ve cinsiyet modele alındığı lineer regresyon analizi sonucunda yaş (B:0.02, p:0,06) ve log-fraktalkin (B:0.20, p:0,47) değerlerinin KIMK'in bağımsız değişkenleri olduğu gösterilmiştir (p:0,008).

5. TARTIŞMA

Tirotoksikoz, artmış kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin ötesinde, ortaya çıkan inflamatuar ve otoimmün mekanizmalar dahil olmak üzere çeşitli patogenetik mekanizmalar öne sürülmüştür. İnflamatuar uyaranların artık iyi bilinen invaziv olmayan tekniklerle tahmin edilebilen kardiyovasküler hasara neden olduğuna inanılmaktadır. Karotis intima-media kalınlığı, subklinik ateroskleroz belirteçleri, arteriyel sertlik ve endotelyal fonksiyon, son zamanlarda geniş bir otoimmün hastalık yelpazesinde vasküler disfonksiyonu saptamak için kullanılmıştır. Bunun dışında tiroid hormonlarının etkilediği reseptörler aracılığıyla da birçok molekül kardiyovasküler sistemi olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu mekanizmalardan biri tiroid hormonlarının hücre yüzeyindeki integrin αvβ3 üzerinde bulunan tiroid hormon reseptörü aracılığıyla tümör hücre proliferasyonu ve angiogenezde rol almasıdır. T4'ün kanser ve kan damarı hücrelerinde integrin αvβ3 aracılığıyla proliferatif, anti-apoptotik ve proangiojenik olduğu gösterildiğinden Fujita ve arkadaşları 2012 yılında, fractalkinin kemokin domainin αvβ3 integrine bağlandığını keşfetmiştir. Fraktalkin-CKD domainin αvβ3 integrine bağlanma afinitesi oldukça yüksektir. İntegrin üzerindeki klasik RGD bağlanma bölgesine bağlanır. Fraktalkin reseptörü (CX3CR1), FRK-CKD ve integrin αvβ3 üçlü bir kompleks oluşturarak integrinin aktivasyonuna neden olunur. Fraktalkin (CX3CL1) ayrıca, integrin üzerindeki tiroid reseptörüne yakın bir bölgeye bağlanarak, integrini doğrudan, yani fraktalkin reseptöründen bağımsız olarak da aktive eder. Bu yakınlık, bağlanma bölgelerinin etkileşebileceğini ve fraktalkin bağlanmasının tiroid hormonu tarafından etkilenebileceğini düşündürmektedir. Davis ve ark. fraktalkin'in hücresel alımının, integrin üzerindeki yerine bağlanan tiroid hormonu tarafından modüle edilebileceği hipotezinde bulunmuşlardır(100). Biz de bu çalımada sT4 düzeyleri artmış olan tirotksikoz hastalarında bu artışın fraktalkin ekspresyonuna ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalık gelişme riski artışına etkisini incelemeyi amaçladık.

Tirotoksikoz hastalarında yeni bir biyomarker olarak fraktalkin kullanılması ile erken aterosklerozun tespiti ve bu hastaların kardiyovasküler riskinin

değerlendirilmesi açısından aterosklerozu ve kardiyovasküler riski öngördürücü parametrelere baktık.

Çalışmamızda tirotoksikoz etyolojisi oranına baktığımızda Graves (% 91), toksik multinodüler guatr (%9) idi. Maryam Shojaeifard ve ark. hipertiroidisi olan hastalarda diastolik fonksiyonlarını değerlerdirmesi amacıyla yaptıkları çalışmada benzer şekilde Graves (%80), toksik multinodüler guatr (%4),toksik adenom (%4) ve subakut tiroidit (%4) oranında tirotoksikoz etyolojisi bildirmişlerdir.(77).

Yeni tanı almış hipertiroid hastalarla yapılan bu çalışmada; vaka grubunda 25 yeni tanı almış hipertiroid hasta, kontrol grubunda 26 sağlıklı birey çalımaya alınmış ve çalışmadaki hastaların yaş ortalaması 39,64±12,23 yıl olup %52' si kadın (n=13) olarak bildirilmiştir(77). Bizim çalışmamız da ise hasta grubuna yeni tanı almış 41 tirotoksikozu olan hasta ve kontrol grubuna normal sağlıklı 41 birey çalışmaya alınmış, çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 45±13 yıl olup %82,9' si kadın (n=34)idi. Bu anlamda literatürle kısmen uyumludur; bizim çalışmamızda kadın hasta oranı bir miktar daha fazla saptanmıştır. Bu kısmi farklılığın atıfta bulunulan çalışmanın vaka sayısının fazlalığından ve dolayısıyla homojenitenin sağlanmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Literatür bilgilerine baktığımızda beklenildiği üzere tirotoksikozlu hastaların çoğunluğu orta yaş bayanlardan oluştuğu bilinmektedir(80-81).

Maryam Shojaeifard ve ark. yaptığı çalışmadaki klinik değerlendirmesinde hipertiroidi hastalarının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bir kalp hızına sahip olduğu gösterilmiş, ancak hem sistolik hem de diastolik kan basıncında, iki grup arasında anlamlı olarak farklı saptanmamış ve tüm denekler önemli bir ST-segment sapması olmaksızın sinüs ritimde göründüğü rapor edilmiştir(77). Bizim çalışmamızda hasta grubunda sistolik kan basıncı (116±12 mm/hg), kontrol grubuna (115±17 mm/hg) kıyasla daha yüksekti; fakat aralarında fark yoktu(p:0,922). Diastolik kan basıncı, hasta grubunda (81,8±9,6 mm/hg), kontrol grubuna (78,5±7,9mm/hg) kıyasla daha yüksekti fakat istatiksel olarak anlamlı fark yoktu(p:0,193). Vaka grubunda atriyal fibrilasyon saptanmamış ve önemli bir ST-segment sapması olmaksızın sinüs ritimde idiler. Literatürdeki bu klinik değerlendirme bizim çalışmayla büyük uyum göstermiştir.

Raphael C. Anakwue ve ark tarfından tirotoksikozu olan hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarının ekokardiyografik değerlendirmesini yaptığı bir çalışmada vaka grubunda sadece tirotoksikoz tanılı 50 vaka, kontrol grubunda ise sağlıklı 50 kişi ile yapılmış olup, tirotoksikozu olan hastalarının daha zayıf ve kan basınçlarının ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı raporlamış; vaka grubundakı olguların %40'ında Graves hastalığı olduğu belgelenmiştir (42). Bizim çalışmamızda ise vaka sayısı 41 hasta-41 normal sağlıklı birey ile yapılmış, hasta grubu (64±13kg) kontrol grubuna (75±12kg) kıyasla daha zayıf idi ve anlamlı bir fark vardı($p<0,001$). Çalışmamızdaki vaka sayısı, hasta grupları ve klinik benzerlik açısından başka birçok literatürle benzerlik gösterdiğini gördük(102-104).

Çalışmamızda elektrokardiyografik bulgular olarak kalp hızı ortalaması hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha yüksekti idi; fakat anlamı değildi ($p= 0,06$). Sadece 8 hastada sinüs taşikardisi mevcuttu. Bu yüzden kalp hızı ortalaması açısından aralarında fark saptanmamış olabilir. Hasta ve kontrol gurubunda atriyal fibrilasyonu veya diğer aritmileri olan hasta yoktu. Bu da hastalarımızın yaş ortalamasının göreceli olarak daha genç olmasından kaynaklanmış olabilir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, tirotoksikozu olan hastalar daha kısa PR mesafesine ($p=0,02$), daha kısa QT mesafesine ($p=0,013$) sahip olma eğilimindeydi. Ancak bu iki grup arasında diğer EKG parametreleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Çalışmamızdaki EKG bulguları titotoksikozun sempatik sistem üzerindeki etkisene bağlı olduğu görülmüştür. Literatürdeki diğer çalışmalara baktığımızda (81) büyük oranda benzerlik gösterse de ritim bozukluğunun saptanmaması çalışmamızın kesitsel, hasta grubundaki vakalarının hepsinın yeni tanı olması ve tirotoksikoza çok daha kısa süreli maruziyetten dolayı olduğunu düşündük.

