

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GRAVES HASTALIĞINDA SERUM ENDOCAN VE
SERUM VEGF DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. SAMİ AKSAN

ANKARA
KASIM 2017

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GRAVES HASTALIĞINDA SERUM ENDOCAN VE
SERUM VEGF DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. SAMİ AKSAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. FÜSUN BALOŞ TÖRÜNER

ANKARA
KASIM 2017

KABUL ve ONAY

Adı ve Soyadı	SAMİ AKSAN
Baba Adı	MEHMET İHSAN
Doğum Yeri/Tarihi	TARSUS/07.11.1987
Diploma Tarihi / Diploma No	27.06.2012 - 12.311.013
Mezun Olduğu Fakülte	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
İhtisas Süresi	Yıl:4
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Graves hastalarında serum Endocan ve serum Vasküler Endotelyal Growth Faktör düzeyinin değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI: İç hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

Prof.Dr. Füsun BALOŞ TÖRÜNER
T.C.G.Ü.T.F. Gazi Hastanesi
Hast. A D/Endokrinoloji ve Metabolizma B.D.
BAŞKAN
Dip.No. 93011145 Dip.Tes. No: 67019

ÜYE AKTÖRK
Prof. Dr. M. Aktepe
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gazi Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD
Diyadin, Ankara, Telefon No: 60590

ÜYE

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bu çalışmanın her aşamasında, gösterdiği sabır, verdiği emek için tez danışmanı hocam **Prof. Dr. Füsun Balış Törüner'e** Eğitimime olan katkılarından dolayı başta, Anabilim Dalı Başkanımız **Prof. Dr. Turgay Arınsoy** olmak üzere tüm hocalarıma Çalışmamın gerçekleşmesinde bana yardımcı olan **Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nın** tüm akademik ve idari personeline

Sevgi, anlayış ve özveriyle her an yanımda olan en büyük desteğim, eşim **Ayşegöl Aksan'a** en içten duygularımla teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Sami Aksan

Ankara, Kasım 2017

ÖZET

Graves hastalığı, TSH reseptör antikorlarına bağlı artmış tiroid hormon sentezinin görüldüğü otoimmün kaynaklı bir tiroid hastalığıdır. Graves hastalığında sistemik inflamatuvar yanıtın ateroskleroza hızlandıran risk faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Endotel disfonksiyonu, ateroskleroz gelişim sürecinde görülen temel patolojik değişikliklerden biridir. KİMK artışının aterosklerotik süreçte vasküler dokuda görülen en erken değişiklik olduğu belirtilmektedir. Endocan ve VEGF düzeyinin inflamasyonla seyreden hastalıklarda endotel disfonksiyonunu gösterdiği düşünülmektedir. Çalışmamızda Graves hastalığında serum endocan ve VEGF düzeylerinin incelenmesi, KİMK ölçümlerinin yapılması ve bu parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesini amaçladık.

Bu amaçla; bilinen başka bir hastalığı olmayan, yeni tanı almış, anti-tiroid tedavi almamış 31 Graves hastalığı olan ve yaş, cinsiyet açısından benzer 31 sağlıklı gönüllü kişiyi kontrol grubu olarak inceledik. Hasta grubunda hem tedavi öncesi, hem de tedavi sonrası ötiroidi sağlandıktan sonra serum endocan ve VEGF düzeylerine baktık ve bu değerleri kontrol grubu ile karşılaştırdık. Tedavi öncesinde 18, ötiroidi sağlandıktan sonra 13 Graves hastasında ve tüm kontrollerde KİMK ölçümlerini yaptık.

Çalışmamızda, endotel disfonksiyonuyla ilişkili olduğu düşünülen serum endocan düzeyleri Graves hipertiroid hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Ötiroidi sağlandıktan sonra ise anlamlı farklılık bulunmadı. Serum VEGF düzeylerinde Graves grubu ve kontrol grubunda anlamlı farklılık

saptanmadı. KİMK ölçümü Graves hipertiroid hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olarak ölçüldü. Anti-tiroid tedavi sonrası bakılan KİMK’da azalma saptanmakla beraber kontrol grubunda ölçülen KİMK’ye göre hala yüksekti.

Serum endocan düzeyleri ile TSH arasında negatif, sT3, sT4, Anti-Tg ve Anti-TPO arasında pozitif korelasyon bulundu. Benzer olarak KİMK ile TSH ve HDL arasında negatif; sT3, sT4, Anti-Tg, Anti-TPO, ALT, ALP ve GGT arasında pozitif korelasyon saptandı.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız Graves hastalığında serum endocan düzeyinin ölçüldüğü ilk çalışmadır. Bulgularımız Graves hastalığında endotel disfonksiyonunu ölçmede serum endocan düzeyinin bir belirteç olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Bu konuda daha geniş çalışmalara gereksinim vardır.

ABSTRACT

Graves disease is an autoimmune thyroid disease characterised by elevated thyroid hormone synthesis due to the production of antibodies to the thyrotropin receptor (TSH). The systemic inflammatory response in Graves' disease is thought to be a risk factor for the acceleration of atherosclerosis, of which endothelial dysfunction is one of the major pathological features. An increase in CIMT represents the earliest change in vascular tissue during the atherosclerotic process. Endocan and VEGF levels are thought to be indicative of endothelial dysfunction in inflammatory diseases. In this study, we aimed to evaluate the usefulness of VEGF and endocan levels as indicators of endothelial dysfunction in patients with Graves' disease by comparing their serum levels with CIMT measurements and determining the relationship between these parameters.

Thirty one newly diagnosed patients with graves disease who had no other known disease and 31 healthy volunteers similar in age and sex as control group were examined. Serum endocan and VEGF levels were measured in the patient group both before and after treatment and these values were compared with the control group. We measured CIMT in 18 graves patients before the antithyroid treatment initiated, 13 graves patients after euthyroidism achieved and all control group.

In our study, serum endocan levels were higher in the Graves hyperthyroid patient group than the control group. There was no significant difference after euthyroidism was achieved between the patient and the control group. Serum VEGF levels were not significantly different in the graves group and control

group. CIMT measurement was higher in the Graves hyperthyroid patient group than in the control group. Decrease in CIMT was observed after euthyroidism achieved however it was still higher than the control group.

There was a negative correlation between serum endocan levels and TSH, and positive correlation between fT3, fT4, Anti-Tg and Anti-TPO. Similarly, there was a negative correlation between CIMT and TSH and HDL; positive correlation between fT3, fT4, Anti-Tg, Anti-TPO, ALT, ALP and GGT.

To our knowledge, this is the first study to measure serum endocan levels in Graves disease. Our findings suggest that serum endocan levels can be used as a marker to measure endothelial dysfunction in Graves' disease. There is a need for greater work in this regard

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
PDGF.....	x
: Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (Platelet-derived growth factor).....	x
TABLolar.....	xi
ŞEKİLLER	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TANIM	2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3. PATOGENEZ.....	3
2.4. KLİNİK BULGULAR.....	5
2. 5. ENDOTEL DİSFONKSİYONU	7
2.6. ENDOCAN.....	10
2.7. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF).....	12
2.8. KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI (KİMK).....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. ARAŞTIRMANIN GENEL PLANI.....	16
3.2. YÖNTEM	17

3.2.1. KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI.....	17
3.2.2. ENDOCAN ÇALIŞILMASI.....	17
3.2.3. VEGF ÇALIŞILMASI.....	18
3.2.4. ULTRASONOGRAFİK GÖRÜNTÜLEME ile KİMK ÖLÇÜMÜ	19
3.2.5. VERİ ANALİZİ	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	42
6. KAYNAKLAR	54
7. ÖZGEÇMİŞ.....	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

Anti Tg	: Tiroglobuline karşı gelişen antikor
AntiTPO	: Tiroid peroksidaza (mikrozomal antijen) karşı gelişen antikor
ALT	: Alanin amino transferaz
AST	: Aspartat amino transferaz,
ALP	: Alkalen fosfataz
AT-II	: Anjiyotensin-II
CRP	: C Reaktif Protein
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
ESM	: Endotelyal Hücre Spesifik Molekül (Endothelial Cell-Specific Molecule)
ET-1	: Endotelin-1
FGF-2	: Fibroblast Büyüme Faktörü-2 (Fibroblast Growth Factor-2)
FMD	: Akım Aracılı Dilatasyon (flow mediated dilatation)
GGT	: Gamma Glutamil Transferaz
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High-Density Lipoprotein)
hsCRP	: Yüksek Duyarlı C-reaktif protein
IL-6	: İnterlökin-6
IL-12	: İnterlökin-12
IL-18	: İnterlökin-18
ICAM-1	: İnterselüler adezyon molekülü
İFN-γ	: İnterferon gamma
KİMK	: Karotis intima media kalınlığı

LATS	: Long Acting Thyroid Stimulator
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low-density lipoprotein)
LFA	: Lenfosit Fonksiyon İlişkili Antijen (Lymphocyte Function Associated Antigen)
MAPK	: Mitojen Aktivasyon Protein Kinaz
NO	: Nitrik Oksit
PAF	: Platelet Aktive Edici Faktör
PDGF	: Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (Platelet-derived growth factor)
PGI2	: Prostatiklin
sT4	: Serbest tiroksin (3, 3', 5, 5'-tetraiyodotironin)
sT3	: Serbest 3, 3', 5 tri-iyodotironin
TFT	: Trioid fonksiyon testi
TGF	: Transforme Edici Büyüme Faktörü (Transforming Growth Factor)
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör alfa (Tumor Necrosis Factor)
TRAb	: Tirotropin reseptör antikor
TSH	: Tiroid stimulan hormon, tirotropin
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör
VKİ	: Vücut kitle indeksi
vWF	: von Willebrand Faktor

TABLÖLAR

Tablo 1. Graves ve sağlıklı kontrol grubunun yaşı, cinsiyet, VKİ, serum TSH, sT3, sT4, Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb, AST, ALT, ALP, GGT, Lipid profili, Endocan, VEGF düzeyleri ve KİMK ölçümleri	23
Tablo 2. Graves grubunun hipertiroid ve ötiroid dönemdeki TSH, sT3, sT4, Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb, AST, ALT, ALP, GGT, Lipid profili, Endocan, VEGF düzeyleri ve KİMK dağılımı	26
Tablo 3. Ötiroid hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun yaşı, cinsiyet, VKİ, serum TSH, sT3, sT4, Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb, AST, ALT, GGT, ALP, Lipid profili, Endocan, VEGF düzeyleri ve KİMK ölçümü dağılımı	29
Tablo 4. Tüm gruba ait Endocan ile VEGF ve KİMK arası korelasyonlar	31
Tablo 5. Tüm gruba ait TSH, sT3, sT4, Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb, AST, ALT, GGT, ALP, lipid profili ile Endocan, VEGF, KİMK Arası Korelasyonlar	33
Tablo 6. Graves hasta grubu hipertiroid döneme ait Endocan ile VEGF ve KİMK arası korelasyonlar.....	34
Tablo 7. Graves hasta grubu hipertiroid döneme ait TSH, sT3, sT4, Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb ile Endocan, VEGF, KİMK Arası Korelasyonlar.....	35
Tablo 8. Kontrol Grubuna ait Endocan ile VEGF ve KİMK arası korelasyonlar	36
Tablo 9. Kontrol Grubuna ait TSH, sT3, sT4, Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb ile Endocan, VEGF, KİMK Arası Korelasyonlar.....	38
Tablo 10. İşlem Öncesi, Parametrelerin Çarpıklık ve Basıklık Değerleri	39
Tablo 11. İşlem Sonrası, Parametrelerin Çarpıklık ve Basıklık Değerleri	40
Tablo 12. Endocan Regresyon Modellemesi	40
Tablo 13. KİMK Regresyon Modellemesi	41

ŞEKİLLER

Şekil 1. Graves hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda endocan düzeyleri.....	30
Şekil 2. Graves hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda KİMK değerleri	31



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Graves hastalığı, tiroid stimüle edici hormon (TSH) reseptörü stimulan otoantikoruna bağlı artmış tiroid hormon senteziyle karakterize otoimmün kaynaklı bir tiroid hastalığıdır [1]. Otoimmün hastalıklarda sistemik inflamatuvar yanıtın ateroskleroza hızlandıran önemli risk faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir [2, 3]. Endotel disfonksiyonu aterosklerotik süreçteki temel mekanizmalardan biridir [4]. Endotelyal hücre-spesifik molekül (ESM-1) olarak da bilinen endocan, vasküler endotelyal hücrelerden sentezlenen bir proteoglikandır [5]. Endocan hücresel sinyalizasyon, çoğalma, farklılaşma, migrasyon ve adezyon başta olmak üzere çok geniş bir yelpazede moleküler etkileşimlerde önemli bir rol oynamaktadır [6]. Endocan birçok patolojik süreçte endotel disfonksiyon belirteci olabilir ve endotelin rol aldığı patolojik durumlarda önemli olabilir [7]. Hipertansiyon, tip 2 diabetes mellitus, obstrüktif uyku apne sendromu, kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı, Behçet hastalığı, böbrek ve akciğer kanseri gibi birçok hastalıkta serum endocan düzeyi ve endotel disfonksiyonu araştırılmıştır [8-13]. Graves hastalığı olan olgularda literatürde serum endocan seviyelerini araştırarak çalışmaya rastlanamamıştır.

Vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) anjiojenik faktör olarak görev yapan homodimerik bir glikoproteindir [14]. VEGF aynı zamanda endotel hücre büyümesinin potent stimülatörüdür; başta vasküler endotel hücrelerin proliferasyonu olmak üzere vasküler endotel hücrelerin göçü, olgunlaşmamış endotel hücrelerin sağkalımı, artmış vasküler geçirgenliğin düzenlenmesinin yanı sıra, hem fizyolojik hem de patolojik anjiyogenezin regülasyonunda kritik

görevi vardır [15, 16]. Serum VEGF düzeyinin başta Graves orbitopatisi olmak üzere inflamasyonla seyreden diyabet, sistemik lupus eritematozus, kronik böbrek hastalığı, kanser gibi birçok hastalıkta düzeyinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [17-22].

Karotis intima media kalınlığı ölçümü (KİMK) ateroskleroz tarama yöntemleri arasında erken ateroskleroza saptamada ve ileriki dönemdeki kardiyovasküler olayları tahminde kullanılan önemli bir metoddur [23]. Literatürde Graves hastalığında artmış KİMK varlığı ile bu hastalarda bozulmuş endotelial fonksiyonları destekleyen çalışmalar mevcuttur [24, 25].

Çalışmamızda Graves hastalığı tanısı alan olgularda serum endocan ve VEGF düzeyleri ile KİMK ölçümü yaparak endotelial disfonksiyonu ve ateroskleroz varlığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Graves hastalığı hipertiroidi, guatr, oftalmopati ve dermopatinin değişken kombinasyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır [1, 26]. Graves hastalığının en sık prezentasyon şekli hipertiroididir ve tiroid bezinde bulunan TSH reseptörlerine karşı gelişen otoantikorlara bağlı oluşur [27]. Tiroid bezi dışında deri, kemik, göz, kalp gibi birçok organın tutulduğu multisistemik etkiye sahip bir hastalıktır [28].

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Graves hastalığı hipertiroidinin en sık sebebidir ve görülme sıklığı toplumdan topluma farklılık gösterir. Hastalık herhangi bir yaşta görülebilir ancak en sık 30-60 yaşları arasında saptanır, 10 yaşından önce görülmesi nadirdir [29]. Yıllık insidans 100.000’de 20-50 arasında değişir, kadınlarda daha sık olmasına rağmen, erkekleri de etkiler, kadınlarda hayat boyu risk % 3 civarındayken erkeklerde bu risk % 0,5 civarındadır [30]. Tüm tirotoksikozların yaklaşık % 60-80’inin nedeni Graves hastalığıdır. Hastalığın ortaya çıkışında genetik ve psikososyal stres, sigara, ilaçlar, günlük iyot tüketimi, immunmodulatorler gibi hem kişisel hem de çevresel faktörler etkilidir [31]. Reprodüktif dönemdeki kadınlarda daha sık görülmesinin östrojenle ilişkili olduğu düşünülmüş ancak yapılan çalışmalarda kesin ilişkisi olduğu söylenememiştir [32].

2.3. PATOGENEZ

Graves hastalığının patofizyolojisi 50 yıl öncesine kadar Adams ve Purves TSH’dan daha uzun etkili long acting thyroid stimulator’ü (LATS), Graves hastalarının kanında saptayınca kadar, TSH’nın aşırı salgılanması olarak kabul edilirdi [33]. Ancak yıllar içinde hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla Ig G1 subgrup otoantikoru olduğu anlaşılan tirotropin reseptör antikörlerinin (TRAb) asıl kritik rolü üstlenen molekül olduğu anlaşılmış, bu antikörlerinin tümünün stimulan nitelikte olmadığı blokan ve nötral nitelikte antikörlerin olduğu görülmüştür [34, 35]. Bu antikörlerin HLA-B8 ve HLA-BW 35 grubu antijen taşıyanlarda predispozisyon nedeni ile daha kolay oluştuğu zannedilmektedir [36]. Bu uyarıcı antikörler tiroid hücre membranındaki

reseptörlere bağlanarak adenilsiklazdan, siklik adenozin monofosfat (c AMP) oluşumuna neden olurlar. Bu da tiroid hormonun sentezinin artışına ve fazla salgılanmasına sebep olur.

