



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI A.B.D

**FONKSİYONE VE NONFONKSİYONE HIPOFİZ ADENOMU OLAN
HASTALARDA OTOİMMÜN TİROİD HASTALIĞI SIKLIĞI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN

Dr. Fazıl Ahmet GÖRGEL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ayten OĞUZ

Kahramanmaraş 2018

TEŞEKKÜR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitimim süresince; baba şevkati, engin tecrübesi, sınırsız sevgi, hoşgörü ve adalet anlayışıyla; ben de dahil tüm asistan arkadaşlarımda büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Bülent Kantarçeken'e,

Asistanlık eğitimim boyunca, sabrı, pozitifliği ve güler yüzüyle, tez sürecimde hep destek ve yardımlarını gördüğüm saygıdeğer hocam sayın Doç. Dr. Ayten Oğuz'a

Dahiliye eğitimim boyunca beni destekleyen ve eğitimime katkıda bulunan, hoşgörüsünü ve samimiyetini eksik etmeyen, her zaman asistanlarının yanında duran endokrinolojiyi öğreten, sevgili hocam sayın Prof. Dr. Kamile Gül'e,

Eğitimimde katkıları olan sayın hocalarım; Doç. Dr. Dilek Tüzün'e, Doç. Dr. Orçun Altunören'e, Doç. Dr. Gözde Yıldırım Çetin'e, Doç. Dr. Özkan Güngör'e, Yrd. Doç. Dr. Kadir Gişi'ye, Yrd. Doç. Dr. Murat İspiroğlu'na ve Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul Erken'e,

Rotasyon sürecimde, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Kardiyoloji, Göğüs Hastalıkları ve Enfeksiyon hastalıkları öğretim üyesi hocalarıma,

Asistanlık dönemim boyunca aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz, polikliniğimiz ve yoğun bakım hemşire, sekreter ve personeline teşekkür ederim.

Sadece bu dönemde değil tüm hayatım boyunca, sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen; çok değerli aileme sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fazıl Ahmet GÖRGEL

FONKSİYONE VE NONFONKSİYONE HİPOFİZ ADENOMU OLAN

HASTALARDA OTOİMMÜN TİROİD HASTALIĞI SIKLIĞI

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Fazıl Ahmet GÖRGEL

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜİMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Mart-2018

ÖZET

Amaç: Otoimmün tiroid hastalığı (OTH) en yaygın görülen organ spesifik otoimmün bozukluktur ve nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Biz bu çalışmada, hipofiz adenomu olanlarda hormon aktivitesi ile tiroid otoimmünitesi ve nodüler guatr (NG) sıklığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 134 hipofiz adenomlu (HA) hasta (yaş, 40,57±13,76) ve kontrol grubu olarak HA olmayan, benzer yaş ve VKİ'ye sahip 163 hasta (yaş, 38,53±11,68) alındı. Çalışmaya alınan bütün hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek sosyo-demografik özellikleri, biyokimyasal parametreleri, tiroid fonksiyon testleri, tiroid peroksidaz antikor (anti-TPO) ve tiroglobulin antikor (anti-TG) seviyeleri, tiroid ultrasonografi bulguları kaydedildi. Ayrıca HA hastalarının hipofiz manyetik rezonans görüntüleme sonuçları ve fonksiyonel değerlendirmesi için kortizol, prolaktin, büyüme hormonu ve IGF-1'i de içeren ön hipofiz hormon paneli dosyalardan retrospektif inceleme sonucunda elde edildi.

Bulgular: HA grubunda NG ve tiroid otoantikor pozitifliği (sırasıyla, %40,3 ve %17,2) kontrol grubuna (sırasıyla, %21,6 ve %9,2) göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,05$). OTH ise, HA grubunda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla, %10,4 ve %6,1) ($p=0,175$). Fonksiyone ve NFHA grubu karşılaştırıldığında, FHA grubunda tiroid otoantikor pozitifliği ve NG (sırasıyla, %22,4 ve %51,8) NFHA grubuna (sırasıyla %8,2 ve %20,4) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$). OTH ise, FHA grubunda NFHA'ya göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak

anlamli değildi (sirasıyla, %11,8 ve 8,2) (p=0,512). Prolaktinoma ve akromegali grubu karşılaştırıldığında ise, tiroid otoantikör oranları benzer saptanırken (sirasıyla %22,7 ve %25), NG oranı akromegali grubunda prolaktinoma grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (sirasıyla, %62,5 ve %47,0) (p=0,042). Ayrıca OTH sıklığında da akromegali grubunda prolaktinoma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (sirasıyla, %18,8 ve %10,6) (p=0,032).