Huan Li ve ark. tarafından yapılan hipertroidili hastalarda diyastolik disfonksiyonu değerlendirilmesi konulu çalışmasında tüm kontrol deneklerinin serum sT4 ve TSH seviyeleri normal aralıkta olduğu; Kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında hasta grubunda daha düşük BMI'ye ($P < 0.001$), daha düşük kreatinin seviyesine ($P < 0.001$) sahip olma eğiliminde olduğu belirterek bizim çalışmamızdaki laboratuvar bulgularla kısmen uyumlu şekilde raporlanmıştır(79). Bizim çalışmamızda ek olarak Tirotoksikozu olan bireylerin medyan serum sT3 ve sT4 değerleri sırasıyla 6,05 (2,87-25,27) pg/ml ve 1,7 (0,84-5,31) ng/dl idi. Tüm

kontrol hastaların serum sT4 0,8 (0,6-1,11) ng/dl, sT3 3,7 (2,8-4,5) pg/ml ve TSH 1,5 (0,5-4,8) mIU/L seviyeleri normal aralıktaydı. Serum TSH seviyesi tirotoksikozu olan grupta çok daha düşük, sT3 ve sT4 ise çok daha yüksek idi ve istatiksel olarak da anlamlıydı ($P < 0.001$). Diğer laboratuvar değerlerinde ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, tirotoksikozu olan hasta grubunda daha yüksek glukoz ($P=0,001$), daha düşük üre ($P= 0.015$) , kreatinin ($P < 0.001$) seviyesine ($P= 0.015$) ve ayrıca daha düşük total kolestorel ($P < 0.001$), LDL ($P < 0.001$) ve hemoglobin ($P= 0.002$) değerine sahip olma eğiliminde olduğu gördük. Düşük lipid profili ve hemoglobin düzeylerini tirotoksikozun beklenildiği bir sonucu olarak bulduk.

2018 yılında Martin Kuzma ve ark tarafından yapılan Graves hastalardındaki kemik kaybıyla serum fraktalkin seviyesini ilişkisine baktığı 60 vakalık hasta-kontrol gruplandırma yaptığı çalışmasında serum fraktalkin seviyeleri aktif Graves hastalığı olan grupta 0,699±142 pg/ml ($p<0,05$), tedavi edilmiş Graves hasta grubunda 0,933±0,159 pg/ml , sağlıklı kontrol grubunda 0,478±0,136 pg/ml şeklinde tespit etmiş olup sağlıklı kontrollere göre kıyasla hem aktif Graves hastalığı olan grupta hem de tedavi edilmiş grupta daha yüksek fraktalkin seviyeleri bulunduğunu bildirmiştir(54). Bizim çalışmamızda ise log-fraktalkin değeri kontrol grubuyla (1,39±0,56) karşılaştırıldığında hasta grubunda (1,77±0,76) anlamlı olarak daha yüksek olarak bulduk ($p=0,036$). Çalışmamızın verileri literatür ile uyumludur. Bu anlamda tirotoksik hastalarda artmış kardiyovasküler risk değerlendirmesi için fraktalkinin güçlü bir ilişkisinin olduğunu düşünmekteyiz. Artan kanıtlar tiroktoksik hastalarda, kalp yetmezliği ve aterosklerozun karmaşık patofizyolojisinde fraktalkinin kritik rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu roldeki ilişkiyi değerlerlendirmek için çalımamıza sadece yeni tanı tirotoksikozlu hastalar dahil edilmiş olup log fraktalkindeki bu artış tirotoksikozda integrin aracılı fraktalkin artışından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu hipotezi sağlamlaştırmak için birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tirotoksik hastalarda kardiyovasküler risk ve fraktalkin seviyesinin birbiriyle ilişkisi incelenmesi konusunda literatüre baktığımızda 2005 yılında yayımlanan Jan K. Damas ve ark tarafından fraktalkinin koroner kalp hastalarından yükseldiği gösteren çalışmasında fraktalkinin hem stabil (756±72 pg/ml) hem unstabil (1199±112 pg/ml) anjina hastalarında, sağlıklı kontrollerle (423±25 pg/ml) karşılaştırıldığında plazma

seviyesinin önemli ölçüde arttığı raporlamıştır (p<0,001)(70). Başka bir çalışmada ise 2019 yılında Cui-Ling Jİ ve ark tarafından kalp yetmezlikli hastalardaki fraktalkin seviyesi değerlendirmesi için 96 kalp yetmezlikli, 45 sağlıklı vaka kontrol gruplandırılması yapılan çalışmasında kalp yetmezliği olan hastalarda (1797,08±1562,24 pq/ml) normal kontrol grubu(234,69±457,48 pg/ml) ile karşılaşırıldığında serum fraktalkin seviyesi çok daha yüksek ve anlamlı olduğunu saptamışlardır(p<0,001)(80).

Ateroskleroz varlığı ve şiddetinin noninvaziv olarak belirlenmesine yönelik birçok metod geliştirilmiştir. İntima medya kalınlığı (İMK) ölçümleri ultrasonografik değerlendirmesi, subklinik aterosklerozun bir belirtecidir ve gelecekteki kardiyovasküler hastalıkları öngörebilir(81). Düşük maliyet, güvenilirlik ve tekrarlanabilirlik gibi avantajları nedeniyle klinik uygulamada bu yöntemlerin en yaygın kullanılanlarındandır. Çalışmamıza alınan hastalarda subklinik aterosklerozun bir göstergesi olan KİMK'i ultrasonografi yardımıyla değerlendirdik. Tirotoksikozu olan hastalarda (0,41±,05 mm) karotis intima media kalınlığı ortalaması, kontrol grubuna (0,37±0,04 mm) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek tespit ettik(p<0,001). Çalışmamızdaki bu sonuçla tirotoksik hastalarda kardiyovasküler bir risk olan subklinik ateroskleroz riskinin yüksek olduğunu ve tanı anında bile varolabileceğini göstermiş olduk.

Ayrıca çalışmamızda subklinik aterosklerozun ayrı ayrı bir berliteci olan fraktalkin ile KİMK ilişkisini değerlendirdik. Çalışmamızda aterosklerozla doğrudan ilişkili olabilecek risk faktörlerini birbirini desteklemesi için logistik regresyon analizi ile log-fraktalkin artışı ile ilişkili olabilecek faktörler analiz edildi. KİMK ortalama artışı log-fraktalkin artışı ile anlamlı düzeyde ilişkili idi(B: 5,5, p=0,033). Literatüre baktığımız da ise 2020 yılında Paul Pettersson-Pablo ve ark tarafından yapılan genç sağlılklı bireylerde karotis intima media kalınlığı ile serum fraktalkin seviyesinin ilişkisini incelediği bir çalışmada KİMK ve fraktalkin arasında oldukça güçlü ve bağımsız korelasyon olduğunu gözlenmiş ve erken aterosklerozda ters vasküler yeniden şekillenme ile bağlantılı olarak fraktalkinin arttığını göstermişlerdir(82). Literaüre baktığımızda bizimle aynı sonuçlara varıldığını gördük. KİMK ile ilişkinin nedensel olup olmadığını incelemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde yapılan bazı çalışmalarda fraktalkin reseptöründeki (CX3CR1) genetik

polimorfizmler, hem artmış hem de azalmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir (83). Halen nispeten az çalışılmış olsa da, fraktalkinin endotel üzerindeki proliferatif ve anti-apoptotik etkisi, monosit ile ilgili fonksiyonlar ve bunun aterosklerotik patofizyolojideki rolü giderek daha fazla tanınmaktadır. Yaptığımız çalışmayla literatüre batığımızda tirotoksik hastalarda çıkarılan bu sonuçlar dikkat çekici olup bu değerlendirme neredeyse ilk kez bizim çalışmamızda yapılmış olduğunu ve bu ilişkinin literatür bilgisiyle uyumlu olduğu vurgulamaktayız. Ayrıca tirotoksik hastaların yeni tanı anında bile subklinik aterosklerozun kuvvetli berliteclerinin birbiriyle kuvvetli ilişkisini göstermiş olmamız tirtotoksikozlu hastaların tedavisinde kardiyovasküler hastalık ile mücadelenin gözden kaçırılmaması gerekliliği vurgulamaktayız.

Çalışmamızdan çıkarılan sonuç, popülasyonumuzdaki fraktalkin ve KİMK arasındaki pozitif korelasyon, fraktalkin düzeyindeki artışın genç hastalarda bile KİMK değerlerini olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir.

Kardiyovasküler riski belirlemek için yakın zamanda açıklanan araçlardan biri, çeşitli mekanizmalar yoluyla kardiyak olayların bağımsız bir öngörücüsü olan arteriyel duvar sertliğidir.

Arteriyel sertlik, ateroskleroz ile ilişkili olup ventriküler perfüzyonu bozan ek bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır(84). Arteriyel sertlik, diyastolik disfonksiyon ve diyastolik kalp yetmezliği ile sonuçlanan miyosit kontraksiyonu ve relaksasyonun bozulması ile ilişkilidir (85). Ventriküler hipertirofi gelişimi de bu duruma indirek olarak katkı sağlamaktadır. Arteriyel sertlik, kalp yetmezliği için bağımsız bir risk faktörüdür ve sol ventrikül fonksiyonundan bağımsız olarak kalp yetmezliği olan bireylerde artmıştır(86). Ayrıca arteriyel sertlik; periferik arter hastalığı, iskemik veya hemorajik inme, bozulmuş bilişsel fonksiyonlar, böbrekte glomerül hasarı, proteinüride artış ve böbrek fonksiyon kaybı ile ilişkilidir. Aort sertlik indeksinin (ASI) ekokardiyografik ölçümü, aort elastikiyeti hakkında tatmin edici bilgiler sağlayabilen basit ve düşük maliyetli bir yöntemdir(87). ASI, kan basıncı ve sistolik-diyastolik aort kökü çapları gibi basit parametreler kullanılarak hesaplanan kalbin diastolik disfonksiyonunu ve suklinik aterosklerozun göstergesi için önemli belirteçlerdendir (88).