Hipertiroidi Graves hastalığının en yaygın klinik manifestasyonudur, neredeyse tüm hastalarda görülür. Graves hastalarında hipertiroidinin sebebi tirotropin reseptörlerine karşı oluşan, tiroid hormon sentezini ve sekresyonunu uyaran, aynı zamanda tiroid bezinin büyümesine de yol açan otoantikorlardır [37]. Bu otoantikorlar başta tiroid dokusu olmak üzere adipoz doku, fibroblastlar, lenfositler, kemikler ve diğer birçok dokudan salgılanabilir [38]. TRAb'ın tiroid dokusunda hormon sentezi ve sekresyonu için uyarıcı olduğu, Graves hastalığı olan annelerin yeni doğan çocuklarında geçici hipertiroidi ve otoantikor pozitifliği saptanmasıyla anlaşılmıştır. TRAb tiroid dokusundan tiroid hormon sentezini ve sodyum-iyot simportunu aktive eder. Bu durum TSH seviyesinin Graves hastalarında düşük olmasına rağmen iyot up-take testinin yüksek çıkmasını açıklamaktadır [39]. Bazı Hashimoto hastalığı olan kişilerde de TRAb saptanmıştır ve bunların stimüle edici özellikte olmadığı; tam aksine TSH reseptör blokajı yaptığı anlaşılmıştır. Hashimoto hastalığı olanların yaklaşık %10-15'inde bloke edici TRAb olduğu bilinmektedir. Bazı Graves hastalarında da bu iki antikorun her ikisi de bulunmaktadır ve klinik prezentasyon bu iki grup arasındaki dengeye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır [40].

2.4. KLİNİK BULGULAR

Graves hastalığı multisistemik tutulumla giden kompleks bir hastalıktır. Klasik tanımında yer alan hipertiroidi, orbitopati, dermopati haricinde de birden fazla sistemi etkileyebilir. Klinik bulgular genellikle yavaş olarak başlar, haftalar bazen de aylar içerisinde kişide ciddi bulgular ortaya çıkmaya başlar, bazen de ani ve yıkıcı başlangıç görülebilir. Hastalığın klinik prezentasyonu tirotoksikozun şiddetine, hastalığın süresine, hastanın yaşına, vücut yapısına ve artmış tiroid hormonuna karşı hastanın geliştirebildiği toleransa bağlıdır [41]. Yaşlı hastalarda halsizlik, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlarla karakterize apatik tirotoksikoz görülebilir [42]. Öne çıkan semptomlar çarpıntı hissi, yerinde duramama, aşırı hareketlilik, çabuk yorulma, sinirlilik, uykusuzluk, konsantrasyon kaybı, cildin aşırı nemli olması, sıcak intoleransı, iştahta artış ve aşırı yemek yemeye rağmen kilo kaybetme, çok su içme isteği, saç dökülmesi ve saçların kolay kırılması, diyare, oligomenore/amenore, erkeklerde cinsel istekte azalma olarak sıralanır [43]. Hastalar boyunda dolgunluk hissi tarifler, fizik muayenede tiroid bezinde diffüz büyüme, ellerde ince tremor, taşikardi, nemli cilt, proksimal kas güçsüzlüğü, jinekomasti farkedilebilir. Hastalarda gözlerde parlaklık, canlı bakışlar, proptozis ve egzoftalmus farkedilebilir [44].

Graves orbitopatisi hastaların yaklaşık % 25'inde görülmektedir ve fizyopatolojisi son yıllarda yapılan çalışmalarla daha da netleşmeye başlamıştır [45]. TRAb'ın ekstraoküler kaslara, retroorbital konnektif bağ ve yağ dokudaki reseptörlerine bağlanmasıyla hücrel proliferasyon, inflamasyon ve hidrofilik özellikte glikozaminoglikan sentezini indükledikleri bilinmektedir [44]. Tiroid

stimüle edici otoantikörler, T ve B lenfositlerden salgılanan Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interferon gamma (IFN- γ) gibi sitokinlerle inflamasyon tetiklenmekte, retroorbital alanda sıvı birikimi, ekstraoküler kaslarda hipertrofi ve o bölgede basınç artışı olması nedeniyle göz küresinin öne doğru yer değiştirmesi neticesinde egzoftalmus, proptozis, diplopi ve göz hareketlerinde kısıtlanma görülmektedir [46].

Graves dermatiti Graves hastalığının nadir görülen klinik manifestasyonudur. Graves hastalarında görülme sıklığı yaklaşık % 5 civarındadır [47]. Sadece pretibial bölgeye lokalize kalmayabilir, ayak bileği, ayak sırtı, diz, dirsek hatta gövde de görülebilir [48]. Fizyopatolojisi orbitopatide olduğu gibi fibroblastlarda bulunan TRAb ve T ve B lenfositlerin etkisiyle hyaluronik asit başta olmak üzere bağ dokuda glikozaminoglikan sentezinin artmasından kaynaklanmaktadır [49]. Genellikle bilateral simetrik gode bırakmayan ödem, ciltte kalınlaşma, sertleşme ve birkaç santimetreyi bulabilen papül ve nodüller şeklinde görülebilir [50].

Graves hastalığı klasik triadının yanısıra birçok sistemi etkileyen kompleks bir hastalıktır. Graves hastalığı kardiyovasküler sistem üzerine hem hipertiroidi ile seyretmesi hem de inflamatuvar bir hastalık olması nedeniyle etki etmektedir. Artmış tiroid hormon düzeyleri kardiyak miyositlere ve periferik vasküler sisteme direk etkisiyle tirotoksik kalp hastalıkları olarak bilinen bir grup hastalığın gelişimine yol açmaktadır. Graves hastalarında yapılan çalışmalarda supraventriküler prematür kontraksiyon, atrial fibrilasyon, ventrikül hipertrofisi, arteryal hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, tirotoksik kardiyomyopati gibi

hastalıkların sıklığı artmış olarak bulunmuştur [51, 52]. Özellikle hipertiroidi ile seyreden hastalıkların hiperkolesterolemi ve hipertansiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir [53].

2. 5. ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Endotel, vasküler sistem içinde yer alan ve birçok fizyolojik ve patolojik olayda kritik düzenleyici rolü olan, kan ve damar duvarında bulunan düz kasların arasına sınırlandırılmış, mezodermden köken alan tek katlı yassı epitelyum dokudur. Son 20 yıldır yapılan çalışmalar göstermiştir ki endotel tabakası vasküler tonusun düzenlenmesi ve vasküler dengenin sağlanmasında parakrin, otokrin ve endokrin etkilere sahiptir [54]. Yüzeyinde bulunan glikoproteinler ile glikozaminoglikanlarla endotel hücreleri hücrel ve hormonal moleküllerle sürekli etkileşim içinde olup çok sayıda reseptör bulundurmaktadırlar. Başta trombosit agregasyonunun inhibisyonu, koagülasyon sisteminin inhibe edilmesi, fibrinoliz fonksiyonları, lökosit ve trombosit adhezyonunun düzenlenmesi, dokular ve sistemik dolaşım arasında madde alışverişi, vasküler tonusun regülasyonu gibi birçok kritik görevi vardır [55]. Endotel tabakası kan dolaşımı ve dokular arasında yapısal bir bariyer olması haricinde, fizyolojik durumlarda vasküler hemodinamiyi düzenleyen bir takım mediyatörler de salgılar. Endotelyal hücreler nitrik oksit (NO), adenosin, endotel kaynaklı relaksan faktör, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör ve prostasiklin (PGI₂) gibi vazodilatörlerin yanında endotelin-1 (ET-1), anjiyotensin-II (AT-II) ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi vazokonstriktör faktörler sentezleyerek kan basıncının düzenlenmesine ve kan akımının kontrolüne katkı sağlarlar [56].

Endotel disfonksiyonu endotelin temel olarak vazodilatasyon özelliğinin azalması/baskılanmasıyla proinflamatuvar ve protrombotik özelliklerin baskın hale gelmesi neticesinde gerçekleşir. Vasküler tonusun regülasyonunda kritik rol alan NO üretiminde bozulma veya ET-1, AT-II gibi vazokonstriktör ve vazodilatatör faktörler arasındaki dengenin bozulması endotel disfonksiyonunun oluşmasının temel sebeplerindendir [57]. Endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişim sürecinde temel mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir. Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara, obezite, ileri yaş gibi risk faktörleri endotelde vazodilatatör cevabın azalmasına yol açarlar, bu durum endotelde kronik hasarlanmaya sebebiyet verir. Endotel fonksiyonlarının normal devam ettiği hallerde asetilkolin, NO salınımını uyarır, damarda vazodilatasyon ve kan akımı artışına neden olurken; endotel disfonksiyonu gerçekleşmesi halinde asetilkolin damar düz kas hücrelerine etki ederek vazokonstriksiyona neden olur [58]. Paradoks vazokonstriksiyon olarak bilinen bu durum ateroskleroz zemini olan ve koroner risk faktörleri taşıyan hastalarda (hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, sigara) inflamatuvar hücrelerin hasarlı bölgeye birikimi, düz kas hücrelerinin migrasyonu, sitokin üretiminde artış gibi bir takım olaylar neticesinde aterosklerotik plak oluşur. Endotel disfonksiyonu plak oluşumuna neden olan aterosklerotik sürecin sadece ilk basamağı olarak kalmaz, ayrıca oluşan aterosklerotik plağın büyümesinde ve trombojenik olayların tetiklenmesinde kritik rol oynar [59].

Hipotiroidi ve endotel disfonksiyonu, ateroskleroz gelişimiyle ilgili birçok çalışma yapılmış ve subklinik hipotiroidinin dahi ateroskleroz gelişimiyle ilişkili

olduğu gösterilmişken [60], hipertiroidi ve ateroskleroz gelişimi üzerine geniş hasta gruplarıyla yapılan kapsamlı araştırmalar literatürde fazla değildir. Ling ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipertiroidili hastalarda kardiyovasküler hastalık sıklığı ötiroid hasta grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [61]. Bilir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da KİMK Graves tanısı alan hastalarda kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuş, anti-tiroid tedavi başlanan ve ötiroidi sağlanan hastalarda tekrarlanan KİMK ölçümlerinde ilk ölçüme göre KİMK'nın azaldığı saptanmıştır [24].

Hipertiroidinin hemostaz, fibrinoliz, vasküler tonus ve permeabilitesini düzenleyen birçok biyolojik aktif molekülün plazma seviyesini arttırdığı saptanmıştır [62]. Artmış tiroid hormonu etkisiyle vasküler endotel aktivasyonu ve adezyon kuvvet moleküllerinin plazma düzeyi artmakta; böylelikle endotel disfonksiyonuna yol açan inflamatuvar kaskad tetiklenmektedir. Endotel disfonksiyonu pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar ile prokoagülan ve antikoagülan dengenin pro-inflamatuvar ve prokoagülan süreç lehine dönmesiyle başlamaktadır. Endotel disfonksiyonunu göstermede ET-1, doku plasminojen aktivatör inhibitörü, interselüler adezyon molekülü (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), fibrinojen, c-reaktif protein (CRP), IL-6, IL-12, IL-18 gibi birçok parametre çalışılmıştır. Popławska-Kita ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hem subklinik hem de aşikar hipertiroidi safhasında ET-1, doku plasminojen aktivatör inhibitörü, ICAM-1, VCAM-1, fibrinojen, CRP, IL-6, IL-12, IL-18 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır [25].

2.6. ENDOCAN

Vasküler fonksiyonların yerine getirilmesinde endotel tabakası kritik rol olmaktadır. ESM-1 olarak da bilinen Endocan özellikle akciğer ve böbrekteki endotel hücrelerinde salgılanan 165 aminoasitten oluşan sekretuar özellikte bir proteoglikandır [63, 64]. İlk olarak 1996 yılında insan umbilikal veninden klonlanmıştır [65]. Beşinci kromozomun uzun kolunda 3 ekson ve araya giren 2 introndan oluşan tek gen tarafından kodlanır. Memelilerde yüksek derecede korunmuş bir gene sahiptir. Endocan vasküler endotelyumdan dolaşıma salınmaktadır. Hücre adezyonu, inflamasyon, tümör progresyonu gibi çeşitli olaylarda önemli rol oynar [66]. Başlangıçta, endocan ekspresyonunun yalnızca akciğer dokusuna lokalize olduğu sanılmıştır. Ancak; deri, yağ dokusu, koroner arterler gibi farklı dokuların endotelial hücrelerinde de gösterilmiştir [67]. Endocan sentezi ve sekresyonu TNF-alfa, interlekin-1beta (IL-1 β) gibi inflamatuvar ajanlar ve VEGF, Transforming Growth Factor β (TGF- β), fibroblast growth faktör-2 (FGF-2) gibi faktörler tarafından stimüle edilirken fosfotidil inositol kinaz 3 ve IFN- γ tarafından inhibe edilmektedir [64]. Endocanın vaskülarizasyon üzerine etkisinin VEGF tarafından düzenlendiği, endocan ile VEGF arasında korelasyon olduğu bir çalışmada gösterilmiştir [68]. Son yıllardaki araştırmalar, endocan'ın hücrelerel sinyalizasyon, çoğalma, farklılaşma, migrasyon ve adezyonla ilgili biyolojik açıdan aktif parçalardan oluşan geniş bir yelpazedeki moleküler etkileşimlerde önemli bir rol oynadığını göstermektedir [6]. Endocan'ın akut enfeksiyonlarda lökositlerin migrasyonu ve göçünü engellediği bilinmektedir. Endocan'ın lökosit yüzeyinde bulunan lenfosit

fonksiyon ilişkili antijen-1'e (LFA-1) bağlanması endotelial yüzeyde bulunan ligandlar ile etkileşimi önler. Böylece, lökositlerin endotel yüzeyde yuvarlanmaları ve periferel dokularda inflamatuvar bölgelere migrasyonu önlenmiş olur [69]. Bu yüzden; endocan endotel bağımlı patolojik hastalıklarda rol oynayabilir [70]; ateroskleroz, enflamasyon, kanser ve enfeksiyon gibi endotel hücrelerine bağılı patolojik süreçlerden kaynaklanan endotel disfonksiyonunun biyolojik bir işareti olabilir [6, 71].

Vasküler dokuda hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda endocanın önemini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Damar duvarında bulunan özelleşmiş uç hücreleri olan reseptörlerde endocan ekspresyonu diğer hücrelere kıyasla daha fazladır [72]. Literatür çalışmaları endocanın ekspresyonunun tümör neovaskülarizasyonu, arteriyel duvar yapılanmasında önemli olduğunu göstermiştir [73].

Sepsis, hipertansiyon, diabetes mellitus, akut koroner sendrom, kronik böbrek hastalığı, hepatoselüler ve renal kökenli kanserler, Behçet hastalığı gibi inflamatuvar durumlarda serum endocan düzeyleri artmış olarak bulunmuştur [8, 71, 74, 75].

Güngör ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum endocan düzeyinin aşikar hipotiroidili hastalarda endotel disfonksiyonunu göstermede erken bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır [76]. Arpacı ve arkadaşlarının subklinik hipotiroidili hastalar ile yaptıkları bir çalışmada asimetric dimetil arjinin ve TGF-B ile beraber artmış serum endocan düzeyinin endotelial disfonksiyonu

göstermede yeni bir belirteç olabileceği söylenmiştir [77]. Hipertiroidili hastalarda ise bu konuda literatürde yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

2.7. VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF)

VEGF ilk olarak 1989 yılında anjiojenik faktör olarak tanımlanan homodimerik bir glikoproteindir [14]. VEGF aynı zamanda endotel hücre büyümesinin potent stimülatörüdür, başta vasküler endotel hücrelerin proliferasyonu olmak üzere vasküler endotel hücrelerin göçünde, olgunlaşmamış endotel hücrelerin sağkalımında, artmış vasküler geçirgenliğin düzenlenmesinde, hem fizyolojik hem de patolojik anjiyogenezin regülasyonunda kritik görevi vardır [15]. VEGF aynı zamanda endotelyal geçirgenliği arttırarak ve endotelyal adezyon moleküllerini up regüle ederek ve kemokin ekspresyonunu arttırarak dolaşımdaki lökositlerin vasküler inflamatuvar lezyonlara dahil edilmesine aracılık ederek bir proinflamatuvar sitokin gibi davranabilir [78].