Sonuç olarak, çalışmamızda FHA (prolaktinoma ve somatotropinoma) ile tiroid otoimmünitesi ve guatr gelişimi arasında ilişki olduğu gösterildi. Bu nedenle biz prolaktinoma ve akromegali hastalarının OTH ve guatr açasından daha fazla risk altında olduğunu ve bu hastaların klinik takipleri sırasında bu durumun göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: fonksiyone hipofiz adenomu, otoimmün tiroid hastalığı, prolaktinoma, akromegali

Sayfa Adedi: 61

Danışman: Doç.Dr.Ayten OĞUZ

**AUTOIMMUNE THYROID DISEASE FREQUENCY IN PATIENTS WITH
FUNCTIONAL AND NONFUNCTIONAL PITUITARY ADENOMA**

(Medical Speciality Thesis)

Dr. Fazıl Ahmet GÖRGEL

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

March -2018

ABSTRACT

Aim: Autoimmune thyroid disease (ATD) is the most common organ-specific autoimmune disorder and the etiology is not known precisely. In this study, we aimed to evaluate the relationship between hormone activity, thyroid autoimmunity and the frequency of nodular goiter (NG) in patients with pituitary adenomas.

Material and Methods: We enrolled 134 patients with pituitary adenoma (PA) (age, 40.57 ± 13.76) and 163 control without pituitary adenoma (age, 38.53 ± 11.68) matched with age and body mass index. The data of all participants were examined retrospectively and their socio-demographic characteristics, biochemical parameters, thyroid function tests, thyroid peroxidase antibody (anti-TPO) and thyroglobulin antibody (anti-TG) levels, thyroid ultrasonography findings were recorded. Pituitary magnetic resonance imaging results and all anterior hypophysis hormone results that include cortisol, prolactine, growth hormone and IGF-1 were collected for functional assessment of hypophysis in all PA patients.

Results: Nodular goiter and thyroid autoantibody positivity (49.1% and 17.2%, respectively) were significantly higher in the PA group than the control group (21.6% and 9.2%, respectively) ($p < 0.05$). Autoimmune thyroid disease was higher in the PA group but not statistically significant (10.4% and 6.1%, respectively) ($p = 0.175$). When we compared the functional pituitary adenoma (FPA) and the nonfunctioning pituitary adenoma (NFPA) group, thyroid autoantibody positivity and NG were statistically significant higher in the FPA group (22.4% and 51.8%, respectively) than NFPA group (8.2% and 20.4%, respectively) ($p < 0.05$). Although ATD was higher in the FPA group than NFPA, there was not statistically significant (11.8% and 8.2%, respectively) ($p = 0.512$). Frequency of thyroid antibodies was found similar

(22.7% and 25%, respectively) between prolactinoma and acromegaly patients and NG ratio was significantly higher in the acromegaly group than prolactinoma group (62.5% and 47.0%, respectively) ($p=0.042$). Furthermore, in terms of ATD frequency, a statistically significant increase was observed in the acromegaly group compared with prolactinoma group (10.6% and 18.8%, respectively) ($p = 0.032$).

Conclusion: Our study showed that FPA (prolactinoma and somatotropinoma) is associated with thyroid autoimmunity and goiter development. Therefore, we think that prolactinoma and acromegaly patients are at increased risk for ATD and goiter development and this condition should be taken into consideration during clinical follow-up.

Key words: functional pituitary adenoma, autoimmune thyroid disease, prolactinoma, acromegaly

Page Number: 61

Advisor: Doç.Dr.Ayten OĞUZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	X
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1-HİPOFİZ	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Hipofiz bezi anatomisi	3
2.1.2.1. Adenohipofiz gelişimi	3
2.1.2.2. Nörohipofiz gelişimi	3
2.1.3. Fizyoloji	4
2.1.3.1. Ön hipofizden salgılanan hormonlar	4
2.1.4. Hipofiz adenomu epidemiyolojisi	5
2.1.5. Hipofiz Adenomlarının Sınıflandırılması.....	6
2.1.5.1. Klinik sınıflandırma	6
2.1.5.2. Patolojik Sınıflandırma	6
2.1.5.3. Radyolojik Sınıflandırma	7
2.1.5.1.1. Nonfonksiyone hipofiz adenomu	7
2.1.5.1.1.1. Tanı.....	7
2.1.5.1.1.1.1. Görüntüleme.....	8
2.1.5.1.1.1.2. Tedavi.....	8
2.1.5.1.2. Fonksiyone hipofiz adenomları	8
2.1.5.1.2.1. Prolaktinoma	8
2.1.5.1.2.1.1. Klinik.....	9
2.1.5.1.2.1.2. Tanı.....	9
2.1.5.1.2.2. Akromegali (Somatotropinoma)	9
2.1.5.1.2.2.1. Klinik.....	10
2.1.5.1.2.2.2. Tanı.....	10
2.1.5.1.2.3. Cushing hastalığı	10
2.1.5.1.2.3.1. Klinik.....	11
2.1.5.1.2.3.2. Tanı.....	11
2.1.5.1.2.4. TSH salgılayan hipofiz adenomu (Tirotropinoma)	12
2.1.5.1.2.4.1. Klinik.....	12
2.1.5.1.2.4.2. Tanı.....	13
2.1.5.1.2.5. Gonadotropinoma.....	13
2.1.5.1.2.5.1. Klinik.....	13
2.1.5.1.2.5.2. Tanı.....	14
2.2-TİROİD	14
2.2.1. Tiroid Hormonlarının Fizyolojisi	14
2.2.2. Tiroid fonksiyon testleri ve değerlendirilmesi	15