Çalışmamızda ASİ ortalaması hasta ve kontrol grubunda benzerdi (p=0,947). Hasta grubunda kalp hızı 100 atım/dk ve üzerinde olan 8 hasta çıkarıldıktan sonraki yapılan karşılaştırmada da hasta ve kontrol grubunda benzer çıktı (p=0,110) ve her iki karşılaştırmada istatiksel olarak anlamlı değildi. Gruplar arası farklılık saptanmaması çalışma öncesi beklentilerimizle uyumlu olmasa da literatür bilgileri ile uyumludur. Bizim çalışmamızda farklılık çıkmasının nedeni olarak olgu sayısısının az olması, vakaların genç yeştişkinlerden oluşması ve tirotoksikoza daha az oranda maruziyet olmasından ve diğer çalışmalarda bakılan indeks ile ilgili parametrelerin farklı bölgelerde (karotis-femoral ve brakiyal-ayak bileği) değerlendirilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Tirotoksikozu olan hastalarda arteriyel sertlik üzerine mevcut literatür azdır ve çelişkili sonuçlar göstermektedir. Bunun nedeni, farklı ölçüm yöntemlerinin kullanılmasının yanı sıra farklı arteriyel sertlik indekslerinin raporlanması olabilir. Hipertiroidizm, hem tiroid hormonlarının aorta üzerindeki doğrudan etkisi hem de tiroid hormonlarının vasküler renin-anjiyotensin sistemi üzerindeki modüle edici etkisinin bir sonucu olarak, aortun elastik özelliklerinin bozulmasının nedenlerinden biri olarak kabul edildiğini düşünürsek tirotokoza az maruziyet ve hastaların genç olması kabul edilebilir bir neden olabilir. Sadece birkaç çalışma karşılaştırma için bir kontrol grubu içeriyordu. Uygulanan farklı metodolojiler nedeniyle, sonuçlarımızla bir karşılaştırma yapmak kolay değildir (89).

Ekokardiyografik değerlendirmelerde görüntü kalitesi, bir kalp döngüsü boyunca yeterli sayıda dijital görüntü yakalamak için en önemli faktördür ve hastaya, operatöre ve cihaza bağlı olarak değişebilir. Asendan aortu açıkça gösteren iyi bir parasternal görünüm çok önemli olarak kabul edilebilir ve yetersiz görüntü kalitesi bu analizin sonuçlarını olumsuz etkileyebilir(90).

Diyastolik disfonksiyon, hipertiroidizmin kardiyovasküler bir etkisi olarak rapor edilmiştir ve ayrıca korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda kalp yetmezliği belirtilerinin bir nedeni olduğu varsayılmaktadır. Sol ventrikül (LV) diyastolik disfonksiyonunun gelecekteki kalp yetmezliğinin bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir. Kalp yetmezliği, aşikar hipertiroidizmin neden olduğu ciddi komplikasyonlardan biridir. Bununla birlikte, aşikar hipertiroidizmin diyastolik disfonksiyon üzerindeki etkileri çelişkilidir ve aşikar hipertiroidili hastalarda

diyastolik disfonksiyonun prevalansı ve risk faktörleri hakkında çok az şey bilinmektedir(79).

Yapısal miyokardiyal değişikliklerin değerlendirilmesi için önemli ekokardiyografik parametreler, sol ventrikül kitle indeksi (LVMİ) ve sol atriyal hacim indeksidir (LAVİ). LVMİ ve/veya LAVİ' nin doğrudan normal EF'li kalp hastalığı ile bağlantılı olduğu varsayımını destekleyen literatür, belirli özelliklere sahip normal EF'li kalp hastalığı hastalarında incelenmiştir(90).

Çalışmalar, aşikar hipertiroidizmi olan hastaların yaklaşık %6'sında konjestif kalp yetmezliği geliştirdiğini, ancak bunların sadece %50'sinde sol ventrikül (LV) sistolik disfonksiyonu olduğunu göstermiştir. LV sistolik disfonksiyonunun yanı sıra, LV diyastolik disfonksiyonunun gelecekteki kalp yetmezliğinin bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir(91). Bu nedenle, aşikar hipertiroidizmi olan hastalarda kalp yetmezliği nedenlerinin bir kısmında LV diyastolik disfonksiyonu sorumlu olabilir. Bir meta-analiz yaşlı erişkinlerde LV diyastolik disfonksiyonunun medyan prevalansının %36,0 (%15,8-%52,8) olduğunu ve Çin Hipertansiyon Anketi'nden elde edilen sonuçların, yaşlı Çinli yetişkinler arasında deneklerin %35.5'inin LV diyastolik disfonksiyonu olduğunu bildirmiştir(92). Bununla birlikte, aşikar hipertiroidizmi olan hastalarda LV diyastolik disfonksiyonunun prevalansı hakkında çok az veri bulunmaktadır.

Kardiyovasküler hastalıklar tirotoksikozun ilk asemptomatik evrede erkenden tanınması ve gerekli tedbirler alınarak tedaviye başlanması; kardiyovasküler hastalık oluşmasını engelleme veya ileri dönemde oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem göstermektedir. Bu dönemde, asemptomatik kalp tutulumun gösterilmesinin bu hastalar açısından önemi büyüktür. Bu nedenle kardiyak tutulum gösterilmesi açısından kalbin yapısal ve fizyolojik işlevini incelemek için kullanışlı invazif olmayan, maliyeti düşük, tekrarlanabilirliği yüksek olan ekokardiyografi bakılması etkin bir değerlendirme olarak kullanılmaktadır. Ventrikül fonksiyonunun, özellikle sol ventrikülün değerlendirilmesi, ekokardiyografinin en yaygın ve en önemli uygulamalarından biridir. Sol ventrikül (LV) fonksiyonunun ekokardiyografik incelemesi, tirotoksikozun kalp üzerindeki etkisinin değerlendirilmesinde faydalıdır. LV disfonksiyonunun varlığı, tüm kalp hastalığı formlarında güvenilir bir prognostik

göstergedir Bu hastalarda, sistolik fonksiyonlar bozulmadan diyastolik fonksiyonların bozulabileceği bilinmektedir(101). Bu nedenle çalışmamızda LV diyastolik disfonksiyonu için olası risk faktörleri olan LAVİ, LVMİ, TRİKÜSPİT S', RVTAPSE parametrelerine baktık.

Çalışmamızda baktığımız EKO'daki bir parametre olan EF her iki gupta birbirine benzer ve istatiksel olarak anlamsızdı. Hem hasta grubunda hem kontrol grupta EF>60 idi.

2020 yılında yapılmış olan Maryma Shojaeifard ve ark.'nın yeni tanı almış hipertiroidili hastalarda diastolik disfonksiyon değerlendirmesi yaptığı çalışmada vaka grubunda 25 yeni tanı konulmuş hipertiroidi hastası ve kontrol grubu olarak 26 sağlıklı birey alınmışır. Çalışmalarında diyastolik fonksiyonun ekokardiyografik değerlendirmesinde, LAVI hiçbir hastada diyastolik disfonksiyon kriterlerini karşılamadığını; LAVİ değerinin iki grup arasında kayda değer bir fark göstermediğini raporlamışlardır(77). Literatürdeki başa bir çalışmayla baktığımıza 2013 yılında Abdullah Sökmen ve ark tarafından yapılan hipertiroidili hastalarda diastolik fonksiyon değerlendirmesi çalışmasında aynı şekilde LAVİ, subklinik 29,2±5,6 mm/m^2 ve aşikar 30,7 ±10,750 mm/m^2 hasta grubunda kontrol grubuna göre hafif artmıştı fakat gruplar arası anlamlı değildi (p=0,04)(102). Aroditis Konstantinos ve ark yaptığı yeni tanı Graves hastalarında kardiyak fonksiyonlarını değerlendirilmesi ile ilgili başka bir çalışmada da yeni tanı almış 44 Graves hastasındaki grupta(44.21±7.31 mm/m^2), kontrol grubuna (37.47±4.07 mm/m^2) göre LAVİ değerini daha yüksek bulmuş ve istatiksel olarak anlamlı olduğu raporlamıştır($p<0,001$)(104). Bu konudaki çalışmalar çelişkili sonuçlar içermektedir. Bizim çalışmamızda ise ilk değerlerdirmede LAVI ortanca değerleri hasta ve kontrol grubunda benzerdi (p=0,080). Daha sonra bir eko parametreleri üzerinden hesaplanın LAVİ nin taşikardiden etkileneceğini düşünürek nabzı 100 ve üzeri olan hastalar çıkarılıp tekrar bir analız yaptığımızda LAVI ortanca değeri kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ve istatiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,009). Hipertiroid hastalarında diyastolik disfonksiyon göstergelerinde biri olan LAVİ nin arttığını bulduk, bu da literatüre baktığımızda birçok çalışma ile uyumlu idi fakat yukarıda belirtilen çalışmalar ile farklılık göstermekte idi. Bu farklılığın en önemli açıklaması, diyastolik disfonksiyonu tanımlamak için önceki çalışmalara kıyasla daha farklı kriterleri

kullanmamız ve konvansiyonel indekslere dayalı olarak diyastolik fonksiyonu etkileyebilecek komorbiditeleri olan hastaları çalışma dışı bırakmamızdı. Ayrıca birçok faktörün ekokardiyografi ile ölçülen paramatreleri etkilemesinden dolayı anlamsız geldiğini düşünmekteyiz.