VEGF ligand ailesinin VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D VEGF-E, plasental growth faktör (PIGF) olmak üzere 6 farklı alt grubu olduğu bilinmektedir. VEGF-A anjiyogenezle ilgili asıl faktör olup bu süreçte en önemli düzenleyici olarak kabul edilmekte ve tirozin kinaz reseptörleri üzerinden etkilerini göstermektedir [79, 80]. VEGF'nin temel olarak endotel hücrelerde eksprese edilen VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 olmak üzere 3 farklı reseptörü vardır [81]. VEGF'in biyolojik etkilerinin ortaya çıkması, ağırlıklı olarak vasküler endotel hücrelerde eksprese olan VEGF reseptörü-2'ye bağlanmasıyla ortaya çıkmaktadır. VEGFR-2'nin otofosforillenmesiyle başlayan seri reaksiyonlar

sonucunda mitojen aktivasyon protein kinaz (MAPK) yolu aktive olmakta, DNA sentezi ve endotel hücre proliferasyonu uyarılmaktadır [82].

Endotelin en temel fonksiyonlarından birisi de anjiyogenezin düzenlenmesidir. Endotelin düzenlediği anjiyogenez gelişim sürecinde VEGF hayati belirleyicidir ve sadece endotel hücrelerinde değil aktive makrofajlarda ve aterosklerotik plaklardaki düz kas hücrelerinde ekspresyonu gösterilmiştir [83]. VEGF reseptörlerinin ise başta tiroid, mide, meme, kolon, over ve prostat kanseri gibi malign dokuların yanı sıra benign tiroid dokusunda da eksprese edildiği bilinmektedir [84-86]. Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Behçet hastalarında serum VEGF düzeyleri ve endotel disfonksiyonun bir başka önemli göstergesi olan KİMK arasında korelasyon saptanmıştır [83]. Diyabetik retinopatideki anjiyogenetik süreç net tanımlanmakla birlikte diyabetik nefropatili hastalarda bakılan VEGF düzeyinin ve etkisinin azalmış nitrik oksit (NO) salınımla arttırıldığı ve diyabetik nefropati gelişiminde de VEGF'nin rolü olduğu gösterilmiştir [87].

Graves hastalarında yapılan çalışmalarda serum VEGF düzeyinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [88]. Özellikle graves hastalarında gelişen hipervaskülerizasyon ve anjiyogenezden sorumlu ana faktörün VEGF olabileceği önerilmektedir [89]. VEGF endotel hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi indükleyerek guatr gelişiminde de rol oynayabileceği düşünülmektedir [90]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda VEGF inhibitörleri ile tedavi edilen hastaların % 40'ında hipotiroidi geliştiği saptanmıştır. VEGF inhibitörlerinin bu etkisini

sodyum iyot simporteri üzerinden iyot alımını azaltarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir [91].

2.8. KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI (KİMK)

Ateroskleroz, endotel disfonksiyonu neticesinde damarların intima tabakasında lipoprotein partiküllerinin, lökositlerin ve fibroblastların toplanması ile başlayan ve oluşan köpüksü makrofaj hücrelerinin birikimiyle karakterize ilk olarak yağlı çizgilenme şeklinde oluşan bir süreçtir. Tüm dünyada ateroskleroz ve komplikasyonları en önde gelen ölüm nedenidir [92, 93]. Arteriyel damarların media tabakasındaki düz kas hücreleri de proliferasyon olarak aterom plakları oluşmasına katkı sağlar [94]. İntima-media kalınlığı (İMK) ilk kez Pignoli tarafından 1986 yılında B-mod ultrasonografi ile ölçülmüştür [95]. B-mod ultrasonografi ile aterosklerotik değişiklikler ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir şekilde tanımlanabilmektedir [96, 97]. İntima media tabakasındaki değişiklikler artan yaş ile ilişkili olabileceği gibi aterosklerotik risk faktörleri ile de ilişkili olabilir [98]. Literatürdeki çalışmalarda artmış KİMK'nın aterosklerozun bir göstergesi olduğu, miyokard enfarktüsü, inme ve periferik arter hastalıkları ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir [99, 100].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya graves hastalığı tanısı almış 18-65 yaşları arasında bulunan 31 (18 kadın, 13 erkek) hasta ve 31 (18 kadın, 13 erkek) sağlıklı gönüllü birey alındı. Çalışma için 08.03.2017 tarihinde, e-17-1280 sayılı karar ile Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (EK-1) onay alındı.

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran, öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleriyle Graves hastalığı tanısı konulan hastalar ve sağlıklı kişiler kontrol grubu olarak alınmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların özellikleri:

- 1) Klinik olarak aşikar hipertiroidi saptanmış olması
- 2) RAİ Uptake testinde artış
- 3) Tiroid sintigrafisinde diffüz ve artmış tutulum olan hastalar
- 4) TRAb pozitif bulunan hastalar

Çalışma Dışı Bırakılan Hastalar:

- 1) 18 yaş altı Graves hastalığı tanıli hastalar
- 2) Hipertansiyon tanısı olan ve bu nedenle ilaç kullanan hastalar
- 3) Diabetes mellitus tanısı olan ve bu nedenle ilaç kullanan hastalar
- 4) Koroner Arter hastalığı tanısı olan hastalar
- 5) Gebelik ve laktasyonda olan kişiler
- 6) Malignite öyküsü olan kişiler
- 7) Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
- 8) Son 1 ay içerisinde enfeksiyon öyküsü olan hastalar

3.1. ARAŞTIRMANIN GENEL PLANI

Gazi Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı tiroid polikliniğine başvuran yeni Graves hastalığı tanısı almış, çalışmaya alınma kriterlerine uygun ve katılmaya gönüllü olan bireylere çalışma hakkında bilgi verildi. Çalışmayı gönüllülük içerisinde kabul ettiklerine dair beyanları “Gönüllü Katılım Formu” ile alındı (EK-2). Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden bu bireylerin anamnezleri alındı, sistemik muayeneleri yapıldı. Graves hastalığı tedavisi için ilaç başlanmadan önce antropometrik ölçümleri (boy, kilo) alındı, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı (kg/m^2). Graves hastalığı nedeniyle yapılmış tetkikleri (Tam kan sayımı, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipid profili, tiroid fonksiyon testleri (sT3, sT4, TSH), tiroid otoantikorları (Anti-TPO ve Anti-Tg), TRAb, tiroid ultrasonografisi (USG), tiroid sintigrafisi, RAI-tiroid uptake testi) kaydedildi. KİMK ölçümü yapıldı. Hastalardan alınan kanlardan endocan ve VEGF ölçümü için serum ayrıldı. Hastalar ötiroid hale geldiğinde (ortalama $7,9 \pm 3,6$ hafta sonra) endocan ve VEGF ölçümü için tekrar serum ayrıldı ve KİMK ölçümü tekrarlandı.

Kontrol grubu olarak herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet benzer 31 olgu alındı. Hasta grubu ile benzer tetkikler (tiroid USG, sintigrafi, RAI uptake testi ve TRAb hariç) yapıldı. Endocan ve VEGF ölçümü için serum ayrıldı. KİMK ölçümü yapıldı.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Hasta ve kontrol bireylerin gece açlığını takiben (8-12 saat) sabah (8:00-8:30 arası) aç karnına antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine kanları alındı. 4000 rpm’de 5 dk santrifüj edildi. Serum endocan ve VEGF için ayrılan örnekler -80 °C’de çalışma gününe kadar saklandı.

3.2.2. ENDOCAN ÇALIŞILMASI

Serum endocan düzeyi, Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile çalışan hazır kit (Human ESM1/Endocan PicoKine™ ELISA Kit, Pleasanton, CA, USA) kullanılarak ölçüldü.

Konsantrasyonu 1000 pg/ml stok standarttan dilüsyon ile diğer standartlar hazırlandı (2000;1000;500;250;125;62.5;31,2 pg/ml). Human ESM-1 antikoru ile kaplanmış kuyucuklara, standart ve serum örneklerinden 100’er µL konulduktan sonra üzeri kapatılarak 37°C’de 90 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında her kuyucuğa 100 µL ESM-1 antibody eklendi ve tekrar 37°C’de 60 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucukların tamamı, PBS (phosphate buffered salin) ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 3’er kez yıkandı. Sonrasında her bir kuyucuğa 100’er µL ABC (Avidin-Biotin-Peroksidoz complex) eklendi. Üzeri kapatılarak 37°C’de 30 dk boyunca inkübasyona alındı. Tüm kuyucuklar, PBS ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 5’er kez yıkandıktan sonra 90’ar µL TMB color developepin eklenip, üzeri kapatılarak karanlık ortamda ve 37°C’de 15 dk inkübe edildi. Her

bir kuyucuğa 100'er µL TMB stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbanası, yarı otomatik ELISA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar endocan konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Standart endocan konsantrasyonlarına karşılık gelen absorban değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğri kullanılarak numunelerin endocan konsantrasyonları pg/ml cinsinden hesaplandı.

3.2.3. VEGF ÇALIŞILMASI

Serum VEGF düzeyi, Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile çalışan kit (Human VEGF PicoKine™ ELISA Kit, Pleasanton, CA, USA) kullanılarak ölçüldü. Konsantrasyonu 1000 pg/mL stok standarttan dilüsyon ile diğer standartlar hazırlandı. (2000;1000;500;250;125;62,5;31,2 pg/mL) Human VEGF antikoru ile kaplanmış kuyucuklara, standart ve serum örneklerinden 100'er µL konulduktan sonra üzeri kapatılarak 37°C'de 90 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında her kuyucuğa 100 µL biotinylated anti-human VEGF antikoru eklendi ve tekrar 37°C'de 60 dk inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucukların tamamı, PBS (phosphate buffered salin) ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 3'er kez yıkandı. Sonrasında her bir kuyucuğa 100'er µL ABC (Avidin-Biotin-Peroksidoz complex) eklendi. Üzeri kapatılarak 37°C'de 30 dk boyunca inkübasyona alındı. Tüm kuyucuklar, PBS ve ELISA yıkayıcısı kullanılarak 5'er kez yıkandıktan sonra 90'er µL TMB color develeopin agent eklenip, üzeri kapatılarak karanlık ortamda ve 37°C'de 25 dk inkübe edildi. Her

bir kuyucuğa 100'er µL TMB stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbanı, yarı otomatik ELISA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar VEGF konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Standart VEGF konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbanı değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin VEGF konsantrasyonları pg/ml cinsinden hesaplandı.

3.2.4. ULTRASONOGRAFİK GÖRÜNTÜLEME ile KİMK ÖLÇÜMÜ

Endotel disfonksiyonunu değerlendirmek amacıyla tüm olgular LOGIQP5 3 arka ultrasonografi cihazı ile 5-12 MHz lineer array transduser ile incelendi. Bütün ultrasonografi incelemeleri subjektivitenin minimize edilmesi açısından aynı operatör tarafından yapıldı (SA). İncelemeyi kolaylaştırmak için olgunun boynunun altına ince bir yastık konuldu, olgunun boynu incelenecek tarafın karşı yönüne çevrildi.

Bütün olguların her iki karotid kommunis arter, internal karotid arter ve karotis bulbusu ayrıntılı olarak morfoloji açısından incelendi. Aterosklerotik plak varlığı, İMK ayrı olarak değerlendirmeye alındı. Karotis arterin intima media kalınlığı ortak karotis arterin distal kısmında karotis sinüsünün 15-20 mm proksimalinden ölçüldü. Ultrasonografik analiz için, lümen-intima ve media-adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinden yararlanılarak Ortalama KİMK her iki karotis arterden üçer kez yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplandı. Hesaplamalar manuel olarak tek bir operatör tarafından yapıldı. Literatürdeki

çalışmalarda her iki karotid kommunis arter, internal karotid arter ve karotis bulbusunda anterolateral ve posterolateral ölçümler kombine edilerek ve ortalama değer alınarak KİMK hesaplanması önerilmektedir [101, 102]. Çalışmamızda yapılan KİMK ölçümleri çalışmalarda önerildiği şekilde [101] kommunis arter, internal karotid arter ve karotis bulbusunda ölçümler yapılarak ve ortalama değer alınarak yapılmıştır.

3.2.5. VERİ ANALİZİ

İstatistiksel analiz “SPSS 24.0” paket programı kullanılarak yapıldı. Öncelikle çalışma gruplarına ait verilerin normal dağılıma uygunluk analizleri Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile yapıldı. Çalışmamızda gruplara ait normal dağılıma uyan veriler ortalama $\pm$ SD olarak, normal dağılmayan veriler ise medyan (minimum-maksimum) olarak verildi.

Normal dağılım gösteren parametreler için bağımsız t testi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen parametreler için ise non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arası korelasyon için normal dağılan verilerde Pearson korelasyon testi ve normal dağılmayan verilerin analizi için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Regresyon işleminde parametrelerin normal dağılıma uygunluğu için çarpıklık ve basıklık değerleri incelendi. Ölçeklerden elde edilen basıklık ve çarpıklık değerlerinin +3 ile -3 arasında olması normal dağılım için yeterli görülmektedir. Anlamlılık seviyesi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4-BÜTÇE

Araştırma Endokrinoloji ve Metabolizma Eğitim Koordinasyon Derneği tarafından desteklendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 31 yeni tanı almış Graves hastalığı olan olgu ve 31 sağlıklı kontrol dahil edildi. Bu grupların yaş, cinsiyet, VKİ, serum TSH, sT3, sT4, Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb, AST, ALT, GGT, ALP, lipid profili, serum endocan ve serum VEGF düzeyi ve KİMK ölçümü Tablo 1’de sunuldu.

Graves grubunda serum TSH düzeyi 0,01 (0,00 – 0,01) μ IU/ml, sT3 düzeyi 10,09 (3,80 – 28,02) ng/dl, sT4 düzeyi 3,81 $\pm$ 1,62 pg/ml iken, kontrol grubunda serum TSH düzeyi 1,64 (0,55 – 5,10) μ IU/ml, sT3 düzeyi 3,55 (2,67 – 4,19) ng/dl, sT4 düzeyi 0,88 $\pm$ 0,10 pg/ml olarak saptandı, iki grup arasında tüm parametrelerde beklendiği gibi anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$). Graves grubunda bakılan Anti-Tg düzeyi 153,70 (0,90 – 1651,00) IU/ml, anti-TPO düzeyi 239,40 (0,60 – 2199,00) IU/ml iken sağlıklı kontrol grubunda bu değerler Anti-Tg 0,90 (0,00 – 20,20) IU/ml, anti-TPO düzeyi 0,80 (0,30 – 23,00) IU/ml olarak ölçüldü. Graves grubunun Anti-Tg ve Anti-TPO düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$). Graves grubunda TRAb düzeyi 15,60 (3,78 – 222,96) IU/l olarak bulundu (Tablo 1).

Graves grubunun ALT düzeyi 26,30 (12,90 – 90,00) U/L, AST düzeyi 22,00 (14,00 – 59,00) U/L, ALP düzeyi 112,07 $\pm$ 33,80 U/L, GGT düzeyi 27,00 (11,00 –

64,00) U/L iken kontrol grubunda ALT düzeyi 16,50 (7,90 – 34,10) U/L, AST düzeyi 19,80 (14,20 – 34,40) U/L, ALP düzeyi 71,71±23,20 U/L, GGT düzeyi 17,00 (6,60 – 57,80) U/L olarak ölçüldü. İki grup arasında ALT, ALP, GGT düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,05$) (Tablo 1). İki grup arasında AST düzeyleri arasında ise istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Graves grubunun total kolesterol düzeyi 162,54±35,40 mg/dl, trigliserid (TG) düzeyi 107,83±32,19 mg/dl, yüksek dansiteli lipoprotein (High Density Lipoprotein (HDL))-kolesterol düzeyi 44,90 (23,10–71,40) mg/dl, düşük dansiteli lipoprotein (Low-density lipoprotein (LDL))-kolesterol düzeyi 90,17±22,59 mg/dl iken kontrol grubunda total kolesterol düzeyi 168,77±18,16 mg/dl, TG düzeyi 106,83±39,53 mg/dl, HDL-kolesterol düzeyi 45,70 (23,10–71,40) mg/dl, LDL-kolesterol düzeyi 93,95±16,07 mg/dl olarak ölçüldü. İki grup arasında tüm lipid parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 1).

Graves grubunda serum endocan düzeyi 0,68 (0,18-1,21) pg/ml, kontrol grubunda serum endocan düzeyi 0,49 (0,11-1,88) pg/ml olarak saptandı, Graves grubunda endocan düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p=0,002$) (Tablo 1).

Graves grubunda serum VEGF düzeyi 0,16±0,06 pg/ml iken, kontrol grubunda 0,15±0,05 pg/ml olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,497$) (Tablo 1).