2.2.2.1. Tirotropin (TSH)	15
2.2.2.2. Serbest Tiroksin (sT4) ve Serbest Triiodotironin (sT3) Ölçümü	16
2.2.2.3. Tiroid Otoantikorları	16
2.2.2.3.1. Tiroglobulin ve tiroid peroksidaz antikorları	16
2.2.2.3.2. Tiroglobulin ve tiroid peroksidaz antikorlarının patojenik rolü.....	17
2.2.2.3.3. Normal popülasyonda tiroid otoantikorları	17
2.3.3. Subklinik hipotirodi.....	17
2.2.4. Hipotiroidi	18
2.2.4.1. Klinik Tanı	18
2.2.4.2. Tedavi.....	19
2.2.5. Subklinik hipertirodi	19
2.2.5.1. Klinik.....	19
2.2.6. Tirotoksikoz/Hipertirodi.....	20
2.2.7. Otoimmün Tiroid Hastalıkları	20
2.2.7.1. Hashimoto Tiroiditi	21
2.2.7.2. Graves Hastalığı	22
2.2.8. Tiroid otoimmünitesinin gelişimi.....	22
2.3. HİPOFİZ VE TİROİD OTOİMMÜNİTE İLİŞKİSİ.....	23
2.3.1. Hiperprolaktinemi ve tiroid otoimmünitesi.....	23
2.3.2. Akromegali ve tiroid otoimmünitesi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Çalışma dizaynı ve hastalar:.....	26
3.2. Çalışmaya Kabul ve Dışlama Kriterleri:	26
3.3. Laboratuvar Analiz.....	27
3.4. Radyolojik İnceleme	28
3.4.1. Tiroid ultrasonografi:	28
3.4.2. Hipofiz manyetik rezonans görüntüleme:	28
3.5. İstatistiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR	29
4.1. Demografik, klinik ve radyolojik veriler:.....	29
4.2. Hipofiz adenomu ve kontrol grubunun tiroid ultrasonografik değişiklikleri, fonksiyon testleri, otoantikor ve OTH sıklığının karşılaştırılması:.....	29
4.3. Fonksiyone ve nonfonksiyone hipofiz adenomlu hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri:	31
4.4. Hipofiz adenomu olan hastaların fonksiyona göre alt grup analizi, tiroid fonksiyonları, otoimmünite ve görüntüleme açısından dağılımı:	32
4.5. Fonksiyone ve NFHA grubunun OTH, tiroid otoantikorları, ultrasonografi bulguları ve tiroid fonksiyonları açısından karşılaştırılması:	33
4.6. Fonksiyone hipofiz adenomu alt gruplarının NFHA grubu ile tiroid fonksiyonları, otoantikor, OTH ve USG verileri açısından karşılaştırılması:	34
4.7. Korelasyon analizi:.....	35
5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR	37
6. KAYNAKLAR.....	40

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH :	Adrenokortikotropin
ALT :	Alanin aminotransferaz
Anti-dsDNA :	Anti-çift sarmal DNA
APG:	Açlık plazma glukozu
Anti-TG:	Anti tiroglobulin antikor
Anti-TPO:	Anti tiroid peroksidaz antikor
BH :	Büyüme hormonu
BMI:	Body mass index
BT :	Bilgisayarlı tomografiye
CRH:	Kortikotropin serbestleştirici hormon
DM:	Diyabetes mellitus
DST :	Deksametazon supresyon testinde
E2:	Östradiol
FHA	Fonksiyone hipofiz adenom
FSH:	Folikül stimüle edici hormon
GHRH :	Büyüme hormonu serbestletici hormon
GnRH:	Gonadotropin serbestletirici hormon
HA:	Hipofiz adenomlu
HB:	Hemoglobin(HB)
HCT:	Hematokrit
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HT:	Hashimoto tiroiditi
IGF-1:	İnsulin benzeri büyüme faktörü-1
KRE:	Kreatinin
KSÜ:	Kahramanmaraş sütçü imam üniversitesi
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
LH:	Luteinize edici hormon