2013 yılında Abdullah Sökmen ve ark tarafından yapılan hipertiroidili hastalarda diastolik fonksiyon değerlendirmesi çalışmasında LVMİ subklinik 90,1±20,3 ve aşikar 97.5 ±21.551 hasta grubunda kontrol grubuna göre hafif artmış olduğu; fakat gruplar arası anlamlı olmadığını raporlamışlardır (p=0,04)(102). Literatürdeki Aroditis Konstantinos ve ark yaptığı başka bir çalışmada hasta grubundaki vakaların LVMI'si (127.03 g/m2) kontrol grubuna göre (84.14 g/m2) önemli ölçüde daha yüksek ve istatiksel olarak anlamlı bulmuşlar(P <0.05); bunun sonucunda bu çalışmada diyastolik fonksiyon parametreleri değerlendirildiğinde tirotoksikoz hastaları ve kontroller arasında anlamlı fark olduğunu göstermişlerdir(104). Bizim çalışmızda ise ortalama LVMİ hasta grubunda kıyasla (5708±1183 g/m2) kontrol grubuna (5017±1184 g/m2) göre yüksek ve istatiksel olarak anlamlı idi(p=0,010). Bizim verilerimiz bu anlamda literatürle benzerlik taşımaktadır.

Hipertiroidizmdeki en tutarlı bulgular arasında artmış kalp hızı, supraventriküler aritmiler, hafif artmış sistolik fonksiyonla birlikte artmış sol ventikül kitlesi (LVM) ve diyastolik disfonksiyon yer alır. Hipertiroidizmin kardiyovasküler sonuçlarının yorumlanması kolay değildir. En önemlisi, tiroid disfonksiyonunun süresi ve zaman içindeki gelişimi çoğu zaman bilinmemektedir. Hipertiroidizmdeki diyastolik disfonksiyonun, artan LVM'den kaynaklandığı ve bu etkinin, tiroid hormonunun diyastolik fonksiyon üzerindeki olumlu etkilerine karşı koyduğu öne sürülmüştür. Bu anlamda artmış olan LVM ve LVMİ hipertroidili hastalarda gelişmiş diastolik disfoksiyon lehine bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır(105).

Aterojenik plazma indeksi (APİ), genel popülasyonda kardiyovasküler hastalık riskini tahmin edebilmek için kullanılan nispeten yeni bir indekstir. Aterosklerotik arterlerin iç tabakalarında kolesterol kristallerinin birikmesi sonucu gelişen aterom, lümenin daralmasına ve tıkanmasına neden olur. Sistemik inflamasyon, artan oksidatif stres ve lipid profilindeki değişiklik, sürecin gelişmesinde ve ilerlemesinde önemlidir(92). Plazma aterojenite indeksi (PAİ) desilitrede miligram olarak ölçülen

plazma trigliserid (TG) düzeyinin yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyine oranının 10 tabanındaki logaritması [log (TG/HDL) oranı] alınarak hesaplanmaktadır. PAİ, HDL ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partiküllerinin büyüklüğü ve kolesterolün fraksiyonel esterifikasyonu ilişkilidir. Bu oran, aterojenik küçük LDL ve HDL partiküllerinin varlığını, koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler riski yansıtır ve kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirirken ek fayda sağlamaktadır(93) .

Zhan et al. Ve ark yaptığı çalışmada (94), kontrollere kıyasla akut koroner sendromlu hastalarda PAI düzeylerinin daha yüksek olduğunu gösterdi. Niroumand ve ark. (95) PAI'nin kardiyovasküler hastalıkların bir göstergesi olarak kullanılabileceğini belirlediler. Akbaş ve arkadaşları (96), PAI'nin kardiyovasküler hastalık geliştirme riskini artırabileceğini göstermiştir. Çalışmamızda PAİ değeri hasta grubunda 0,25 (-0,03-0,85), kontrol grubuna göre 0,39 (-0,17-1,03) daha düsüktü ve istatiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,626) Tirotoksikozda beklenildiği üzere labarotuar değerleri olarak LDL ve total kolesterol düşürmesi nedeniyle PAİ değerlerini düşük bulmamız olası olduğunu düşündük.

Sağ ventrikül fonksiyonları hakkında nicel bilgi veren ve global sağ ventrikül fonksiyonlarını yansıtan TAPSE (triküspit anüler düzlem sistolik hareket) standart ekokardiyografik sağ ventrikül ölçümlerinden birisidir. Triküspit kapak düzleminin sistolik hareketlerinin ölçümü basit, tekrarlanabilir ve uygulanabilir olup sağ ventrikül fonksiyonları hakkında önemli bilgiler verir. Yapılan birçok çalışmada TAPSE ile radyonüklid anjiyografik yöntemle ölçülen SVEF arasında çok güçlü bir ilişki gösterilmiştir (97). Klinik pratikte TAPSE ölçümünün SVEF'sinin ölçümünden çok daha kolay olması bu ölçümün sağ ventrikül sistolik fonksiyonlar açısından diğer iki boyutlu parametrelere göre daha çok tercih edilmektedir.

Triküspit anülüs düzey sapması, ventrikül sistolik fonksiyonunun bir göstergesidir. Candales ve ark.ları yaptıkları çalışmada TAPSE'nin hem sağ ventrikül hem de sol ventrikül disfonksiyonunda azalma gösterdiğini, fakat bu azalmanın sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda daha belirgin olduğunu göstermiştir (98).

Çalışmamızda RVTAPSE ortanca değeri hasta grubunda 23 (18-28 mm), kontrol grubunda 21 (20-25 mm) idi ve hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti (p=0,003).

Çalışmamız da Ortanca TRİKÜSPİTS ortanca değeri hasta grubunda 13 (10-16 mm/s), kontrol grubunda 12 (10-15 mm/s) idi ve hasta grubundaki yükseklik anlamlı idi (p=0,002)(99)

Son olarak logistik regresyon analizi ile logfractalkine artışı ile ilişkili olabilecek faktörleri analiz ettik. KİMK ortalama artışı log-fraktalkie artışı ile anlamlı düzeyde ilişkili idi (B: 5,5, p=0,033). Fakat ASİ, LVM, LVMİ, LAVİ, RV-TAPSE, TRİKÜSPİTS ve PAİ log-fraktalkin artışı ile anlamlı düzeyde ilişkili faktörler değildi (p>0,005)

Çalışmamızda sonuç olarak subklinik ateroskloraz la yakından ilişkili olan log fraktalkin, KİMK ortalama değerlerine baktık. Ayrı ayrı değerlendirdiğimizde log fraktalkin ve KİMK ortalama değerleri hasta grubunda anlamlı daha yüksek olması ve bu artışlarının birbiri ile korele çıktığını bulmamız; hipertoridi hastaların yeni tanı alsalar dahi ateroskleraza yatkınlığı açısından yüksek risk altında olduğu, bu hastaların kardiyovasküler hastalıklar açısınan yakın takip edilmesi gerektini düşündürmektedir.

Kalbin yapısal fonksiyonlarını göstermede invaziv olmayan düşük maliyetli ve tekrarlanabilir olan ekokardiyografide; LAVİ, LVMİ, RV TAPSE; TRİKÜSPİT S' parametrelerine birçok çalışmada bakılmış olup kalbin sistolik ve diastolik fonksiyonlarında güvenilir bilgi veren belirteçler olarak çalışmalarda yer almıştır. Bizim çalışmamızda hastaların normal sağlıklı bireylerle karşılaştırdığımızda LAVİ, LVMİ, RV TAPSE; TRİKÜSPİT S' istatiksel olarak anlamlı yüksek ve düşük çıkması; tirotoksik hastaların yeni tanı aşamasında dahi diyastolik disfonksiyona yatkın olduklarını tespit ettik. Bu tespit tirotoksik hastalarda yapılacak tetkiklerde bu yönden de değerlerdirmeler yapılması ve hastaların yakından takip edilmesi büyük önem arz ettiğini vurgulamaktayız.