Graves grubunda 17 hastada ölçülen KİMK 0.68 ± 0.07 mm, kontrol grubunda 31 gönüllüde ölçülen KİMK 0.47 ± 0.06 mm bulundu. Her iki grup KİMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$).

Tablo 1. Graves ve sağlıklı kontrol grubunun yaş, cinsiyet, VKİ, serum TSH, sT3, sT4, Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb, AST, ALT, ALP, GGT, Lipid profili, Endocan, VEGF düzeyleri ve KİMK ölçümleri

Özellik	Graves Grubu (n=31)	Kontrol Grubu (n=31)	P ₁	P ₂	P ₃
Yaş (yıl)	39,19±9,77	38,06±11,08	0,685		
Cinsiyet (K/E)	18/13	18/13			0,798
VKİ (kg/m ²)	23,54 (19,15 – 39,11)	24,98 (19,00 – 40,77)		0,037*	
TSH (µIU/ml)	0,01 (0 – 0,01)	1,64 (0,55 – 5,10)		<0,001*	
sT3 (ng/dl)	10,09 (3,80 – 28,02)	3,55 (2,67 – 4,19)		<0,001*	
sT4 (pg/ml)	3,81 ±1,62	0,88±0,10	<0,001*		
Anti-Tg (IU/ml)	153,70 (0,90 – 1651,00)	0,90 (0,00 – 20,20)		0,358*	
Anti-TPO (IU/ml)	239,40 (0,60 – 2199,00)	0,80 (0,30 – 23,00)		<0,001*	
TRAb (IU/l)	15,60 (3,78 – 222,96)	-		-	
ALT (U/L)	26,30 (12,90 – 90,00)	16,50 (7,90 – 34,10)		<0,001*	
AST (U/L)	22,00 (14,00 – 59,00)	19,80 (14,20 – 34,40)		0,092	
ALP (U/L)	112,07±33,80	71,71±23,20	<0,001*		
GGT (U/L)	27,00 (11,00 – 64,00)	17,00 (6,60 – 57,80)		0,001*	
Total kolesterol (mg/dl)	162,54±35,40	168,77±18,16	0,407		
TG (mg/dl)	107,83±32,19	106,83±39,53	0,906		
HDL (mg/dl)	44,90 (23,10 – 71,40)	45,70 (23,10 – 71,40)		0,693	
LDL (mg/dl)	90,17±22,59	93,95±16,07	0,459		
Endocan (pg/ml)	0,68 (0,18 – 1,21)	0,49 (0,11 – 1,88)		0,002*	
VEGF (pg/ml)	0,16±0,06	0,15±0,05	0,497		
KİMK (mm)	0.68±0.07	0.47±0.06	<0,001*		

p₁: Student t-test, p₂: Mann-Whitney U testi, p₃: Ki-kare testi

VKİ: Vücut kitle indeksi, TSH: Tiroid stimulan hormon, Anti-Tg: Tiroglobuline karşı gelişen antikor, Anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikor, TRAb: TSH reseptör antikor, ALT: Alanin amino transferaz, AST: aspartat amino transferaz, ALP: Alkalen fosfat, GGT: Gamma glutamil transferaz, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: trigliserit Normal dağılım gösteren değerler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca [minimum-maksimum] olarak verilmiştir

Graves grubunda hipertiroid dönemdeki hastaların serum TSH değeri 0,01 (0,00 – 0,01) μ IU/ml, T3: 10,09 (3,80 – 28,02) ng/dl, T4: 3,70 $\pm$ 1,35 pg/ml iken ötiroidi sağlandıktan sonra bakılan serum TSH değeri 2,03 $\pm$ 1,30 μ IU/ml, T3: 3,12 (0,65 – 4,30) ng/dl, T4: 0,98 $\pm$ 0,26 pg/ml olarak ölçüldü. Her bir parametre için $p < 0,001$ olduğu için gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı. Hipertiroidi grubunda bakılan Anti-Tg düzeyi 281,90 (26,51 – 1651,00) IU/ml, Anti-TPO düzeyi 243,60 (5,00-2199,00) IU/ml ve TRAb düzeyi 15,09 IU/l (3,78 – 222,96) olarak ölçülürken ötiroid dönemde bu değerler Anti-Tg düzeyi 90,92 (14,10 – 632,00) IU/ml, Anti-TPO düzeyi 83,14 (5,00 – 438,40) IU/ml, TRAb düzeyi 10,20 (4,98 – 71,60) IU/l olarak ölçüldü. Her üç parametrenin serum düzeylerinde de anlamlı azalma saptandı (sırayla p değerleri 0.006, 0.01, <0.001) (Tablo 2)

Hipertiroid hasta grubunun hipertiroid dönem ve ötiroid dönemdeki karaciğer fonksiyon testleri incelendi. Hipertiroid dönemde hastaların ALT değeri 27,15 (13,00 – 90,00) U/L, AST düzeyi 22,35 (17,00 – 59,00) U/L, ALP düzeyi 34,49 $\pm$ 6,76 U/L, GGT düzeyi 13,89 $\pm$ 2,72 U/L iken ötiroid dönemde ALT düzeyi 17,70 (9,00- 39,00) U/L, AST düzeyi 19,69 $\pm$ 3,65 U/L, ALP düzeyi 39,91 $\pm$ 7,83 U/L, GGT düzeyi 8,60 $\pm$ 1,69 U/L olarak ölçüldü . AST, ALT ve GGT enzim düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). ALP düzeylerinde her iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 2).

Hipertiroid dönemde graves hastalarının ortalama total kolesterol düzeyi 161,31 $\pm$ 36,08 mg/dl, TG düzeyi 107,19 $\pm$ 30,98 mg/dl, HDL düzeyi 45,20 $\pm$ 11,41 mg/dl, LDL düzeyi 92,49 $\pm$ 22,80 mg/dl iken ötiroid dönemde total kolesterol düzeyi 160,32 $\pm$ 29,73mg/dl, TG düzeyi 104,63 $\pm$ 28,64 mg/dl, HDL düzeyi

48,88±10,22 mg/dl, LDL düzeyi 96,35±15,23 mg/dl olarak ölçüldü. İki grup arasında tüm parametreler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 2).

Hipertiroid dönemde bakılan serum endocan düzeyi 0,70±0,25 pg/ml iken, ötiroid dönemde bakılan endocan düzeyi 0,54±0,21 pg/ml olarak ölçüldü, iki ölçüm arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$)(Tablo 2).

Hipertiroid dönemde bakılan serum VEGF düzeyi 0,17±0,05 pg/ml iken, ötiroid dönemde bakılan VEGF düzeyi 0,17±0,06 pg/ml olarak ölçüldü, iki ölçüm arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 2) .

Ötiroidi sağlanan hastalardan 13 hastada kontrol KİMK ölçümleri tekrarlandı. Hipertiroid dönemde ölçülen KİMK 0.68±0.07 mm iken, ötiroid dönemde ölçülen KİMK 0.59±0.05 mm olarak ölçüldü, iki ölçüm arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0,001$) (Tablo 2).

Tablo 2. Graves grubunun hipertiroid ve ötiroid dönemdeki TSH, sT3, sT4, Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb, AST, ALT, ALP, GGT, Lipid profili, Endocan, VEGF düzeyleri ve KİMK dağılımı

Özellik	Hipertiroid Dönem (n=26)	Ötiroid Dönem (n=26)	p ₁	p ₂
TSH (μIU/ml)	0,01 (0 – 0,01)	2,03±1,30		<0,001*
sT3 (ng/dl)	10,09 (3,80 – 28,02)	3,12 (0,65 – 4,30)		<0,001*
sT4 (pg/ml)	3,70 ±1,35	0,98±0,26	<0,001*	
Anti-Tg (IU/ml)	281,90 (26,51 – 1651,00)	90,92 (14,10 – 632,00)		0,006
Anti-TPO (IU/ml)	243,60 (5,00 – 2199,00)	83,14 (5,00 – 438,40)		0,010*
TRAb (IU/l)	15,09 (3,78 – 222,96)	10,20 (4,98 – 71,60)		<0,001*
ALT (U/L)	27,15 (13,00 – 90,00)	17,70 (9,00- 39,00)		<0,001*
AST (U/L)	22,35 (17,00 – 59,00)	19,65 (11,00 – 30,00)		0,002*
ALP (U/L)	34,49±6,76	39,91±7,83	0,982	
GGT (U/L)	13,89±2,72	8,60±1,69	<0,001*	
Total kolesterol (mg/dl)	161,31±36,08	160,32±29,73	0,907	
TG (mg/dl)	107,19±30,98	104,63±28,64	0,653	
HDL (mg/dl)	45,20±11,41	48,88±10,22	0,121	
LDL (mg/dl)	92,49±22,80	96,35±15,23	0,451	
Endocan (pg/ml)	0,70±0,25	0,54±0,21	0,014*	
VEGF (pg/ml)	0,17±0,05	0,17±0,06	0,932	
KİMK (mm)	0,68±0,07	0,59±0,05		<0,001*

p₁: Paired samples t-test, p₂: Wilcoxon testi

VKI: Vücut kitle indeksi, TSH: Tiroid stimulan hormon, Anti-Tg: Tiroglobuline karşı gelişen antikor, Anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikor, TRAb: TSH reseptör antikor, ALT: Alanin amino transferaz, AST: aspartat amino transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gamma glutamil transferaz, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: trigliserit Normal dağılım gösteren değerler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca [minimum-maksimum] olarak verilmiştir

Daha sonra ötiroid hale gelen Graves grubuyla kontrol grubuna ait parametreler karşılaştırıldı. Graves hasta grubundan 5 hasta takibe gelmedi (4 erkek, 1 kadın). Ötiroidi sağlanan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, VKI açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Ötiroidi sağlanan hasta grubunda TSH değeri 2,07 (0,40 – 5,40) μIU/ml, T3: 3,12 (0,65 – 4,30) ng/dl, T4: 0,98±0,26

pg/ml, kontrol grubunda serum TSH düzeyi 1.64 (0.55 – 5.10) μ IU/ml, sT3 düzeyi 3,55 (2,67 – 4,19) ng/dl, T4 düzeyi 0.88 ± 0.10 pg/ml olarak saptandı, iki grup arasında tüm parametrelerde beklendiği gibi anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Ötiroid dönemde Anti-Tg düzeyi 90,92 (14,10 – 632,00) IU/ml, Anti-TPO düzeyi 83,14 (5,00 – 438,40) IU/ml, TRAb düzeyi 10,20 (4,98 – 71,60) IU/l iken sağlıklı kontrol grubunda bu değerler Anti-Tg 0,90 (0,00 – 20,20) IU/ml, anti-TPO düzeyi 0,80 (0,30 – 23,00) IU/ml olarak ölçüldü, her iki grupta ölçülen otoantikör düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Kontrol grubunda TRAb bakılmadı.

Ötiroid hasta grubunun ALT düzeyi 17,70 (9,00 – 39,00) U/L, AST düzeyi 16,50 (7,90 – 34,10) U/L, ALP düzeyi $115,47 \pm 39,91$ U/L, GGT düzeyi $24,07 \pm 8,60$ U/L iken kontrol grubunda ortalama ALT düzeyi 16,50 (7,90 – 34,10) U/L, AST düzeyi 19,80 (14,20 – 34,40) U/L, ALP düzeyi $71,71 \pm 23,20$ U/L, GGT düzeyi $20,26 \pm 11,46$ U/L olarak ölçüldü. İki grup arasındaki enzim düzeyleri incelendiğinde ALP düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.01$), diğer enzimler arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Ötiroid hasta grubunun total kolesterol düzeyi $160,32 \pm 29,73$ mg/dl, TG düzeyi $104,63 \pm 28,64$ mg/dl, HDL düzeyi 49,00 (27,90 – 69,00) mg/dl, LDL düzeyi $96,35 \pm 15,23$ mg/dl iken kontrol grubunda total kolesterol düzeyi $168,77 \pm 18,16$ mg/dl, TG düzeyi $106,83 \pm 39,53$ mg/dl, HDL düzeyi 45,70 (23,10 – 71,40) mg/dl,

LDL düzeyi $93,95 \pm 16,07$ mg/dl olarak ölçüldü. İki grup arasında lipid değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Ötiroidi sağlanan hasta grubunda ortalama serum endocan düzeyi 0.57 ($0.14 - 0.96$) pg/ml, sağlıklı kontrol grubundaysa bu değer 0.49 pg/ml ($0.11 - 1.88$) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Ötiroidi sağlanan hasta grubunda ortalama serum VEGF düzeyi 0.17 ± 0.06 pg/ml, sağlıklı kontrol grubundaysa bu değer 0.15 ± 0.05 pg/ml ($0.11 - 1.88$) olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Ötiroidi sağlanan hasta grubunda ölçülen KİMK 0.59 ± 0.05 mm iken, sağlıklı kontrol grubundaysa bu değer 0.47 ± 0.06 mm olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Ötiroid hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun yaş, cinsiyet, VKİ, serum TSH, sT3, sT4, Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb, AST, ALT, GGT, ALP, Lipid profili, Endocan, VEGF düzeyleri ve KİMK ölçümü dağılımı

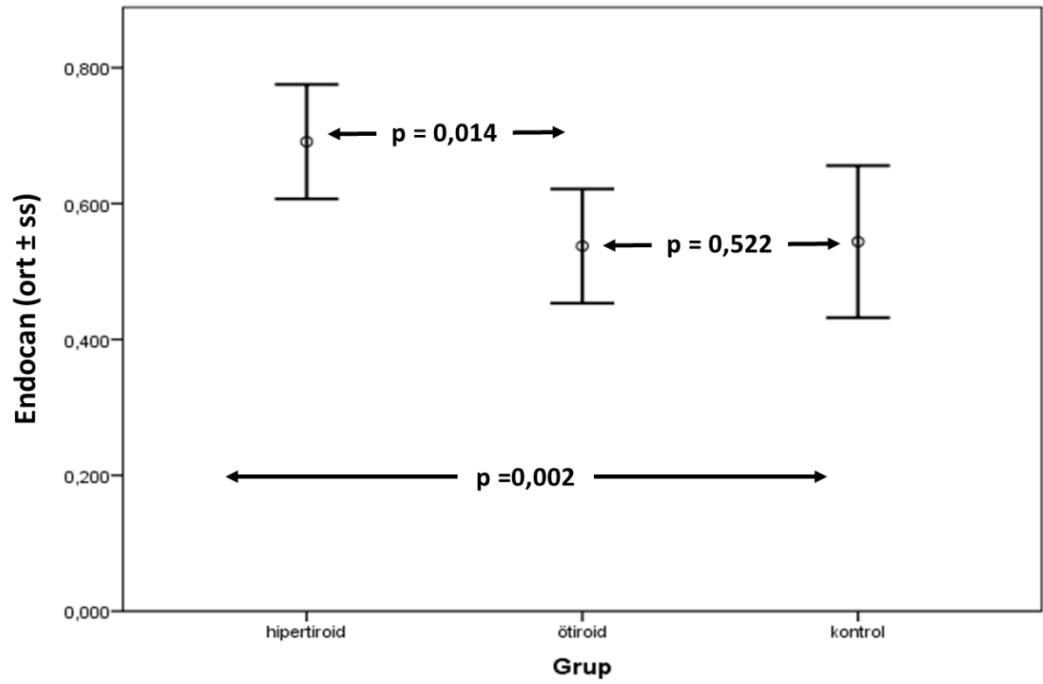
Özellik	Ötiroid Dönem Hasta Grubu (n=26)	Kontrol Grubu (n=31)	p ₁	p ₂	p ₃
Yaş (yıl)	36,94±10,70	38,06±11,08	0,688		
Cinsiyet (K/E)	14/12	18/13			0.749
VKİ (kg/m²)	23,24 (19,15 – 39,11)	24,98 (19,00 – 40,77)		0,070	
TSH (µIU/ml)	2,07 (0,40 – 5,40)	1,64 (0,55 – 5,10)		0,636	
sT3 (ng/dl)	3,12 (0,65 – 4,30)	3,55 (2,67 – 4,19)		0,037	
sT4 (pg/ml)	0,98±0,25	0,88±0,10	0,065		
Anti-Tg (IU/ml)	90,92 (14,10 – 632,00)	0,90 (0,00 – 20,20)		<0,001*	
Anti-TPO (IU/ml)	83,14 (5,00 – 438,40)	0,80 (0,30 – 23,00)		<0,001*	
TRAb (IU/l)	10,20 (4,98 – 71,60)	-		-	
ALT (U/L)	17,70 (9,00 – 39,00)	16,50 (7,90 – 34,10)		0,683	
AST (U/L)	16,50 (7,90 – 34,10)	19,80 (14,20 – 34,40)		0,405	
ALP (U/L)	115,47±39,91	71,71±23,20	<0,001*		
GGT (U/L)	24,07±8,60	20,26±11,46	0,168		
Total kolesterol (mg/dl)	160,32±29,73	168,77±18,16	0,236		
TG (mg/dl)	104,63±28,64	16,83±39,53	0,822		
HDL (mg/dl)	49,00 (27,90 – 69,00)	45,70 (23,10 – 71,40)		0,612	
LDL (mg/dl)	96,35±15,23	93,95±16,07	0,553		
Endocan (pg/ml)	0,57 (0,14 – 0,96)	0,49 (0,11 – 1,88)		0,522	
VEGF (pg/ml)	0,17±0,06	0,15±0,05	0,174		
KİMK (mm)	0,59±0,05	0,47±0,06	<0,001*		

p₁: Student t-test. p₂: Mann- Whitney U testi. p₃: Ki-kare testi

VKİ: Vücut kitle indeksi. TSH: Tiroid stimulan hormon. Anti-Tg: Tiroglobuline karşı gelişen antikor. Anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikor. TRAb: TSH reseptör antikor. ALT: Alanin amino transferaz. AST: aspartat amino transferaz. ALP: Alkalen fosfataz. GGT: Gamma glutamil transferaz. HDL: yüksek dansiteli lipoprotein. LDL: Düşük dansiteli lipoprotein. TG: trigliserit Normal dağılım gösteren değerler ortalama ± standart sapma. normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca [minimum-maksimum] olarak verilmiştir