Literatüre tirotoksikozlu hastaların kardiyovasküler risk açısından geniş çapta baktığımızda dikkatimizi çeken bir nokta sol ventrikül hipertrofisi, kalp hızı ve kan basıncında önemli değişiklikler olmaksızın tiroksin alan hastalarda da kadiyovasküler rsikin arttığı belgelenmiştir, bu da tiroid hormonunun miyokard üzerinde doğrudan bir trofik etkisi olduğunu düşündürmektedir(106). Asya ve Almanya'dan tirotoksikoz hastalarında sol ventirkül hipertrofisinin varlığını belgeleyen raporlar mevcuttur(107). Sol ventirkül hipertrofisi kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmiştir ve bu nedenle

tedavi edilmelidir diye ciddi öneride bulunulmuş; hatta sol ventirkül hipertrofisi olan tirotoksikoz hastaları, ventriküler yeniden şekillenmeyi tersine çevirdiği bilinen beta blokerler ve kalsiyum blokerleri, anti-tiroid ilaçları yanı sıra da almalıdır şeklinde ileri bi öneride bulunmuşlardır(108). Bu sebeble bizim çalışmamızdaki bulgulara baktığımızda yeni tanı alan tirotoksikoz hastaların yeni tanı anında bile diyastolik disfonksiyonu gösteren parameteleri anlamlı bulduk. Dikkat edilecek nokta olarak diastolik disfonksiyonun sadece ekokardiyografi kullanılarak tespit edilebilir olmasından dolayı kardiyolojik değerlendirilmesi gözden kaçırılmamasi için rutin tetkiklere ekokardiyografik değerlendirme eklenmesi ya da etkili belirteçler kullanılmasının hem erken tedavi hem de kardiyovasküler komplikasyonlar gelişmesini önleme açısından son derece elzem olduğunu düşünmekteyiz.

Özetle, tirotoksikoz kardiyovasküker hastalıkların tedavi edilebilir bir nedenidir ve bu nedenle teşhis önemlidir. Artmış veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan tirotoksikozlu kişilerde kalp yetmezliği, hemen hemen her zaman ötiroid durum sağlandıktan sonra düzelir, ancak ilişkili azalmış ejeksiyon fraksiyonu olduğunda, kalp yetmezliğinin tam olarak çözülmesi daha az tahmin edilebilir olabilir.

(Kısıtlamalar) Mevcut çalışmada bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Birincisi, kesitsel bir çalışmadır. Bu nedenle, yalnızca olası etiyolojik ilişkiler hakkında varsayımlarda bulunabiliriz. Bu parametrelerin uzun vadeli etkisini belirlemek için boylamsal çalışmalar tasarlanabilir. İkincisi, bu çalışma popülasyonunun örneklem büyüklüğü nispeten küçüktü. Üçüncüsü, tek merkezli bir deneyimi yansıtır. Dördüncüsü, birçok durum için dışlama kriterleri uygulandı ve tirotoksikoz ve yerleşik kardiyovasküler hastalığı olan hastalar da dışlandı; bu nedenle, farklı popülasyonlar ve ortamlar için sonuçların geçerliliği potansiyel olarak sınırlıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Tirotoksikozu olan hastalarda yeni bir biyomarker olarak fraktalkin kullanılması ile erken aterosklerozun tespiti ve bu hastaların kardiyovasküler riskinin değerlendirilmesi açısından aterosklerozu ve kardiyovasküler riski öngördürücü parametrelere baktık.

1. Çalışmaya dahil edilen tirotoksikozu olan hastalar ile sağlıklı kontrollerin yaş, cinsiyet özellikleri istatistiksel olarak benzerdir. Tirotoksikozu olan vakalardan alınan tüm serum örneklerinde log-fraktalkin değeri ortalaması sağlıklı kontrollerinkiyle kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Fraktalkinin bazal serum düzeyinin yüksekliği ile tiroroksikoz hastalığı arasında anlamlı bir ilişki vardır.
2. Subklinik aterosklerozun önemli bir belirteci olan KİMK ortalama değeri tirotoksik hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Bu nedenle bu hastalar kardiyovasküler bir risk olan subklinik ateroskleroz açısından yüksek risk altındadırlar.
3. Log-fraktalkin ile KİMK ortalaması arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızla edinilen bu sonuçla literatüre baktığımızda ayrı ayrı subklinik aterosklerozun önemli parametreleri birbirlerini desteklemiştir. Bu amaçla tirotoksik hastalar da log-fraktalkinin kardiyovasküler riski belirlemede etkinliği görülmüştür.
4. Literatüre baktığımızda tirotoksikozu olan hastalarda fraktalkin düzeyi ve bu hastalarda kardiyovasküler riski değerlendirme çalışması açısından literatürde yer alan çok az çalışmalar içerisinde yeralmıştır. Bu nedenle birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.
5. Yapısal miyokardiyal değişikliklerin değerlendirilmesi için önemli ekokardiyografik parametreler, sol ventikül kitle indeksi (LVMİ) ve sol atriyal hacim indeksidir (LAVİ). Bu parametreler kalbin diastolik disfonksiyon göstergeleri olan parameterlerindendir. Çalışmamızda hasta grubunda LAVİ ve LVMİ değerleri kontrol grubuna göre istatiksel olarak

anlamlı fark bulunmuştur. Çıkarılan bu sonuçla bu hastalarda yeni tanı anında bile diyastolik disfonksiyon yönü yüksek risk varlığından söz edilebilir. Tirotoksikozu olan hastada diyastolik disfonksiyon bulgusunun gelecekte kalp yetmezliği gelişimi için bir risk faktörü olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir. Bu tür hastaların erken teşhisi, preklinik bir kalp gibi görünen riskin hastalık durumuna ilerlemesini önlemek için bir fırsat penceresi sağlayacağını vurgulamaktayız.

6. Çalışmamızdaki ASİ ortalama değerleri gruplar arasında anlamlı fark saptayamadık. ASİ ile KİMT ortalama değerlerinin birbiri ile ilişkisine bakıldığında ile anlamlı bir korelasyon olduğu gördük. Bu parametrelere ilişkin gruplar arasında fark saptanmaması çalışma öncesi beklentimizle uyumlu değildir. Bu duruma çalışmaya alınan hasta sayısının yeterli olmamasının, tirotoksikoza yeterli süre maruz kalınmamasının yol açmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Kardiyovasküler riskle ilgili erken vasküler değişikliklerin noninvaziv tespiti günlük klinik uygulamada giderek daha önemli hale gelmektedir

İlk defa bu çalışmada tirotoksikozu olan hastalarda kardiyovasküler riski göstermede bir belirteç olarak fraktalkin araştırılmış ve karotis intima mediya kalınlığı ile pozitif yönde anlamlı ilişki göstermesi nedeniyle kardiyovasküler riski göstermede bir belirteç olarak kullanılabileceği görülmüştür. Çalışmamızda tirotoksikozu olan hastalarda kontrol grubuna göre log-fraktalkin, KİMK, LVMİ ve LAVİ parametreleri anlamlı derecede yüksekti ve fraktalkin ile KİMK arasında korelasyon tespit edildi. Ancak çalışmamızda hasta sayısının az olması ve tirotoksik döneminin yeni tanı olması sebebiyle daha az maruziyet olması nedeniyle ASİ, LAVİ, LVMİ ile fraktalkin arasında bir korelasyon bulunamadı. Çalışmamız tirotoksikozu olan hastalarda subklinik aşamada aterosklerozun; KİMK ve fraktalkin artışları nedeniyle başladığını tespit edilmiştir. Ayrıca kardiyak fonksiyonlar açıdan sol ventrikül sistolik disfonksiyondan önce tirotoksikoza kısa zaman maruziyet olsa da diyastolik disfonksiyon göstergelerine sahip oldukları görülmektedir. Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda tirotoksikozu olan hastalarda kardiyovasküler risk belirteci olarak vasküler enflamasyonu ve endotelal disfonksiyonu gösteren fraktalkin

kullanılabileceğini söyleyebiliriz. Tirotoksikozu olan hastalarda yeni bir biyomarkır olarak fraktalkin kullanılması ile erken aterosklerozun tespiti ve bu hastaların kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılması açısından umut vaddetmektedir. Bu konuda yapılacak daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Son olarak yaptığımız çalışmada bu hastaların kardiyovasküler riski yüksek olması nedeniyle erken tespit için poliklinik veya yatan hasta kontrol rutin tetkik istemlerinde laboratuvar ve ekokardiyografik istemlere daha geniş çaplı çalışmalarla sonrası eklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda bazı sınırlayıcı faktörler bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi örneklem genişliğinin düşük olmasıdır. Bu özellikle istatistiksel değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Ancak sınırlı sayıda hasta bulunmasına rağmen fractalkin düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tirotoksikozu olan hastalarda yüksek bulunmuş olması, bu ilişkinin güçlü olduğunu gösteren bir bulgu olabilir. Ayrıca tirotoksikoz süresinin bilinmemesi ve yine hasta sayısının kısıtlı kalmış olması nedenleriyle EKG, laboratuvar, EKO paramatreleri ve aterosklerotik göstergelerin değerlendirmesi bu çalışmada biraz düşük kalmıştır. Ancak yine de fraktalkin ve KİMK ortalama düzeyleri ile ilişkili anlamlı sonuçlara ulaşılabilmiştir. Bununla birlikte KİMK ile fraktalkin düzeyi arasındaki korelasyon, bu hastalarda Fraktalkinin T4 'ün integrin αvβ3 üzerindeki etkisi nedeniyle olumsuz kardiyovasküler durumlara neden olmuş olabileceğini düşümekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Engin K, Atmaca HJJoE, Medicine C. Tirotoksikoz.29(4S):309-14.
2. Lin Y-C, Hsu L-A, Ko Y-S, Kuo C-T, Chen W-J, Lin C-P, et al. Impact of conventional cardiovascular risk factors on acute myocardial infarction in young adult Taiwanese. 2010;26:228-34.
3. Rotman-Pikielny P, Borodin O, Zissin R, Ness-Abramof R, Levy YJQAIJoM. Newly diagnosed thyrotoxicosis in hospitalized patients: clinical characteristics. 2008;101(11):871-4.
4. Filipescu D, Calugareanu A, Luchian M, Maricina I, Ghenu O, Marin S, et al. Fatal myocardial infarction secondary to thyrotoxicosis: case report. 2009;5(2):275-81.
5. Biondi BJEJoE. How could we improve the increased cardiovascular mortality in patients with overt and subclinical hyperthyroidism? 2012;167(3):295.
6. Metso S, Auvinen A, Salmi J, Huhtala H, Jaatinen PJCe. Increased long-term cardiovascular morbidity among patients treated with radioactive iodine for hyperthyroidism. 2008;68(3):450-7.
7. CORNER CSJJ. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. 2005;294(1):71-80.
8. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Auvinen A, Oksala H, Salmi JJTJoCE, et al. Increased cardiovascular and cancer mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism. 2007;92(6):2190-6.
9. Comerford I, McColl SRJI, biology c. Mini-review series: focus on chemokines. 2011;89(2):183-4.
10. Jung S, Aliberti J, Graemmel P, Sunshine MJ, Kreutzberg GW, Sher A, et al. Analysis of fractalkine receptor CX3CR1 function by targeted deletion and green fluorescent protein reporter gene insertion. 2000;20(11):4106-14.
11. Jones B, Koch AE, Ahmed SJFii. Pathological role of fractalkine/CX3CL1 in rheumatic diseases: a unique chemokine with multiple functions. 2012;2:82.
12. Moatti D, Faure S, Fumeron F, Amara MEW, Seknadji P, McDermott DH, et al. Polymorphism in the fractalkine receptor CX3CR1 as a genetic risk factor for coronary artery disease. 2001;97(7):1925-8.
13. G.İliçin, K.Biberoğlu. İç Hastalıkları. Kitapevi GT, editor2012.
14. D G, D S. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji 2013.
15. ÖZATA M. Tiroid Hastalıklarına Fonksiyonel Bakış: Efe Akademi Yayınları; 2022.
16. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. The Lancet. 2012;379(9821):1155-66.

17. Seigel SC, Hodak SP. Thyrotoxicosis. Medical Clinics. 2012;96(2):175-201.

18. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. British medical bulletin. 2011;99(1).

19. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. Nature Reviews Endocrinology. 2018;14(5):301-16.

20. Aydin Y, Besir FH, Erkan ME, Yazgan O, Gungor A, Onder E, et al. Spectrum and prevalence of nodular thyroid diseases detected by ultrasonography in the Western Black Sea region of Turkey. Medical Ultrasonography. 2014;16(2):100-6.

21. Blick C, Nguyen M, Jialal I. Thyrotoxicosis. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2021.

22. Gilbert J. Thyrotoxicosis–investigation and management. Clinical Medicine. 2017;17(3):274.

23. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. The American journal of medicine. 1990;88(6):631-7.

24. Williams GR. Actions of thyroid hormones in bone. Endokrynologia Polska. 2009;60(5):380-8.

25. PATA C, ALTINTAŞ E, KIYKIM AA, GEN R, POLAT G. Demir eksikliği anemisi ve demir tedavisinin plazma tiroid hormon düzeylerine etkisi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası. 2002;65(2):125-8.

26. Grubu TÇ. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2020.

27. Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Ridgway EC. Hyperthyroxinemia in patients treated with high-dose propranolol. The American journal of medicine. 1982;73(6):867-71.

28. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012;97(12):4549-58.

29. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, Garber JR, Greenlee CM, Klein IL, et al. The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. Thyroid. 2009;19(7):673-4.

30. Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007;92(6):2157-62.

31. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. Cochrane database of systematic reviews. 2010(1).

32. Carella C, Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, Cioffi M, Pilla P, et al. Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves' disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period. Thyroid. 2006;16(3):295-302.

33. Azizi F, Malboosbaf R. Long-term antithyroid drug treatment: a systematic review and meta-analysis. Thyroid. 2017;27(10):1223-31.

34. DOBYNS BM, VICKERY AL, MALOOF F, CHAPMAN EM. Functional and histologic effects of therapeutic doses of radioactive iodine on the thyroid of man. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1953;13(5):548-67.

35. Langley RW, Burch HB. Perioperative management of the thyrotoxic patient. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2003;32(2):519-34.

36. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. Annals of surgery. 1998;228(3):320.

37. Sharma A, Stan MN, editors. Thyrotoxicosis: diagnosis and management. Mayo Clinic Proceedings; 2019: Elsevier.

38. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Severity of birth defects after propylthiouracil exposure in early pregnancy. Thyroid. 2014;24(10):1533-40.

39. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. New England Journal of Medicine. 2001;344(7):501-9.

40. Sanford CF, Griffin EE, Wildenthal K. Synthesis and degradation of myocardial protein during the development and regression of thyroxine-induced cardiac hypertrophy in rats. Circulation research. 1978;43(5):688-94.

41. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Saccà L, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2000;85(12):4701-5.

42. Anakwue RC, Onwubere BJ, Ikeh V, Anisiuba B, Ike S, Anakwue A-MCJT, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular function in thyrotoxicosis and implications for the therapeutics of thyrotoxic cardiac disease. 2015;11:189.

43. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. New England Journal of Medicine. 1992;327(2):94-8.

44. Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, Boone J, Sheldon R, Green M, et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? Archives of internal medicine. 1996;156(19):2221-4.

45. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. New England Journal of Medicine. 1994;331(19):1249-52.

46. Ebisawa K, Murata M, Sekiguchi H, Nagai R, Yazaki Y, Shimada K. Irreversible cardiomyopathy due to thyrotoxicosis. Cardiology. 1994;84(4-5):274-7.

47. Cavallo A, Joseph CJ, Casta A. Cardiac complications in juvenile hyperthyroidism. American Journal of Diseases of Children. 1984;138(5):479-82.

48. Iwamoto T, Okamoto H, Toyama Y, Momohara S. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: chemokines in the joints of patients. The FEBS journal. 2008;275(18):4448-55.

49. Gerard C, Rollins BJ. Chemokines and disease. Nature immunology. 2001;2(2):108-15.

50. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. New England Journal of Medicine. 2006;354(6):610-21.

51. Murdoch C, Finn A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2000;95(10):3032-43.

52. Moatti D, Faure S, Fumeron F, Amara MEW, Seknadji P, McDermott DH, et al. Polymorphism in the fractalkine receptor CX3CR1 as a genetic risk factor for coronary artery disease. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2001;97(7):1925-8.

53. Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, Wang W, Soo K, Rossi D, et al. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif. Nature. 1997;385(6617):640-4.

54. Kužma M, Vaňuga P, Binkley N, Ságová I, Pávai D, Blažíček P, et al. High serum fractalkine is associated with lower trabecular bone score in premenopausal women with Graves' disease. 2018;50(08):609-14.

55. Garcia GE, Xia Y, Chen S, Wang Y, Ye RD, Harrison JK, et al. NF-κB-dependent fractalkine induction in rat aortic endothelial cells stimulated by IL-1β, TNF-α, and LPS. Journal of leukocyte biology. 2000;67(4):577-84.

56. Imai T, Hieshima K, Haskell C, Baba M, Nagira M, Nishimura M, et al. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. Cell. 1997;91(4):521-30.

57. Nishimura M, Umehara H, Nakayama T, Yoneda O, Hieshima K, Kakizaki M, et al. Dual functions of fractalkine/CX3C ligand 1 in trafficking of perforin+/granzyme B+ cytotoxic effector lymphocytes that are defined by CX3CR1 expression. The Journal of immunology. 2002;168(12):6173-80.

58. Goda S, Imai T, Yoshie O, Yoneda O, Inoue H, Nagano Y, et al. CX3C-chemokine, fractalkine-enhanced adhesion of THP-1 cells to endothelial cells through integrin-dependent and-independent mechanisms. The Journal of Immunology. 2000;164(8):4313-20.