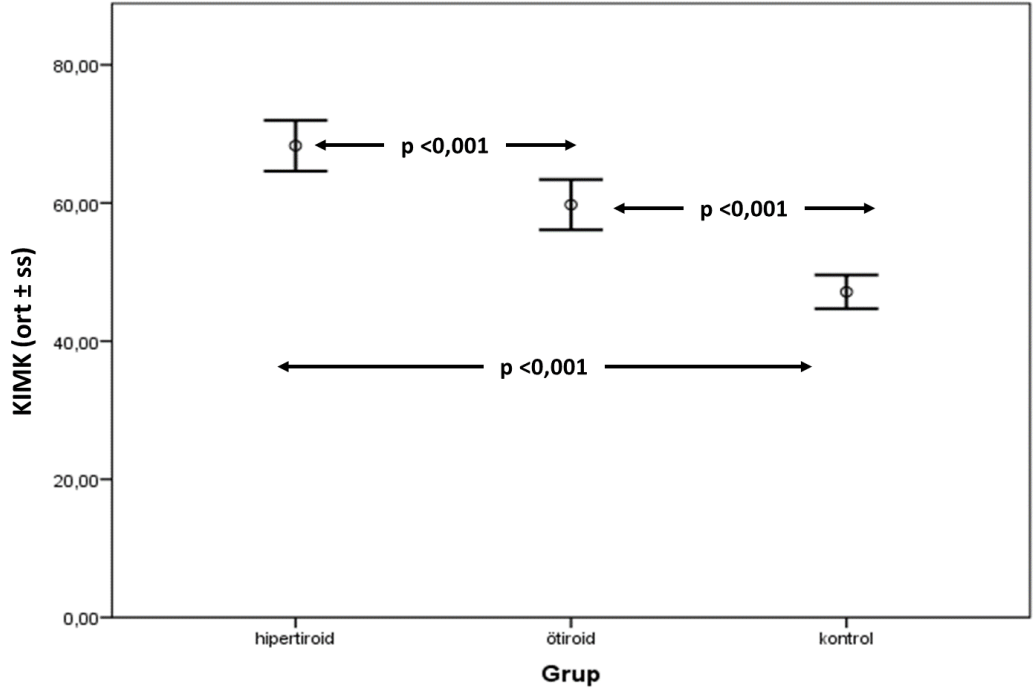
Graves hasta grubu ve kontrol grubu serum endocan düzeyleri açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda serum endocan düzeyi yüksek bulundu (p=0,002). Graves hasta grubunda antitiroid tedaviyle ötiroidi sağlandıktan sonra

ölçülen serum endocan düzeyi Graves hasta grubuna göre daha düşük ölçüldü; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,014$). Ötiroidi sağlanan Graves hastaları ile kontrol grubunun serum endocan düzeyi karşılaştırıldığında aralarında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Şekil 1).



Şekil 1. Graves hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda endocan düzeyleri

Graves hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda ölçülen KİMK daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Graves hasta grubunda antitiroid tedaviyle ötiroidi sağlandıktan sonra ölçülen KİMK Graves hasta grubuna göre daha düşük ölçüldü ($p<0,001$). Ötiroidi sağlanan Graves hastaları ile kontrol grubunun KİMK karşılaştırıldığında da aralarında anlamlı istatistiksel fark saptandı) ($p<0,001$) (Şekil 1).



Şekil 2. Graves hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda KİMK değerleri

Korelasyon analizleri

Tüm grupta serum endocan düzeyi ile VEGF ve KİMK arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Tüm gruba ait Endocan ile VEGF ve KİMK arası korelasyonlar

	VEGF	KİMK
Endocan	0.180	0.015
	$p_2=0.094$	$p_2=0.908$

p_1 : Pearson korelasyon p_2 : Spearman korelasyon

Endocan ile TSH düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0,341$, $p=0,007$). Endocan ile sT3, sT4, Anti-Tg ve Anti-TPO arasında pozitif korelasyon saptandı (sırası ile $r=0,324$, $p_2=0,010$; $r=0,380$, $p_2=0,002$; $r=0,298$, $p_2=0,020$; $r=0,456$, $p_2<0,001$). Endocan düzeyi ile TRAb arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0,100$, $p_2>0.05$) (Tablo 5).

VEGF düzeyi ile TSH, sT3, sT4, Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 5).

KİMK ile TSH arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=-0,700$, $p_2<0,001$). KİMK ile sT3, Anti-Tg, Anti-TPO arasında orta düzeyde; KİMK ile sT4 arasında ise kuvvetli pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0,684$, $p_2<0,001$; $r=0,711$, $p_2<0,001$; $r=0,600$, $p_2<0,001$; $r=0,593$, $p_2<0,001$). KİMK ile TRAb arasında korelasyon saptanmadı ($r=0,242$, $p_2>0.05$) (Tablo 5).

Endocan düzeyi ile TG arasında negatif korelasyon saptandı ($r= -0.334$; $p_2=0.010$). LDL, Total Kolesterol ve HDL ile korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

VEGF düzeyi ile lipid değerleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

KİMK ile HDL düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.302$, $p_2=0.037$). LDL, Total Kolesterol ve TG ile korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 5).

Endocan ve VEGF ile AST, ALT, ALP ve GGT arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). KİMK ile ALT, ALP ve GGT arasında pozitif korelasyon saptandı

(sırasıyla $r=0.536$, $p_2<0.001$; $r=0.611$, $p_2<0.001$; $r=0.636$, $p_2<0.001$). KİMK ile AST arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Tüm gruba ait TSH, sT3, sT4, Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb, AST, ALT, GGT, ALP, lipid profili ile Endocan, VEGF, KİMK Arası Korelasyonlar

	Endocan	VEGF	KİMK
TSH	-0,341* $p_2=0,007$	-0,111 $p_2=0,392$	-0,700** $p_2<0,001$
sT3	0,324* $p_2=0,010$	0,027 $p_2=0,838$	0,684** $p_2<0,001$
sT4	0,380* $p_2=0,002$	0,086 $p_2=0,507$	0,711** $p_2<0,001$
Anti-Tg	0,298* $p_2=0,020$	0,082 $p_2=0,529$	0,600** $p_2<0,001$
Anti-TPO	0,456** $p_2<0,001$	0,110 $p_2=0,400$	0,593** $p_2<0,001$
TRAb	0,100 $p_2=0,592$	-0,013 $p_2=0,947$	0,242 $p_2=0,349$
ALT	0,024 $p_2=0,854$	0,003 $p_2=0,979$	0,536** $p_2<0,001$
AST	0,010 $p_2=0,941$	-0,081 $p_2=0,529$	0,159 $p_2=0,281$
ALP	0,157 $p_2=0,223$	0,150 $p_1=0,245$	0,611** $p_1<0,001$
GGT	0,102 $p_2=0,429$	0,073 $p_2=0,575$	0,636** $p_2<0,001$
Total Kolesterol	-0,130 $p_1=0,326$	-0,128 $p_1=0,334$	-0,100 $p_1=0,500$
TG	-0,334* $p_2=0,010$	0,006 $p_1=0,966$	0,238 $p_1=0,154$
HDL	0,141 $p_2=0,287$	-0,029 $p_2=0,827$	-0,302* $p_2=0,037$
LDL	-0,030 $p_2=0,822$	0,071 $p_1=0,594$	-0,162 $p_1=0,272$

p_1 : Pearson korelasyon p_2 : Spearman korelasyon

TSH: Tiroid stimulan hormon. Anti-Tg: Tiroglobuline karşı gelişen antikor. Anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikor. TRAb: TSH reseptör antikor. ALT: Alanin amino transferaz. AST: aspartat amino transferaz. ALP: Alkalen fosfataz. GGT: Gamma glutamil transferaz. HDL: yüksek dansiteli lipoprotein. LDL: Düşük dansiteli lipoprotein. TG: trigliserit
Normal dağılım gösteren değerler ortalama $\pm$ standart sapma. normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca [minimum-maksimum] olarak verilmiştir

Graves grubunda (hipertiroid dönem) serum endocan düzeyi ile VEGF ve KİMK arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Graves hasta grubu hipertiroid döneme ait Endocan ile VEGF ve KİMK arası korelasyonlar

	VEGF	KİMK
Endocan	0,280	0,042
	$p_1=0,127$	$p_1=0,874$
p_1 : Pearson korelasyon p_2 : Spearman korelasyon		

Graves grubu hipertiroid dönem serum endocan düzeyi ile TSH, sT3, sT4, Anti-Tg, Anti-TPO ve TRAb arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

VEGF düzeyi ile TSH, sT3, sT4, Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

KİMK ile TSH, sT3, sT4, Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

Endocan ve VEGF ile AST, ALT, ALP ve GGT arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

KİMK ile AST, ALT ve ALP arasında korelasyon saptanmadı. KİMK ile GGT arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,760^{**}$, $p_2<0,001$) (Tablo 7).

Endocan düzeyi ile TG, LDL, Total Kolesterol, HDL arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). VEGF düzeyi ile lipid parametreleri arasında korelasyon

saptanmadı ($p>0.05$). KİMK ile TG, LDL, Total Kolesterol ve HDL ile korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Graves hasta grubu hipertiroid döneme ait TSH, sT3, sT4, Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb ile Endocan, VEGF, KİMK Arası Korelasyonlar

	Endocan	VEGF	KİMK
TSH	-0,253 $p_2=0,170$	-0,040 $p_2=0,830$	-0,539** $p_2<0,001$
sT3	0,284 $p_2=0,121$	-0,019 $p_2=0,921$	0,189 $p_2=0,467$
sT4	0,191 $p_2=0,303$	-0,082 $p_1=0,662$	0,086 $p_1=0,644$
Anti-Tg	-0,101 $p_2=0,596$	0,188 $p_2=0,320$	0,10 $p_2=0,970$
Anti-TPO	0,342 $p_2=0,064$	0,344 $p_2=0,062$	0,049 $p_2=0,851$
TRAb	0,100 $p_2=0,592$	-0,013 $p_2=0,947$	0,242 $p_2=0,349$
ALT	0,019 $p_2=0,918$	0,040 $p_2=0,831$	0,291 $p_2=0,258$
AST	0,012 $p_1=0,910$	-0,005 $p_1=0,965$	0,151 $p_1=0,248$
ALP	0,324 $p_2=0,075$	0,165 $p_2=0,375$	0,260 $p_2=0,313$
GGT	0,190 $p_2=0,306$	-0,003 $p_2=0,988$	0,760** $p_2<0,001$
Total Kolesterol	-0,071 $p_1=0,720$	-0,214 $p_1=0,275$	-0,210 $p_1=0,419$
TG	-0,071 $p_2=0,721$	-0,120 $p_2=0,542$	0,397 $p_2=0,115$
HDL	-0,005 $p_1=0,981$	0,016 $p_1=0,937$	-0,525 $p_1=0,031$
LDL	0,014 $p_1=0,943$	0,173 $p_1=0,378$	-0,109 $p_1=0,676$

p_1 : Pearson korelasyon p_2 : Spearman korelasyon

TSH: Tiroid stimulan hormon. Anti-Tg: Tiroglobuline karşı gelişen antikor. Anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikor. TRAb: TSH reseptör antikor. ALT: Alanin amino transferaz. AST: aspartat amino transferaz. ALP: Alkalen fosfataz. GGT: Gamma glutamil transferaz. HDL: yüksek dansiteli lipoprotein. LDL: Düşük dansiteli lipoprotein. TG: trigliserit
Normal dağılım gösteren değerler ortalama $\pm$ standart sapma. normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca [minimum-maksimum] olarak verilmiştir

Kontrol grubunda serum endocan düzeyi ile VEGF arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 8).

Serum endocan düzeyi ile KİMK arasında korelasyon saptandı ($r=-0.507$, $p_2=0.004$) (Tablo 8).

Tablo 8. Kontrol Grubuna ait Endocan ile VEGF ve KİMK arası korelasyonlar

	VEGF	KİMK
Endocan	0,128	-0,507*
	$p_2=0,492$	$p_2=0,004$

p_1 : Pearson korelasyon p_2 : Spearman korelasyon

Kontrol grubunda bakılan serum endocan düzeyi ile TSH, T3, T4, Anti-Tg ve Anti-TPO, TRAb arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 9).

VEGF düzeyi ile TSH, sT3, sT4, Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 9).

KİMK ile TSH, sT3, sT4, Anti-Tg, Anti-TPO arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 9).

Endocan ile ALT arasında korelasyon saptanmazken ($p>0.05$); AST, ALP ve GGT ile korelasyon saptandı ($r=-0.599$, $p_2<0.001$; $r=-0.369$, $p_2=0.041$, $r=-0,434$, $p_2=0,015$) (Tablo 9).

VEGF ile AST, ALT, ALP, GGT arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 9).

KİMK ile AST arasında korelasyon saptanmazken ($p>0.05$); ALT, ALP, GGT ile korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0.447$ $p_1=0.012$; $r=0.442$, $p_1=0.013$; $r=0.600$, $p_2<0.001$) (Tablo 9).

Endocan düzeyi ile TG arasında korelasyon saptandı ($r=0.488$, $p_2=0.005$). LDL, HDL, Total kolesterol arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 9).

VEGF ile TG, LDL, Total Kolesterol, HDL arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 9).

KİMK ile HDL arasında negatif korelasyon ve TG ile pozitif korelasyon saptandı ($r=-0.528$, $p_1=0.002$; $r=0.452$, $p_1=0.011$). HDL ve total kolesterol ile korelasyon saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Kontrol Grubuna ait TSH, sT3, sT4, Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb ile Endocan, VEGF, KİMK Arası Korelasyonlar

	Endocan	VEGF	KİMK
TSH	0,296 p ₂ =0,105	-0,207 p ₂ =0,263	-0,041 p ₂ =0,828
sT3	-0,344 p ₂ =0,058	-0,128 p ₁ =0,492	0,103 p ₁ =0,580
sT4	0,046 p ₂ =0,805	0,152 p ₁ =0,415	0,006 p ₁ =0,975
Anti-Tg	-0,009 p ₂ =0,962	-0,309 p ₂ =0,090	-0,156 p ₂ =0,403
Anti-TPO	0,123 p ₂ =0,508	-0,213 p ₂ =0,251	-0,066 p ₂ =0,723
ALT	-0,434* p ₂ =0,015	-0,127 p ₁ =0,497	0,447* p ₁ =0,012
AST	-0,058 p ₂ =0,755	-0,243 p ₂ =0,188	0,133 p ₂ =0,477
ALP	-0,599** p ₂ <0,001	0,039 p ₁ =0,837	0,442* p ₁ =0,013
GGT	-0,369* p ₂ =0,041	0,039 p ₂ =0,836	0,600** p ₂ <0,001
Total Kolesterol	-0,046 p ₂ =0,804	0,036 p ₁ =0,847	0,180 p ₁ =0,333
TG	-0,488* p ₂ =0,005	0,175 p ₁ =0,345	0,452* p ₁ =0,011
HDL	0,314 p ₂ =0,085	-0,104 p ₁ =0,578	-0,528* p ₁ =0,002
LDL	-0,050 p ₂ =0,791	-0,063 p ₁ =0,734	0,169 p ₁ =0,364

p₁: Pearson korelasyon p₂: Spearman korelasyon

TSH: Tiroid stimulan hormon. Anti-Tg: Tiroglobuline karşı gelişen antikor. Anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikor. ALT: Alanin amino transferaz. AST: aspartat amino transferaz. ALP: Alkalen fosfataz. GGT: Gamma glutamil transferaz. HDL: yüksek dansiteli lipoprotein. LDL: Düşük dansiteli lipoprotein. TG: trigliserit

Normal dağılım gösteren değerler ortalama ± standart sapma. normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca [minimum-maksimum] olarak verilmiştir

Regresyon Analizleri

Regresyon analizlerinde lineer regresyon modeli kullanıldı, analiz metodu olarak Enter metodu uygulandı.