59. Stolla M, Pelisek J, Von Brühl M-L, Schäfer A, Barocke V, Heider P, et al. Fractalkine is expressed in early and advanced atherosclerotic lesions and supports monocyte recruitment via CX3CR1. 2012.

60. Lucas AD, Chadwick N, Warren BF, Jewell DP, Gordon S, Powrie F, et al. The transmembrane form of the CX3CL1 chemokine fractalkine is expressed predominantly by epithelial cells in vivo. The American journal of pathology. 2001;158(3):855-66.

61. Lesnik P, Haskell CA, Charo IF. Decreased atherosclerosis in CX 3 CR1–/–mice reveals a role for fractalkine in atherogenesis. The Journal of clinical investigation. 2003;111(3):333-40.

62. Wayne Alexander R. Cytokine receptor CX3CR-1 and fractalkine: new factors in the atherosclerosis drama? : Am Heart Assoc; 2001. p. 376-7.

63. Greaves DR, Häkkinen T, Lucas AD, Liddiard K, Jones E, Quinn CM, et al. Linked chromosome 16q13 chemokines, macrophage-derived chemokine, fractalkine, and thymus-and activation-regulated chemokine, are expressed in human atherosclerotic lesions. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2001;21(6):923-9.

64. Wong BW, Wong D, McManus BM. Characterization of fractalkine (CX3CL1) and CX3CR1 in human coronary arteries with native atherosclerosis, diabetes mellitus, and transplant vascular disease. Cardiovascular Pathology. 2002;11(6):332-8.

65. Shah R, Hinkle CC, Ferguson JF, Mehta NN, Li M, Qu L, et al. Fractalkine is a novel human adipochemokine associated with type 2 diabetes. 2011;60(5):1512-8.

66. Guo Y, Apostalakis S, Blann AD, Lip GYJCD. Plasma CX3CL1 levels and long term outcomes of patients with atrial fibrillation: the West Birmingham Atrial Fibrillation Project. 2014;38(3):204-11.

67. Hayashi M, Takeshita K, Inden Y, Ishii H, Cheng XW, Yamamoto K, et al. Platelet activation and induction of tissue factor in acute and chronic atrial fibrillation: involvement of mononuclear cell-platelet interaction. 2011;128(6):e113-e8.

68. Husberg C, Nygård S, Finsen AV, Damås JK, Frigessi A, Øie E, et al. Cytokine expression profiling of the myocardium reveals a role for CX3CL1 (fractalkine) in heart failure. 2008;45(2):261-9.

69. Richter B, Koller L, Hohensinner PJ, Rychli K, Zorn G, Goliasch G, et al. Fractalkine is an independent predictor of mortality in patients with advanced heart failure. 2012;108(12):1220-7.

70. Damås JK, Boullier A, Wæhre T, Smith C, Sandberg WJ, Green S, et al. Expression of fractalkine (CX3CL1) and its receptor, CX3CR1, is elevated in coronary artery disease and is reduced during statin therapy. 2005;25(12):2567-72.

71. Bursill CA, Castro ML, Beattie DT, Nakhla S, Van Der Vorst E, Heather AK, et al. High-density lipoproteins suppress chemokines and chemokine receptors in vitro and in vivo. 2010;30(9):1773-8.

72. Davis PJ, Davis FB, Mousa SA, Luidens MK, Lin H-YJArop, toxicology. Membrane receptor for thyroid hormone: physiologic and pharmacologic implications. 2011;51:99-115.

73. Cheng S-Y, Leonard JL, Davis PJJEr. Molecular aspects of thyroid hormone actions. 2010;31(2):139-70.

74. Williams GRJJon. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. 2008;20(6):784-94.

75. Sayre NL, Sifuentes M, Holstein D, Cheng S-y, Zhu X, Lechleiter JDJJoCBF, et al. Stimulation of astrocyte fatty acid oxidation by thyroid hormone is protective against ischemic stroke-induced damage. 2017;37(2):514-27.

76. Kaya MG, Ozdogru I, Inanc T, Dogan A. Aortic Stiffness Formula. American Journal of Hypertension. 2007;20(7):816-.

77. Shojaeifard M, Davoudi Z, Erfanifar A, Neisiani HF, Erami S, Bakhshandeh H, et al. Evaluation of diastolic function in newly diagnosed hyperthyroid patients with preserved left ventricular systolic function. 2021;10(3):186.

78. Khan MA, Yang EY, Zhan Y, Judd RM, Chan W, Nabi F, et al. Association of left atrial volume index and all-cause mortality in patients referred for routine cardiovascular magnetic resonance: a multicenter study. 2019;21(1):1-12.

79. Li H, Zeng R, Liao Y, Fu M, Zhang H, Wang L, et al. Prevalence and Risk Factors of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients With Hyperthyroidism. 2021;11:605712.

80. Ji C-L, Nomi A, Li B, Shen C, Song B-C, Zhang J-GJIHJ. Increased plasma soluble fractalkine in patients with chronic heart failure and its clinical significance. 2019;60(3):701-7.

81. Lorentz M, Markus H, Bots M, ROSVALL M, SITZER MJC. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima media thickness: A systemic review and meta-analysis. 2007;115:459-67.

82. Pettersson-Pablo P, Cao Y, Breimer LH, Nilsson TK, Hurtig-Wennlöf AJA. Pulse wave velocity, augmentation index, and carotid intima-media thickness are each associated with different inflammatory protein signatures in young healthy adults: the lifestyle, biomarkers and atherosclerosis study. 2020;313:150-5.

83. Gómez-Díaz RA, Gutiérrez J, Contreras-Rodriguez A, Valladares-Salgado A, Tanus-Hajj J, Mondragón-González R, et al. Association of V249I and T280M variants of fractalkine receptor CX3CR1 with carotid intima-media thickness in a Mexican population with type 2 diabetes. 2017;153(1):49-56.

84. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. 2001;32(2):454-60.

85. López-Andrés N, Calvier L, Labat C, Fay R, Díez J, Benetos A, et al. Absence of cardiotrophin 1 is associated with decreased age-dependent arterial stiffness and increased longevity in mice. 2013;61(1):120-9.

86. Pagani M, Schwartz PJ, Bishop VS, Malliani AJAJoP-LC. Reflex sympathetic changes in aortic diastolic pressure-diameter relationship. 1975;229(2):286-90.

87. Vitarelli A, Giordano M, Germanò G, Pergolini M, Cicconetti P, Tomei F, et al. Assessment of ascending aorta wall stiffness in hypertensive patients by tissue Doppler imaging and strain Doppler echocardiography. 2010;96(18):1469-74.

88. Cho JY, Kim KHJCMJ. Evaluation of arterial stiffness by echocardiography: methodological aspects. 2016;52(2):101-6.

89. SUCU M, AKÇAY M, DAVUTOĞLU VJMK. Koroner yavaş akım saptanan hastalarda koroner arter çapı ve aortanın elastik özellikleri. 2009;16(3):156-62.

90. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC, et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. 2011;306(8):856-63.

91. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman DJJotACoC. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. 2001;37(4):1042-8.

92. Garrido JAdJB, Alba HAR, Núñez ÉH, Olán FJMC. Dyslipidaemia and atherogenic risk in patients with systemic lupus erythematosus. 2016;147(2):63-6.

93. Dobiášová M, Frohlich JJCb. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate inapob-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). 2001;34(7):583-8.

94. Zhan Y, Xu T, Tan XJBcd. Two parameters reflect lipid-driven inflammatory state in acute coronary syndrome: atherogenic index of plasma, neutrophil–lymphocyte ratio. 2016;16(1):1-6.

95. Niroumand S, Khajedaluee M, Khadem-Rezaiyan M, Abrishami M, Juya M, Khodaee G, et al. Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease. 2015;29:240.

96. Akbas EM, Timuroglu A, Ozcicek A, Ozcicek F, Demirtas L, Gungor A, et al. Association of uric acid, atherogenic index of plasma and albuminuria in diabetes mellitus. 2014;7(12):5737.

97. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PMJAhj. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. 1984;107(3):526-31.

98. López-Candales A, Rajagopalan N, Saxena N, Gulyasy B, Edelman K, Bazaz RJTAjoc. Right ventricular systolic function is not the sole determinant of tricuspid annular motion. 2006;98(7):973-7.

99. Sabia L, Avenatti E, Cesareo M, Leone D, Tosello F, Veglio F, et al. Evaluation of aortic stiffness by a new simplified 2D speckle tracking analysis. 2018;34(11):1753-60.

100. P. J. Davis, F. Goglia, and J. L. Leonard, "Nongenomic actions of thyroid hormone," *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 12, no. 2, pp. 111–121, 2016.

101. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. 2011;57(12):1368-74.

102. Acar G, Akcay A, Sokmen A, Ozkaya M, Guler E, Sokmen G, et al. Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus. 2009;22(6):732-8.

103. Hao G, Wang X, Chen Z, Zhang L, Zhang Y, Wei B, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012–2015. 2019;21(11):1329-37.