Tablo 10. İşlem Öncesi, Parametrelerin Çarpıklık ve Basıklık Değerleri

	n	Ort,	ss	Çarpıklık	Basıklık
endocan	88	0,59	0,26	1,470	5,735
TSH	88	1,26	1,33	0,943	0,292
sT3	88	6,80	6,36	1,913	2,778
sT4	88	1,94	1,69	1,599	1,729
Anti-Tg	73	155,12	291,85	2,976	10,553
Anti-TPO	73	156,86	313,60	4,330	25,064
TRAb	56	32,72	46,33	2,661	7,115
TG	82	106,55	33,89	0,043	-0,292
KİMK	60	55,65	11,40	0,295	-0,501
HDL	82	48,08	11,97	0,605	0,354
ALT	88	22,72	12,95	2,277	8,289
ALP	88	98,86	38,01	0,700	0,518
GGT	88	25,34	12,62	1,055	0,773

Parametrelerin çarpıklık ve basıklık değerleri incelendiğinde endocan, Anti-Tg, Anti-TPO, TRAb ve ALT parametrelerine ilişkin değerlerin istenen aralığın dışında olduğu belirlendi (Tablo 12), Değerlerin sağlanması için parametrelerde uç değerler temizlendi ve söz konusu koşul sağlandı (Tablo 13).

Tablo 11. İşlem Sonrası, Parametrelerin Çarpıklık ve Basıklık Değerleri

	n	Ort,	ss	Çarpıklık	Basıklık
endocan_0	86	0,57	0,21	0,140	-0,415
TSH_0	88	1,26	1,33	0,943	0,292
sT3_0	88	6,80	6,36	1,913	2,778
sT4_0	88	1,94	1,69	1,599	1,729
AntiT_0	66	76,30	120,24	1,627	1,438
AntiTPO_0	69	102,54	154,53	1,441	0,898
TRAb_0	50	18,76	16,65	1,868	2,954
TG_0	82	106,55	33,89	0,043	-0,292
KİMK_0	60	55,65	11,40	0,295	-0,501
HDL_0	82	48,08	11,97	0,605	0,354
ALT_0	84	20,77	8,82	0,669	-0,314
ALP_0	88	98,86	38,01	0,700	0,518
GGT_0	88	25,34	12,62	1,055	0,773

Tablo 12. Endocan Regresyon Modellemesi

Bağımlı	Bağımsız	B	t	p	R²
endocan	TSH	-0,124	-0,766	0,441	0,106
	TG	-0,149	1,091	0,281	
	sT3	0,010	2,380	0,021	
	TRAb	-0,009	-0,059	0,953	

F=5,664; p<0,05

TSH, TG, sT3 ve TRAb parametrelerinin endocan üzerindeki etkisinin incelenmesi amacıyla regresyon analizi sonuçları tabloda verildi.

Analiz sonucunda kurulan regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulundu (F=5,664; p<0,05). Buna göre sT3 düzeyinin endocan üzerinde etkili olduğu saptandı.

Tablo 13. KİMK Regresyon Modellemesi

Bağımlı	Bağımsız	B	t	p	R ²
KİMK	ALT	-0,179	-0,993	0,328	0,795
	ALP	0,089	1,868	0,071	
	GGT	0,244	2,433	0,021	
	HDL	-0,162	-1,929	0,063	
	T3	-0,474	-0,611	0,546	
	T4	4,369	1,301	0,203	
	TSH	-1,333	-1,364	0,182	
	Anti-Tg	0,023	0,915	0,367	
	Anti-TPO	0,018	1,885	0,069	

F=13,841; p<0,05

ALT, ALP, GGT, HDL, sT3, sT4, TSH ve Anti-Tg parametrelerinin KİMK üzerindeki etkisinin incelenmesi amacıyla regresyon analizi sonuçları tabloda verildi.

Analiz sonucunda kurulan regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlı bulundu (F=13,841; p<0,05). Etkili olan değişkenlerin belirlenmesi için katsayıların anlamlılığı incelendi ve sonuç olarak GGT parametresinin KİMK üzerinde etkili

olduğu belirlendi ($B=0,244$; $p<0,05$). Bu verilere göre serum GGT düzeyinin KİMK üzerine önemli etkisi olduğu saptandı.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Graves hastalığı olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum endocan düzeylerinin yüksek olduğu; bu hastalarda ötiroidi sağlandıktan sonra ise sağlıklı kontrol grubuyla fark olmadığı saptandı.

Endocan, pek çok fonksiyonunu endotel aracılığı ile gösteren, hücre adezyonu, inflamatuvar durumlar, tümör progresyonu gibi önemli süreçlerde rol oynayan bir proteoglikandır [66]. Endocan'ın endotel bağımlı hastalıklarda rol oynayabileceği çeşitli çalışmalarda önerilmiştir [70]. Endocan, ateroskleroz, enflamasyon, kanser ve enfeksiyon gibi endotel hücresine bağlı patolojik süreçlerden kaynaklanan endotel disfonksiyonunun biyolojik bir işareti olabilir [6, 71].

Endocan seviyeleri kronik inflamasyonla seyreden birçok hastalıkta araştırılmıştır. Balta ve arkadaşlarının yaptığı yeni tanı alan hipertansif hastalarda KİMK ve yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) ile endocan düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmış, endocan'ın kronik inflamasyon ve oksidatif stres neticesinde oluşan endotel hasarı neticesinde endotelden salınan, ateroskleroz oluşumunda ve progresyonunda hsCRP'den daha daha spesifik olduğu bir belirteç olduğu belirtmiştir [103]. Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipertansiyon hastalarında koroner arter hastalığı görülmesi ve koroner arter hastalığının şiddeti ile endocan düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır

[104]. Xiong ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada hipertansif hastalara koroner anjiyografi yapılmış, anjiyografi sonucunda koroner arter hastalığı saptanan hastalarda bakılan endocan düzeyi saptanmayan gruba göre anlamlı derece yüksek bulunmuş, serum endocan düzeyinin ateroskleroz gelişimi için artmış risk faktörü olabileceği, koroner arter hastalığı ve hastalığın şiddetiyle serum endocan düzeyinin korele olduğu belirtilmiştir [105]. Afsar ve arkadaşlarının kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yaptığı bir çalışmada serum endocan düzeyi ile bu hastalarda kardiyovasküler olay sıklığı ve mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmış, kardiyovasküler hastalık gelişimini öngörmede KİMK ve akım aracılı dilatasyon'un (FMD) hsCRP'den daha etkin olduğu belirtilmiştir [106]. Hentschke ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada maternal, fetal serum ve plasentada endocan düzeyleri preeklampsi olan olgular ile normotansif olgularda karşılaştırılarak incelenmiş, serum endocan düzeyi preeklampsi olan grupta yüksek bulunurken, plasental endocan düzeyleri preeklampsi olan grupta daha düşük bulunmuş, fetal endocan düzeyleri arasındaysa fark saptanmamış, bu durumun bebeklerdeki prematurite ve düşük doğum ağırlığından kaynaklandığı düşünülmüştür [107]. Adekola ve arkadaşlarının preeklampsili ve bakteriyemisinin eşlik ettiği akut pyelonefritli hastalarda yaptığı bir çalışmada preeklampsi olan grupta serum endocan düzeyi yüksek çıkarkan, akut pyelonefrit olan hasta grubunda serum endocan düzeyi düşük çıkmıştır [108]. Benzer şekilde akut akciğer hasarı ile hastaneye başvuran travma hastalarında Mikkelsen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum endocan düzeyi yine düşük bulunmuştur [109]. Bu iki durum da endocanın inflamatuvar süreçten etkilenen

organları ve dokuları korumak amacıyla lökosit salımını ve migrasyonun inhibe etmesi olarak düşünülmüştür [108, 109].

Altıntaş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmadaysa obstruktif uyku apne sendromu olan hastalarda endocan düzeyinin sağlıklı kontrol gruba daha yüksek olduğunu ve bu hastalarda KİMK'nin endocan düzeyiyle anlamlı korelasyon gösterdiğini saptamışlar, vasküler hastalık görülme riskinin öngörülmesinde yararlı bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir [12].

Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum endocan düzeylerinin kronik böbrek hastalarında inflamasyon ve kardiyovasküler olay görülme sıklığı ve sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [110].

Tüm bu verilerle beraber, literatürdeki bulguların aksine kronik inflamasyonla seyreden bir durum olan kronik hepatitli vakalarda inflamatuvar evre ile endocan düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmış olup, sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük endocan seviyeleri saptanmıştır. Bu çalışmadaki bulguların literatürle uyumsuz olmasının sebebi hasta sayısının kısıtlı olması ve tanının karaciğer biyopsi yapılmamasına bağlanmıştır [111].

Hipotiroidinin endotel fonksiyonu ve ateroskleroz gelişimi üzerine etkili olduğunu gösteren literatürde birçok çalışma mevcuttur. Hipotiroidinin başta aterojenik bir molekül olduğu bilinen başta LDL düzeyini arttırarak, diyastolik hipertansiyon gelişimini tetikleyerek, koagülasyonda rol alan pıhtılaşma faktörlerinin düzeyini değiştirerek ve arteriyal düz kas üzerine direk etki ederek endotel disfonksiyonuna yol açtığı ve ateroskleroz gelişimine yol açtığı

düşünülmektedir [112]. Ateroskleroz gelişiminde önemli risk faktörleri arasında yer alan homosistein ve CRP düzeyinin hipotiroidili hastalarda daha yüksek bulunduğunu gösteren literatür çalışmaları mevcuttur [113]. Hipotiroidisi olan hastalarda yapılan çalışmalarda serum endocan düzeyi ile ateroskleroz gelişimi arasında ilişki olabileceği önerilmiştir. Gungor ve arkadaşlarının aşikar hipotiroidili hastalarla yaptıkları bir çalışmada serum endocan düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Yazarlar bu nedenle hipotiroidide endocanın endotel disfonksiyonunu belirlemede ve kardiyovasküler hastalık gelişimini öngörmeye erken bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir [76]. Arpacı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da subklinik hipotiroidili 25 hastada bakılan serum endocan düzeyleri sağlıklı kontrol gruptaki serum endocan düzeyine göre anlamlı oranda yüksek bulunmuş ve bu durumun subklinik hipotiroidili hastalarda endotel disfonksiyonu ve takibinde ateroskleroz gelişimi için artmış risk olarak değerlendirilebileceği vurgulanmıştır [77]. Subklinik hipotiroidili 1149 postmenapozal kadınla yapılan başka geniş bir çalışmada subklinik hipotiroidinin ateroskleroz gelişimi ve myokard infarktüsü için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir [60]. Sonuç olarak, hipotiroidide endocan düzeyinin endotel disfonksiyonu, ateroskleroz gelişimiyle ilgili önemli bir gösterge olabileceği önerilmiştir.

Hipertiroidinin fibrinoliz, inflamasyon ve damar düz kas kontraksiyon ve relaksasyonunda görevli bir takım biyolojik aktif mediyatörleri etkilediği bilinmektedir [62]. Hipertiroid hastalarda damar duvarında relaksasyon ve

kontraksiyonu sağlayan mediyatörlerin dengesinin bozulması, pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin arasındaki dengenin proinflamatuvar durum lehine değişmesi, prokoagülan pıhtılaşma ve adezyon faktörlerinin baskın hale gelmesi endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır [114, 115]. Tiroid otoimmünitesinin de kronik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [116]. Poplawska-kita ve arkadaşlarının Graves hastalığında yaptığı bir çalışmada serum ICAM-1, VCAM-1, vWF, IL-6, IL-12, IL-18, Fibrinojen ve CRP düzeyleri bakılarak endotel disfonksiyonu değerlendirilmiş, tüm belirteçler kontrol grubuna göre gravesli hastalarda anlamlı derecede yüksek saptanmış, bu sitokinlerin graves hastalık aktivitesini göstermede kullanılabileceği önerilmiştir [25].

Ling ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise hipertiroidili hastalarda kardiyovasküler hastalık sıklığı ötiroid hasta grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [61]. Graves hastalığı veya hipertiroidide endocan ile ilgili çalışma bildiğimiz kadarı ile literatürde bulunmamaktadır.

Bilindiği gibi kronik inflamasyon endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda endotel disfonksiyonunu göstermede endocan erken bir belirteç olarak önerilmektedir. Hipertiroidi ve dolayısıyla Graves hastalığında da inflamasyon ve endotel disfonksiyonu mevcuttur. Çalışmamızda Graves hastalığında daha önce çalışılmamış olan serum endocan düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Graves hastalarında ötiroidi sağlandıktan sonra yapılan endocan düzeyi ölçümü sağlıklı

kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu veriler ışığında Graves hastalığında endotel disfonksiyonunu göstermede endocan'ın erken bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda endocan düzeyi ile TSH arasında negatif korelasyon, sT3, sT4, Anti-Tg ve Anti-TPO arasında pozitif korelasyon saptandı. Literatürde graves hastalarında endocan düzeyinin ölçüldüğü bildiğimiz çalışma yoktur ancak Güngör ve arkadaşlarının aşikar hipotiroidili hastalarla yaptığı çalışmada endocan ile TSH ve tiroid otoantikörleri arasında pozitif korelasyon saptanmış, azalan tiroid fonksiyonlarının endocan düzeyinde artışa yol açtığı, tiroid dokusunda yıkıma yol açan Anti-Tg ve Anti-TPO antikörlerinin de endocanla bu nedenle pozitif korelasyon gösterdiği önerilmiştir [76]. Bizim çalışmamızda serum endocan düzeyi ile TSH düzeyi arasında negatif, sT3, sT4, Anti-Tg ve Anti-TPO arasında pozitif korelasyon olması, hipotiroidi gibi hipertiroidinin de inflamasyonu ve antikor aracılı otoimmün yanıtın endotel disfonksiyonunu tetiklediğini düşündürmektedir. Çalışmamızda yapılan regresyon analizinde sT3 düzeyinin endocan üzerine etkili olduğu saptanmıştır. Bu da hastalığın varlığı yanında hastalık aktivitesinin de endocan üzerinde etkili olabileceği düşündürmektedir. Poplawska-kita ve arkadaşlarının subklinik ve aşikar hipertiroidili hastalarla yaptığı bir çalışmada sT3 düzeyinin endotel disfonksiyonda arttığı gözlenen ve inflamasyonun göstergesi olan IL-6 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[117]. Graves hastalarında sT3 düzeyi inflamasyonu ve endotel disfonksiyonu gösteren önemli bir belirteç olabilir.

Çalışmamızda tedavi öncesi hipertiroidi döneminde Graves hastalarının KİMK hem ötiroid döneme göre hem de sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek ölçülmüştür. Ayrıca, tedavi sonrası ötiroid dönemde ölçülen KİMK, hipertiroidi dönemine göre azalsa da sağlıklı kontrol grubuna yine yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda KİMK ile TSH arasında negatif korelasyon, sT3, sT4, Anti-Tg ve Anti-TPO arasında pozitif korelasyon saptandı. Hipotiroidili hastalarda yapılmış çalışmalarda KİMK ile TSH arasında pozitif korelasyon, T4 düzeyi ile negatif korelasyon saptanan çalışmalar mevcuttur [118, 119]. Ciccone ve arkadaşları Hashimoto tiroiditi olan hastalarda artmış KİMK ile tiroid otoantikörleri arasında korelasyon saptamışlar, otoantikörlerin KİMK artışı ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir [120]. Bizim çalışmamızdaki Gravesli hastalarda KİMK artışının sebeplerinden birisi de Anti-Tg ve Anti-TPO antikörleri olabilir. Bilir ve arkadaşlarının çalışmasında Graves tanısı alan ve henüz tedavi başlanmamış hastalarda KİMK ölçülmüş, ötiroidi sağlandıktan sonra tekrar KİMK ölçümleri tekrarlanarak kontrol grubuyla bulgular karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Graves hastalarında KİMK artışının olduğu, antitiroid tedavi ile KİMK'nın azaldığı ancak ötiroidi sağlanan hastalarda kontrol grubuna kıyasla hala yüksek olduğu belirtilmiştir. Yine bu çalışmada bizim çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde KİMK ile TSH arasında negatif korelasyon, T3 ile pozitif korelasyon saptanmış, özellikle T3 hormonunun KİMK ilişkili olabileceği belirtilmiştir [24].