104. Aroditis K, Pikilidou M, Vourvouri E, Hadjistavri L, Zebekakis P, Yovos J, et al. Changes in cardiac function and structure in newly diagnosed Graves' disease. A conventional and 2D-speckle tracking echocardiography study. 2017;33(2):187-95.

105. Shapiro SM, Bersotin MM, Laks MM. In search of the Holy Grail: the study of diastolic ventricular functions by use of Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol. 1991;17(7):1517–1519.

106. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(3):968–974.

107. Ching GW, Franklyn JA, Stallard TJ, et al. Cardiac hypertrophy as a result of long term thyroxine therapy and thyrotoxicosis. Heart. 1996;75(4):363–368.

108. Klein I, Levey GS. The cardiovascular system in thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. Werner and Ingbar's The Thyroid: a Fundamental and clinical Text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. pp. 596–604.

.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı	: Muhammed ATMACA
Uyruğu	: T.C.
Medeni durumu	: Evli
Yabancı dili	: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2018-2022 SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi

2009- 2015 Gülhane Askeri Tıp Fakültesi

2005-2009 Kırıkkale Yıldırım Beyazıd Anadolu Lisesi

2002-2005 Ankara Hacı Bektaşı Veli İÖO.

1999-2002 Kırıkkale Yunus Emre İÖO.

1996-1999 Ankara İltekin İÖO.

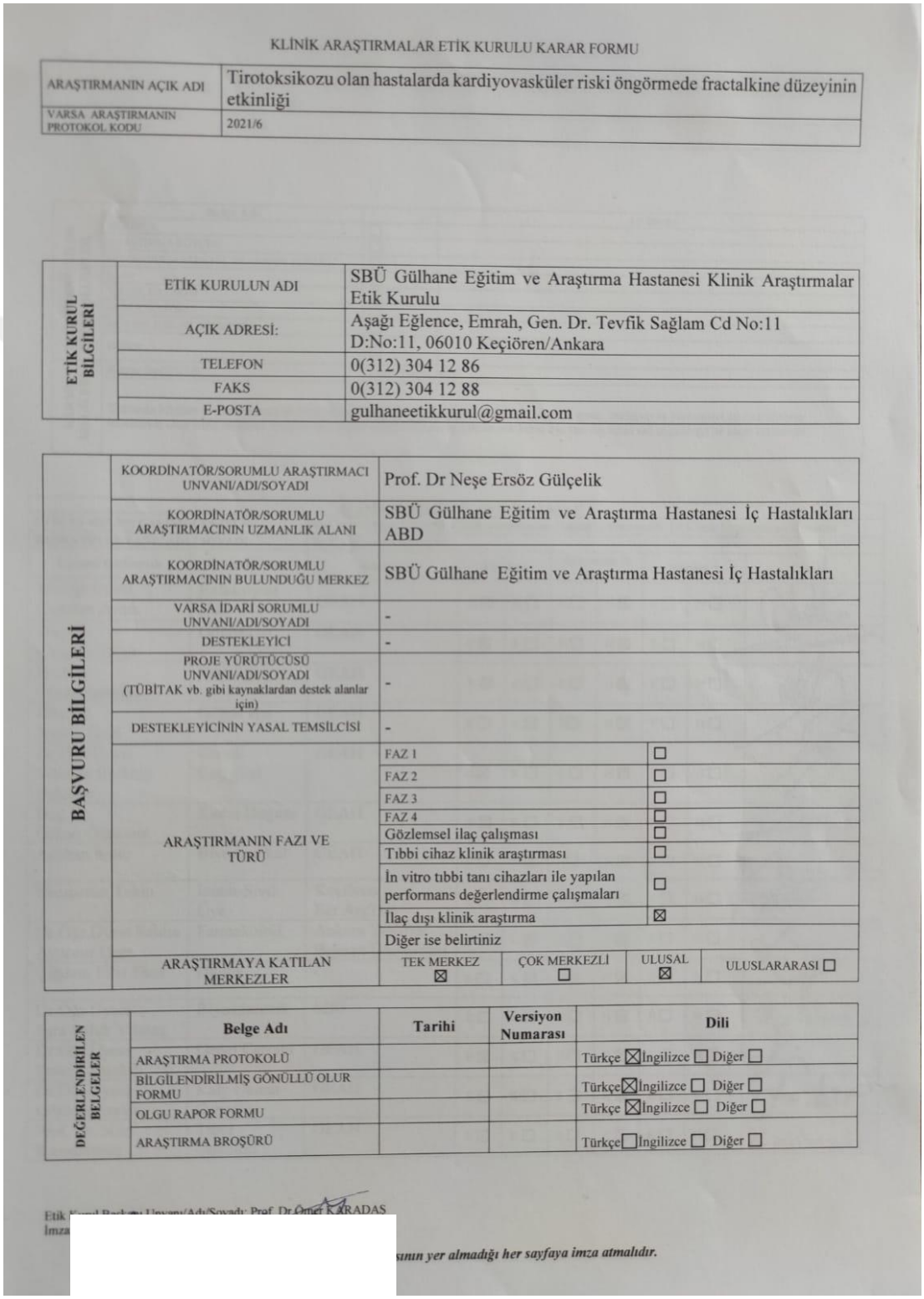
III- Mesleki Deneyimi

2018-Günümüz SBÜ Gülhane EAH İç Hastalıkları – Asistan Hekim(Uzmanlık Öğrencisi)

2015-2018 172. Zh. Tug. Loj Des. K.'lığı Shh. Bl. Birinci Basamak Muayene Merkezi-Pratisyen Hekim

EKLER

EK 1: KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tirotoksikozu olan hastalarda kardiyovasküler riski öngörmede fractalkine düzeyinin etkinliği
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/6

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Aşağı Eğlence, Emrah, Gen. Dr. Tevfik Sağlam Cd No:11 D:No:11, 06010 Keçiören/Ankara
	TELEFON	0(312) 304 12 86
	FAKS	0(312) 304 12 88
	E-POSTA	gulhaneetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr Neşe Ersöz Gülçelik			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ABD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI 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			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

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

Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr Ömer KARADAS

İmza

sının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tirotoksikozu olan hastalarda kardiyovasküler riski öngörmede fractalkine düzeyinin etkinliği
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/6

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:**2021/6	**Tarih:24.03.2021**	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup kurul onayının verilmesinin uygun olduğu 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.Ömer KARADAŞ							
Unvanı/Adı/Soyadı	**Uzmanlık Alanı**	**Kurumu**	**Cinsiyet**		**Araştırma ile ilişki**		**Katılım ***		**İmza**
Dr.Öğr.Üyesi Cumhur Artuk	Enfeksiyon Hst.	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Cantürk Taşçı	Göğüs Hst.	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof.Dr. Ömer Karadaş	Nöroloji	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Nesrin Öcal	Göğüs Hst	GEAH	E ☐	K ☒	E☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Gökhan Berktuğ Bahadır	Çocuk Cerrahisi	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Özhan Özdemir	Kadın Doğum	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Aslıhan Kılıç	Biyomedikal	GEAH	E ☐	K ☒	E☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Necmettin Tekin	İmam-Sivil Üye	Keçiören Eğt.Arş.Hst.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Saliha Ayşenur Çam	Farmakoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Ünivesitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Çiğdem Filiz Eker	Hukuk	-	E ☐	K ☒	E☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Esra Şafak Yılmaz	Biyoistatistik	SBU	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Emin Lapsekili	Genel Cerrahi	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Gökhan Arslan	Kalp Damar Cerrahisi	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Nuri Karadurmuş	Tıbbi Onkoloji	GEAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr.Ömer KARADAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 2: TEZ SINAVI DEĞERLENDİRME VE SONUÇ FORMU

Ek-2

Değerlendirme ve Sonuç;

Jüri üyelerinin kişisel raporları tartışıldı;

( ) Savunuma sınavına alınmaya değer bulunmayan tezin **REDDEDİLMESİNE**

( ) Başarıyla savunulan tezin **DÜZELTİLMESİNE**, (Not halinde belirtilen konularda)

(X) Başarıyla savunulan tezin **KABUL EDİLMESİNE,**

(X) **OY BİRLİĞİ** ( ) **OY ÇOKLUĞU**** ile karar verilmiştir.

Jüri Üyeleri

	Ünvanı, Adı ve Soyadı	Anabilim Dalı/Kurumu	Red/Kabul	İmza
1.	Prof.Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK	İç Hastalıkları BD/**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD**	( ) (X)	
2.	Prof.Dr. Hacı Uğur MUŞABAK	İç Hastalıkları Servisi/**Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Allerjik Hastalıklar BD**	( ) (X)	
3.	Dr.Öğr. Üyesi Murat YILDIRIM	İç Hastalıkları BD/**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Hematoloji BD**	( ) (X)	

Ek:

1. Jüri üyelerinin Tez İnceleme ve Değerlendirme raporları

* Bu form Tıpta Uzmanlık Yönetmeliği'ne göre düzenlenmiştir