Otoimmün tiroid hastalıklarındaki artan sistemik inflamatuvar yanıtın ateroskleroza hızlandığı ve aterosklerozun artan kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu sanılmaktadır [121]. Endotelial disfonksiyon, aterosklerozun erken dönemlerinde meydana gelmektedir [122]. Yüksek rezolüsyonlu ultrasonografik ölçümler ile subklinik aterosklerozun saptanmasında, KİMK bakılmaktadır; ancak, KİMK'yi gösterebilecek bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Çalışmamızda kullandığımız KİMK'nin tarama metodlarının içinde, erken aterosklerozun belirlenmesinde klinik olarak kullanılabilecek yararlı bir indeks olduğu belirtilmektedir [123, 124].

Graves hastalığında endotel disfonksiyonunu gösteren ve aterosklerotik sürecin en erken parametrelerinden biri olduğu bilinen KİMK'yi hastalarımızda artmış saptadık. Anti-tiroid tedavi ile ötiroidi sağlandıktan sonra baktığımız KİMK değerleri kontrol grubuna göre hala yüksekti. Bu durum ötiroidi sağlanan graves hastalarında endotel disfonksiyonunun devam ediyor olabileceğini, endotel fonksiyonunun düzelme süresinin ötiroidiye ulaşmak için gereken zamandan daha fazla olabileceğini düşündürmektedir, bu konuda geniş hasta gruplarıyla daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yaya ve arkadaşlarının tip 2 diabetes mellituslu hastalarda yaptığı bir çalışmadan artmış KİMK olan hastalarda serum endocan düzeyinin daha yüksek saptandığı ve KİMK ile endocan düzeyi arasında korelasyon olduğu belirtilmiştir [125]. Bizim çalışmamızda da serum endocan düzeyi ile KİMK arasında korelasyon saptadık. Vasküler hasarın en erken göstergelerinden biri olan ve

endotel disfonksiyonu ile ilişkisi net bilinen KİMK artışının çalışmadaki hastalarımızda gösterilmesi ve elde ettiğimiz verinin endocan düzeyiyle korele olması Graves hastalığında endotel disfonksiyonu varlığını, endocanın da bu durumu göstermede yararlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda regresyon analizinde KİMK artışını gösteren en iyi belirteç GGT olarak saptandı. Literatürde serum GGT düzeyi ile ateroskleroz ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Eroğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da artmış serum GGT aktivitesinin KİMK artışı ile ilişkili olduğu saptanmış ve serum GGT aktivitesinin ateroskleroz için marker olabileceği belirtilmiştir [126]. Yağmur ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koroner arter hastalığı ve kardiyak sendrom X’li hastalarda bakılan GGT düzeyinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu ve artmış GGT düzeyinin ateroskleroz patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir [127]. Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum GGT düzeyi ile KİMK arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış, elde edilen verilerin desteklenmesi için daha geniş hasta gruplarıyla çalışma yapılması önerilmiştir [128]. Nuti ve arkadaşlarının hipertansif ve diyabetik hastalarla yaptığı bir çalışmada serum GGT düzeyi ile KİMK arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır [129]. Yoon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KİMK artışı ultrasonografi ile saptanmış subklinik aterosklerozlu tip 2 diabetes mellitusu olan hastalarda serum GGT düzeyinin KİMK ile ilişkisinin olmadığı ve tip 2 diabetes mellitus olan hastalarda subklinik ateroskleroza göstermede güvenilir bir belirteç olmayabileceği vurgulanmıştır [130]. Bizim yaptığımız çalışmada hem Graves hasta grubunda hem de kontrol grubunda bakılan serum GGT düzeyi ile KİMK

arasında anlamlı korelasyon saptanmış, yapılan regresyon analizlerinde serum GGT düzeyi ile KİMK arasında ilişki bulunmuştur. Literatürde gravesli hastalarda serum GGT düzeyi ile KİMK arasında ilişki saptanan bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu açıdan ilk olmakla birlikte daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamız Gravesli hasta grubunda VEGF seviyelerinin ölçüldüğü literatürdeki ilk çalışma değildir. Bulgularımız serum VEGF seviyelerinin Graves hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında benzer olduğunu, ayrıca Graves hasta grubunda, anti-tiroid tedavi sonrası ötiroid hale geldikten sonra da serum VEGF düzeyleri açısından farklılık olmadığını gösterdi. Litaka ve arkadaşlarının Graves, Hashimoto tiroiditi ve subakut tiroiditi olan hastalarda yaptığı bir çalışmada her üç grupta da serum VEGF düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek çıktığı ve tedaviyle VEGF düzeylerinin her üç grupta da azaldığı belirtilmiştir. Özellikle ultrasonografi ile ölçülen tiroid volümünün 40 cm^3 'ten daha büyük boyutta olduğu tedavi almamış Graves hastalarında serum VEGF düzeyi ile intratiroidal vasküler volum/tiroid volümü arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır [131]. Zhao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada plasma VEGF düzeylerinin hipertiroidili grupta sağlıklı kontrol grubundan daha düşük çıktığı bulunmuş, VEGF ve hipertiroidi ilişkisini göstermek için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir [132]. Kolomecki ve arkadaşlarının 24 gravesli hastayla yaptığı bir çalışmada tiroidektomi öncesi ve sonrasında serum VEGF düzeylerine bakılmış ve subtotal tiroidektomi sonrası serum VEGF düzeylerinde artış saptanmıştır [133].

Graves orbitopatisi olan olgularda da VEGF çalışılmıştır. Ye ve arkadaşlarının 48 graves orbitopatili, 30 orbitopatisi olmayan graves ve 30 sağlıklı kontrol hasta grubuyla yaptığı bir çalışmada Graves orbitopatisi olan hastalarda bakılan VEGF düzeylerinin hem Graves orbitopatisi olmayan Gravesli hastalarda hem de sağlıklı kontrol grubunda bakılan VEGF düzeyinden daha yüksek bulunmuş, aktif Graves orbitopatisi olan hastalarda okular inflamasyon şiddetini etkileyebileceği önerilmiştir [17]. Nowak ve arkadaşlarının 39 Graves orbitopatili (21 hasta hipertiroid, 18 hasta ötiroid GO) ve 20 sağlıklı gönüllü ile yaptığı bir çalışmada graves orbitopatili hastalarda serum VEGF ve PDGF-AA düzeyi incelenmiş, sonrasında hastalara pulse metilprednizolon verilerek 1 ay sonra tekrar serum VEGF ve PDGF-AA düzeyine bakılmıştır; her iki grupta da VEGF düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş olup, tedavi sonrası serum VEGF düzeyinde azalma saptanmamıştır [88]. VEGF graves orbitopatide inflamasyonu göstermede bir parametre olabilir, ancak çalışmamızda aktif orbitopatili hasta dahil etmediğimiz için VEGF düzeylerinin analizinde orbitopatinin etkili olduğunu düşünmemekteyiz.

Graves hastalığı ve graves orbitopatide VEGF ile hastalık ilişkisini net değerlendirebilmek için daha geniş kapsamlı ileri çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmamızın güçlü yönü prospektif olması ve antiroid tedavi ile ötiroidi sağlandıktan sonra endocan ve VEGF değerlerinin tekrar bakılmasıdır. Buna ek olarak, hasta grubumuz diğer hipertiroidi nedenleri dışlanarak sadece graves hastalığı olanlar alındığı için homojen bir gruptur.

Çalışmamızın kısıtlılıkları da mevcuttur. Çalışmamızda KİMK ölçümü tüm hastalara yapılamadı, KİMK ölçümü yapılan hasta sayısının azlığı ve ötiroidi sağlandıktan hemen sonra ölçümlerin yapılması çalışmamızın zayıf yönleri olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda Graves hastalarında endotel disfonksiyonuyla ilişkili olduğu düşünülen endocanin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğunu saptadık. Endocan ile TSH düzeyi arasında negatif, , sT3, sT4, Anti-Tg ve Anti-TPO arasında pozitif korelasyon olduğunu belirledik. Çalışmamızda yine Graves hipertirodik hasta grubunda endotel disfonksiyonunun erken göstergesi olarak kabul edilen KİMK ölçümünün ötiroidi sağlanan hasta grubuna ve kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğunu saptadık. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız gravesli hasta serum endocan düzeyini ölçüldüğü ilk çalışmadır. Serum endocan düzeyinin yüksekliği Graves hastalığında endotel disfonksiyonu olduğunu desteklemektedir; bu hastalarda endocan erken bir belirteç olarak kullanılabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Burch, H.B. and D.S. Cooper, *Management of Graves Disease: A Review*. Jama, 2015. **314**(23): p. 2544-54.
2. Matsuura, E., et al., *Is atherosclerosis an autoimmune disease?* BMC Med, 2014. **12**: p. 47.
3. John, H. and G. Kitas, *Inflammatory arthritis as a novel risk factor for cardiovascular disease*. Eur J Intern Med, 2012. **23**(7): p. 575-9.
4. Gimbrone, M.A., Jr. and G. Garcia-Cardena, *Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis*. Circ Res, 2016. **118**(4): p. 620-36.
5. Sarrazin, S., et al., *Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy*. Biochim Biophys Acta, 2006. **1765**(1): p. 25-37.
6. Kali, A. and K.S. Shetty, *Endocan: a novel circulating proteoglycan*. Indian J Pharmacol, 2014. **46**(6): p. 579-83.
7. Cox, L.A., et al., *Inflammation-induced increases in plasma endocan levels are associated with endothelial dysfunction in humans in vivo*. Shock, 2015. **43**(4): p. 322-6.
8. Celik, T., et al., *Endocan, a novel marker of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension: comparative effects of amlodipine and valsartan*. Blood pressure, 2015. **24**(1): p. 55-60.
9. Lee, H.G., H.Y. Choi, and J.S. Bae, *Endocan as a potential diagnostic or prognostic biomarker for chronic kidney disease*. Kidney Int, 2014. **86**(6): p. 1079-81.
10. Balta, I., et al., *Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behcet disease*. J Am Acad Dermatol, 2014. **70**(2): p. 291-6.
11. Sarrazin, S., et al., *Endocan as a biomarker of endothelial dysfunction in cancer*. J Cancer Sci Ther, 2010. **2**(2): p. 047-052.
12. Altintas, N., et al., *Effect of CPAP on New Endothelial Dysfunction Marker, Endocan, in People With Obstructive Sleep Apnea*. Angiology, 2016. **67**(4): p. 364-74.
13. Kose, M., et al., *Serum Endocan Level and the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study*. Angiology, 2015. **66**(8): p. 727-31.
14. Ferrara, N. and W.J. Henzel, *Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells*. Biochem Biophys Res Commun, 1989. **161**(2): p. 851-8.
15. Ferrara, N., et al., *Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins*. Endocr Rev, 1992. **13**(1): p. 18-32.
16. Ferrara, N. and T. Davis-Smyth, *The biology of vascular endothelial growth factor*. Endocr Rev, 1997. **18**(1): p. 4-25.
17. Ye, X., et al., *Increased serum VEGF and b-FGF in Graves' ophthalmopathy*. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2014. **252**(10): p. 1639-1644.

18. Zhou, Z., et al., *Serum fetuin-A concentrations are positively associated with serum VEGF levels in patients with newly diagnosed type 2 diabetes*. *Endocr J*, 2015. **62**(10): p. 879-85.
19. Semeraro, F., et al., *Serum and intraocular concentrations of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in patients with type 2 diabetes and proliferative retinopathy*. *Diabetes Metab*, 2014. **40**(6): p. 445-51.
20. Ciprandi, G., et al., *Serum vascular endothelial growth factor in allergic rhinitis and systemic lupus erythematosus*. *Hum Immunol*, 2008. **69**(8): p. 510-2.
21. Georgalas, I., et al., *Renal injury following intravitreal anti-VEGF administration in diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy and chronic kidney disease--a possible side effect?* *Curr Drug Saf*, 2014. **9**(2): p. 156-8.
22. Bilgic, C.I. and M. Tez, *Serum VEGF levels in gastric cancer patients: correlation with clinicopathological parameters*. *Turk J Med Sci*, 2015. **45**(1): p. 112-7.
23. Wofford, J.L., et al., *Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1991. **11**(6): p. 1786-1794.
24. Bilir, C., et al., *Regression of the carotid intima media thickness by propylthiouracil therapy in Graves' hyperthyroidism*. *The American journal of the medical sciences*, 2012. **343**(4): p. 273-276.
25. Poplawska-Kita, A., et al., *Endothelial dysfunction in Graves' disease*. *Adv Med Sci*, 2013. **58**(1): p. 31-7.
26. Smith, B.R. and R. Hall, *Thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease*. *Lancet*, 1974. **2**(7878): p. 427-31.
27. Shih, S.R., et al., *The relationship between thyrotropin receptor antibody levels and intrathyroid vascularity in patients with Graves' disease*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2013. **121**(1): p. 1-5.
28. Menconi, F., C. Marcocci, and M. Marinò, *Diagnosis and classification of Graves' disease*. *Autoimmunity Reviews*, 2014. **13**(4): p. 398-402.
29. Ross, D.S., et al., *2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis*. *Thyroid*, 2016. **26**(10): p. 1343-1421.
30. Smith, T.J. and L. Hegedus, *Graves' Disease*. *N Engl J Med*, 2016. **375**(16): p. 1552-1565.
31. Brix, T.H., K.O. Kyvik, and L. Hegedus, *What is the evidence of genetic factors in the etiology of Graves' disease? A brief review*. *Thyroid*, 1998. **8**(8): p. 727-34.
32. Krassas, G.E., *Thyroid disease and female reproduction*. *Fertility and Sterility*, 2000. **74**(6): p. 1063-1070.
33. Kendall-Taylor, P., *LATS and human-specific thyroid stimulator; their relation to graves' disease*. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*. **4**(2): p. 319-339.

34. Smith, T.J. and L. Hegedus, *Graves' Disease*. N Engl J Med, 2017. **376**(2): p. 185.
35. Morshed, S.A., et al., *Neutral Antibodies to the TSH Receptor Are Present in Graves' Disease and Regulate Selective Signaling Cascades*. Endocrinology, 2010. **151**(11): p. 5537-5549.
36. Sergott, R.C., et al., *Association of HLA antigen BW35 with severe Graves' ophthalmopathy*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1983. **24**(1): p. 124-7.
37. Chazenbalk, G.D., et al., *Thyroid-stimulating autoantibodies in Graves disease preferentially recognize the free A subunit, not the thyrotropin holoreceptor*. The Journal of Clinical Investigation, 2002. **110**(2): p. 209-217.
38. Latif, R., et al., *The thyroid-stimulating hormone receptor: impact of thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor antibodies on multimerization, cleavage, and signaling*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2009. **38**(2): p. 319-41, viii.
39. Saito, T., et al., *Increased expression of the Na⁺/I⁻ symporter in cultured human thyroid cells exposed to thyrotropin and in Graves' thyroid tissue*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(10): p. 3331-6.
40. Morshed, S.A. and T.F. Davies, *Graves' Disease Mechanisms: The Role of Stimulating, Blocking, and Cleavage Region TSH Receptor Antibodies*. Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme, 2015. **47**(10): p. 727-734.
41. Nordyke, R.A., F.I. Gilbert, Jr., and A.S. Harada, *Graves' disease. Influence of age on clinical findings*. Arch Intern Med, 1988. **148**(3): p. 626-31.
42. Arnold, B.M., G. Casal, and H.P. Higgins, *Apathetic thyrotoxicosis*. Canadian Medical Association Journal, 1974. **111**(9): p. 957-958.
43. Boelaert, K., et al., *Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(6): p. 2715-26.
44. Bartley, G.B., et al., *Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort*. Am J Ophthalmol, 1996. **121**(3): p. 284-90.
45. Bahn, R.S. and A.E. Heufelder, *Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy*. N Engl J Med, 1993. **329**(20): p. 1468-75.
46. Khoo, T.K. and R.S. Bahn, *Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy: The Role of Autoantibodies*. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association, 2007. **17**(10): p. 1013-1018.
47. De Leo, S., S.Y. Lee, and L.E. Braverman, *Hyperthyroidism*. Lancet (London, England), 2016. **388**(10047): p. 906-918.
48. Doshi, D.N., M.L. Blyumin, and A.B. Kimball, *Cutaneous manifestations of thyroid disease*. Clin Dermatol, 2008. **26**(3): p. 283-7.
49. Fatourechi, V., *Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options*. Am J Clin Dermatol, 2005. **6**(5): p. 295-309.

50. Ai, J., J.M. Leonhardt, and W.R. Heymann, *Autoimmune thyroid diseases: etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations*. J Am Acad Dermatol, 2003. **48**(5): p. 641-59; quiz 660-2.
51. Dahl, P., S. Danzi, and I. Klein, *Thyrotoxic cardiac disease*. Curr Heart Fail Rep, 2008. **5**(3): p. 170-6.
52. Tsymbaliuk, I., et al., *Cardiovascular Complications Secondary to Graves' Disease: A Prospective Study from Ukraine*. PLoS ONE, 2015. **10**(3): p. e0122388.
53. Velasco, A. and W. Vongpatanasin, *The evaluation and treatment of endocrine forms of hypertension*. Curr Cardiol Rep, 2014. **16**(9): p. 528.
54. Hadi, H.A.R., C.S. Carr, and J. Al Suwaidi, *Endothelial Dysfunction: Cardiovascular Risk Factors, Therapy, and Outcome*. Vascular Health and Risk Management, 2005. **1**(3): p. 183-198.
55. Rajendran, P., et al., *The Vascular Endothelium and Human Diseases*. International Journal of Biological Sciences, 2013. **9**(10): p. 1057-1069.
56. Barton, M., O. Baretella, and M.R. Meyer, *Obesity and risk of vascular disease: importance of endothelium-dependent vasoconstriction*. Br J Pharmacol, 2012. **165**(3): p. 591-602.
57. Gkaliagkousi, E., et al., *Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension*. Current Hypertension Reports, 2015. **17**(11): p. 85.
58. Tousoulis, D., G. Davies, and T. Crake, *Acetylcholine and endothelial function*. Circulation, 1998. **98**(15): p. 1587a-1590.
59. Gimbrone, M.A. and G. García-Cardeña, *Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis*. Circulation Research, 2016. **118**(4): p. 620.
60. Hak, A.E., et al., *Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study*. Ann Intern Med, 2000. **132**(4): p. 270-8.
61. Ling, Y., et al., *Thyroid Function, Prevalent Coronary Heart Disease, and Severity of Coronary Atherosclerosis in Patients Undergoing Coronary Angiography*. International Journal of Endocrinology, 2015. **2015**: p. 9.
62. Burggraaf, J., et al., *Endothelial function in patients with hyperthyroidism before and after treatment with propranolol and thiamazol*. Thyroid, 2001. **11**(2): p. 153-60.
63. Sarrazin, S., et al., *Characterization and binding activity of the chondroitin/dermatan sulfate chain from Endocan, a soluble endothelial proteoglycan*. Glycobiology, 2010. **20**(11): p. 1380-1388.
64. Lassalle, P., et al., *ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines*. J Biol Chem, 1996. **271**(34): p. 20458-64.
65. Lassalle, P., et al., *ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines*. Journal of Biological Chemistry, 1996. **271**(34): p. 20458-20464.
66. Kali, A. and K.S.R. Shetty, *Endocan: A novel circulating proteoglycan*. Indian Journal of Pharmacology, 2014. **46**(6): p. 579-583.

67. Aitkenhead, M., et al., *Identification of endothelial cell genes expressed in an in vitro model of angiogenesis: induction of ESM-1, (beta)ig-h3, and NrCAM*. Microvasc Res, 2002. **63**(2): p. 159-71.
68. Roudnický, F., et al., *Endocan is upregulated on tumor vessels in invasive bladder cancer where it mediates VEGF-A-induced angiogenesis*. Cancer Res, 2013. **73**(3): p. 1097-106.
69. Bechar, D., et al., *Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1*. J Immunol, 2001. **167**(6): p. 3099-106.
70. Zhang, S.M., et al., *Expression and distribution of endocan in human tissues*. Biotech Histochem, 2012. **87**(3): p. 172-8.
71. Leroy, X., et al., *Vascular endocan (ESM-1) is markedly overexpressed in clear cell renal cell carcinoma*. Histopathology, 2010. **56**(2): p. 180-7.
72. del Toro, R., et al., *Identification and functional analysis of endothelial tip cell-enriched genes*. Blood, 2010. **116**(19): p. 4025-33.
73. Maura, C.A., et al., *Endocan expression and localization in human glioblastomas*. J Neuropathol Exp Neurol, 2009. **68**(6): p. 633-41.
74. Yilmaz, M.I., et al., *Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease*. Kidney international, 2014. **86**(6): p. 1213-1220.
75. Arman, Y., et al., *Effect of glycemic regulation on endocan levels in patients with diabetes: a preliminary study*. Angiology, 2016. **67**(3): p. 239-244.
76. Gungor, A., et al., *Levels of endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) in overt hypothyroidism*. Endocr Res, 2016. **41**(4): p. 275-280.
77. Arpacı, D., et al., *Endocan, TGF-beta, and ADMA as Risk Factors for Endothelial Dysfunction and Possible Vascular Disease in Patients with Subclinical Hypothyroidism*. Ann Clin Lab Sci, 2016. **46**(6): p. 601-607.
78. Marumo, T., V.B. Schini-Kerth, and R. Busse, *Vascular endothelial growth factor activates nuclear factor-kappaB and induces monocyte chemoattractant protein-1 in bovine retinal endothelial cells*. Diabetes, 1999. **48**(5): p. 1131-7.
79. Ferrara, N., H.P. Gerber, and J. LeCouter, *The biology of VEGF and its receptors*. Nat Med, 2003. **9**(6): p. 669-76.
80. Shibuya, M., *Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis*. Cell Struct Funct, 2001. **26**(1): p. 25-35.
81. Ferrara, N., *Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress*. Endocr Rev, 2004. **25**(4): p. 581-611.
82. Gresset, A., J. Sondek, and T.K. Harden, *The phospholipase C isozymes and their regulation*. Subcell Biochem, 2012. **58**: p. 61-94.
83. Ozturk, M.A., et al., *Vascular endothelial growth factor and carotid intima-media thickness in patients with Behcet's disease*. Clin Rheumatol, 2008. **27**(8): p. 961-6.
84. Turner, H.E., et al., *Angiogenesis in endocrine tumors*. Endocr Rev, 2003. **24**(5): p. 600-32.

85. Capp, C., et al., *Increased expression of vascular endothelial growth factor and its receptors, VEGFR-1 and VEGFR-2, in medullary thyroid carcinoma*. *Thyroid*, 2010. **20**(8): p. 863-71.
86. Li, J., L. Teng, and H. Jiang, *Relationship between preoperative serum TSH levels and expression of VEGF in papillary thyroid carcinoma*. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2014. **10**(2): p. 149-52.
87. Nakagawa, T., et al., *Uncoupling of VEGF with endothelial NO as a potential mechanism for abnormal angiogenesis in the diabetic nephropathy*. *J Diabetes Res*, 2013. **2013**: p. 184539.
88. Nowak, M., et al., *Serum concentration of VEGF and PDGF-AA in patients with active thyroid orbitopathy before and after immunosuppressive therapy*. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2014. **122**(10): p. 582-586.
89. Nagura, S., et al., *Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor-1 (Flt-1) in Graves disease possibly correlated with increased vascular density*. *Hum Pathol*, 2001. **32**(1): p. 10-7.
90. Wang, J.F., et al., *Presence and possible role of vascular endothelial growth factor in thyroid cell growth and function*. *J Endocrinol*, 1998. **157**(1): p. 5-12.
91. Mannavola, D., et al., *A novel tyrosine-kinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(9): p. 3531-4.
92. Lusis, A.J., *Atherosclerosis*. *Nature*, 2000. **407**(6801): p. 233-41.
93. Falk, E., *Pathogenesis of atherosclerosis*. *J Am Coll Cardiol*, 2006. **47**(8 Suppl): p. C7-12.
94. Tousoulis, D., et al., *Pathophysiology of atherosclerosis: the role of inflammation*. *Curr Pharm Des*, 2011. **17**(37): p. 4089-110.
95. Pignoli, P., et al., *Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging*. *Circulation*, 1986. **74**(6): p. 1399-406.
96. Kuller, L., et al., *Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study*. *Am J Epidemiol*, 1994. **139**(12): p. 1164-79.
97. Barth, J.D., *An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness*. *Am J Cardiol*, 2002. **89**(4a): p. 32B-38B; discussion 38B-39B.
98. Homma, S., et al., *Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians*. *Stroke*, 2001. **32**(4): p. 830-5.
99. O'Leary, D.H., et al., *Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults*. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group*. *N Engl J Med*, 1999. **340**(1): p. 14-22.
100. Poredos, P., *Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis*. *Vasc Med*, 2004. **9**(1): p. 46-54.

101. Casella, I.B., et al., *A Practical Protocol to Measure Common Carotid Artery Intima-media Thickness*. Clinics, 2008. **63**(4): p. 515-520.
102. Dogan, S., et al., *Ultrasound protocols to measure carotid intima-media thickness in trials; comparison of reproducibility, rate of progression, and effect of intervention in subjects with familial hypercholesterolemia and subjects with mixed dyslipidemia*. Ann Med, 2010. **42**(6): p. 447-64.
103. Balta, S., et al., *Endocan--a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study*. Angiology, 2014. **65**(9): p. 773-7.
104. Wang, X.S., et al., *Serum endocan levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with hypertension*. Genet Test Mol Biomarkers, 2015. **19**(3): p. 124-7.
105. Xiong, C., et al., *Elevated Human Endothelial Cell-Specific Molecule-1 Level and Its Association With Coronary Artery Disease in Patients With Hypertension*. J Investig Med, 2015. **63**(7): p. 867-70.
106. Afsar, B., et al., *Endocan: a new molecule playing a role in the development of hypertension and chronic kidney disease?* J Clin Hypertens (Greenwich), 2014. **16**(12): p. 914-6.
107. Hentschke, M.R., et al., *Endocan-1 concentrations in maternal and fetal plasma and placenta in pre-eclampsia in the third trimester of pregnancy*. Cytokine, 2015. **74**(1): p. 152-6.
108. Adekola, H., et al., *Endocan, a putative endothelial cell marker, is elevated in preeclampsia, decreased in acute pyelonephritis, and unchanged in other obstetrical syndromes*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015. **28**(14): p. 1621-32.
109. Mikkelsen, M.E., et al., *Lower serum endocan levels are associated with the development of acute lung injury after major trauma*. J Crit Care, 2012. **27**(5): p. 522.e11-7.
110. Yilmaz, M.I., et al., *Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease*. Kidney Int, 2014. **86**(6): p. 1213-20.
111. Tok, D., et al., *Serum endocan levels in patients with chronic liver disease*. International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2014. **7**(7): p. 1802-1807.
112. Cappola, A.R. and P.W. Ladenson, *Hypothyroidism and Atherosclerosis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. **88**(6): p. 2438-2444.
113. Christ-Crain, M., et al., *Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial*. Atherosclerosis, 2003. **166**(2): p. 379-86.
114. Canaris, G.J., et al., *The Colorado thyroid disease prevalence study*. Arch Intern Med, 2000. **160**(4): p. 526-34.
115. Tamer, I., et al., *The evaluation of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with subclinical hyperthyroidism*. Endocr J, 2005. **52**(4): p. 421-5.

116. İşgüven, P., Y. Gündüz, and M. Kılıç, *Effects of Thyroid Autoimmunity on Early Atherosclerosis in Euthyroid Girls with Hashimoto's Thyroiditis*. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology, 2016. **8**(2): p. 150-156.
117. Popławska-Kita, A., et al., *The Changes in the Endothelial Function and Haemostatic and Inflammatory Parameters in Subclinical and Overt Hyperthyroidism*. International Journal of Endocrinology, 2013. **2013**: p. 981638.
118. Yazici, D., et al., *Effects of restoration of the euthyroid state on epicardial adipose tissue and carotid intima media thickness in subclinical hypothyroid patients*. Endocrine, 2015. **48**(3): p. 909-15.
119. Gao, N., et al., *Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis*. Atherosclerosis, 2013. **227**(1): p. 18-25.
120. Ciccone, M.M., et al., *Increased carotid IMT in overweight and obese women affected by Hashimoto's thyroiditis: an adiposity and autoimmune linkage?* BMC Cardiovascular Disorders, 2010. **10**(1): p. 22.
121. McLeod, D.S., *Autoimmune thyroid disease: a novel risk factor for atherosclerosis?* Endocrine, 2013. **44**(1): p. 8-10.
122. Anderson, T.J., et al., *Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis*. Am J Cardiol, 1995. **75**(6): p. 71b-74b.
123. Nambi, V., *Carotid intima media thickness*. J Am Soc Echocardiogr, 2011. **24**(8): p. A25.
124. Lundberg, C., et al., *The relationship between carotid intima-media thickness and global atherosclerosis*. Clin Physiol Funct Imaging, 2014. **34**(6): p. 457-62.
125. Lv, Y., et al., *The Association Between Endocan Levels and Subclinical Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*. Am J Med Sci, 2017. **353**(5): p. 433-438.
126. Eroglu, S., et al., *Association between serum gamma-glutamyltransferase activity and carotid intima-media thickness*. Angiology, 2011. **62**(2): p. 107-10.
127. Yagmur, J., et al., *Elevated serum gamma-glutamyl transferase activity in patients with cardiac syndrome X and its relationship with carotid intima media thickness*. Acta Cardiol, 2010. **65**(5): p. 515-9.
128. Lee, Y.H., et al., *Lack of association between serum gamma-glutamyltransferase and carotid atherosclerosis: the Namwon Study*. Atherosclerosis, 2014. **237**(1): p. 268-72.
129. Nuti, M., et al., *Lack of a relationship between circulating gamma-glutamyltransferase levels and carotid intima media thickness in hypertensive and diabetic patients*. Vasc Health Risk Manag, 2012. **8**: p. 275-81.
130. Yoon, H.E., et al., *Serum gamma-glutamyltransferase is not associated with subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes*. Cardiovasc Diabetol, 2016. **15**(1): p. 108.
131. Iitaka, M., et al., *Increased serum vascular endothelial growth factor levels and intrathyroidal vascular area in patients with Graves' disease*

- and Hashimoto's thyroiditis*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(11): p. 3908-12.
132. Zhao, X., G. Wang, and J. You, [*Measurement and correlation analysis of plasma VEGF level in the patients of hyperthyroidism*]. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi, 2013. **30**(2): p. 365-7.
 133. Kolomecki, K., et al., [*The influence of thyroidectomy of serum VEGF levels in patients with Graves disease*]. Wiad Lek, 2001. **54**(9-10): p. 504-7.



7. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı :

SAMİ AKSAN

Doğum Yeri ve Tarihi:

07.11.1987 / MERSİN

Eğitimi:

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ (2005-2012)

TARSUS CENGİZ TOPEL LİSESİ (1999-2004)

Yabancı Dili:

İNGİLİZCE

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar :

TÜRKİYE İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK DERNEĞİ

TÜRK DAHİLİ VE CERRAHİ BİLİMLER YOĞUN BAKIM DERNEĞİ

Bilimsel Etkinlikleri:

1-RENAL SENDROMLA SEYREDEN HEMORAJİK ATEŞ OLGUSU

Sami Aksan¹, Berfu Korucu², Özant Helvacı², Turgay Arınsoy²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji A.D.

2- MEZOTELYOMA ZEMİNİNDE GELİŞEN STAFİLOKOK
ENFEKSİYONUNA İKİNCİL GLOMERULONEFRİT OLGUSU

Sami Aksan¹, Özant Helvacı², Yasemin Tekbudak Erten²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji A.D.

3- ADHERENCE TO A GLUTEN-FREE DIET AND FREQUENCY OF
INADVERTENT CONSUMPTION OF GLUTEN-CONTAINING
FOODS IN ADULT PATIENTS WITH CELIAC DISEASE IN
ANKARA, TURKEY

Ayşegül Aksan^{a,b}, Sami Aksan^c, Jürgen Stein^{b,d}, Seyit Mehmet Mercanlıgil^e

^aHacettepe University, Faculty of Health Sciences, Ankara, Turkey;

*^bInterdisciplinary Crohn Colitis Centre Rhein-Main, Frankfurt/Main,
Germany;*

*^cGazi University, Faculty of Medicine, Internal Medicine Department,
Ankara, Turkey,*

*^dDGD Clinics Sachsenhausen, Gastroenterology and Clinical Nutrition,
Frankfurt/Main, Germany,*

^eNear East University, Health Science Faculty, Licosia, Cyprus.

4- FIRST RESULTS FROM THE CELIAC DISEASE HEALTH-RELATED
QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE IN TURKEY: POTENTIAL

IMPACT OF NUTRITION STATUS ON HEALTH-RELATED
QUALITY OF LIFE IN ADULT PATIENTS WITH CELIAC DISEASE

Ayşegül Aksan^{a,b}, Sami Aksan^c, Jürgen Stein,^{b,d} Winfried Hauser^e

^aHacettepe University, Faculty of Health Sciences, Ankara, Turkey;

*^bInterdisciplinary Crohn Colitis Centre Rhein-Main, Frankfurt/Main,
Germany;*

*^cGazi University, Faculty of Medicine, Internal Medicine Department,
Ankara, Turkey,*

*^dDGD Clinics Sachsenhausen, Gastroenterology and Clinical Nutrition,
Frankfurt/Main, Germany,*

^eKlinikum Saarbrücken Klinik für Innere Medizin, Saarbrücken, Germany