MEN :	Multipl Endokrin Neoplazi
MPV:	Ortalama trombosit hacmi
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
NFHA:	Nonfonksiyone hipofiz adenom
NG :	Nodüler guatr
NK:	Doğal öldürücü (natural killer)
OIH:	Otoimmün hastalık
OTH:	Otoimmün tiroid hastalığı
OTN:	Otonom toksik nodül
PLT:	Trombosit
SLE :	Sistemik lupus eritamatozus
sT3 :	Serbest triiodotironin
sT4 :	Serbest tiroksin
T3 :	Triiodotironin
T4 :	Tiroksin
TBG :	Tiroksin bağlayıcı globulin
TEMD:	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG:	Trigliserit
TMNG:	Toksik multinodüler guatr
TRAb :	TSH reseptör antikor
TRH :	Tirotropin serbestleştirici hormon
TSH :	Tiroid stimüle edici hormon
TUSG:	Tiroid ultrasonografisi
VKİ:	Vücut kitle indeksi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hipofiz adenomu ve kontrol grubunun demografik verilerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 2. Hipofiz adenomu grubu ve kontrol grubunun tiroid USG, tiroid fonksiyonu, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikör seviyeleri ve OTH sıklığının karşılaştırılması.....	30
Tablo 3. Hipofiz adenomlu hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri.....	31
Tablo 4. Hipofiz adenomu olan hastaların fonksiyona göre dağılımı ve tiroid fonksiyonları, otoantikör, ultrasonografi bulgu oranları.....	33
Tablo 5. Fonksiyone ve nonfonksiyone hipofiz adenomu grubunun tiroid fonksiyonları, otoantikör ve USG verilerinin karşılaştırılması.....	34
Tablo 6. Akromegali ile prolaktinomali hastaların ve bu hastalarla NFHA olanların tiroid otoimmünitesi, ultrasonografik özellikleri ve tiroid fonksiyonları açısından karşılaştırılması.....	35
Tablo 7. Hipofiz adenomu olan hastaların demografik veriler ve hormon parametreleri ile tiroid otoantikörleri arasındaki ilişki.....	36

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Genetik, hormonal, enfeksiyöz, anatomik değişiklikler, inflamasyon, travma veya iskemiye bağlı doku hasarı bağışıklık sistemi cevabını değiştirebilir ve otoimmün hastalıklara neden olabilir (1). Bu nedenle bu hastalıkların prevalansı farklı hasta gruplarında değişebilmektedir. Literatürde hipofiz adenomu olan hastalarda hormon aktivitesi, tiroid otoimmunitesi ve guatr sıklığı değerlendirilmiş ancak çelişkili veriler bildirilmiştir (1-3). Özellikle prolaktinomalı hastalarda tiroid otoimmünite ve guatr sıklığının arttığını gösteren veriler daha fazla bulunmaktadır (3-5).

Prolaktin pleiotropik bir hormondur. Çok çeşitli endokrin etkilere ek olarak, immünoestimulan etkiler gösterir (6,7). Prolaktin hematopoetik sitokin ailesinin bir üyesidir ve T lenfosit, B lenfosit, makrofajlarda bulunan prolaktin reseptörüne bağlanarak proinflamatuvar etki gösterir ve antikor oluşumuna neden olabilir (7). Ayrıca prolaktinin immatür B lenfositler üzerine antiapoptotik etki göstermesi ve otoantikor üretimini artırması yoluyla otoimmün hastalıklara neden olabileceği ileri sürülmüştür (8). Bunun dışında prolaktinin, meme, hepatosit ve tirosit gibi dokular üzerinde mitojenik etkiler ürettiği ve tirositlerin farklılaşması ve büyümesinin düzenlenmesinde önemli bir rolü olduğu bulunmuştur (9). Bu nedenle, prolaktin ile çok sayıda sistemik ve organ spesifik otoimmün hastalıkları birbirine bağlayan kanıtlar bulunmuş ve birçok çalışmada prolaktinin otoimmün hastalıkların gelişiminde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (10). Prolaktinomalılarda da birkaç çalışmada otoimmün tiroid hastalığı (OTH) oranı yüksek saptanmıştır (4,5,11).

Büyüme hormonu da timus epitel proliferasyonu üzerinde stimülatör etki gösterir ve T hücre diferansiyasyonu ve maturasyonu için gerekli sitokinlerin üretiminde rol alır (12-14). Hipotalamik-pitüiter-tiroid aks bozuklukları akromegalili hastalarda yaygındır ve çoğunluğunda tiroid büyümesi mevcuttur. Akromegalik hastalarda TSH- insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) etkileşimi tiroid hücre büyümesinde sinerjistik etki göstermektedir (15). Ancak akromegalide tiroid otoimmünitesi ile ilgili veriler sınırlı sayıda ve tartışmalıdır. Akromegali hastalarında yapılan bir çalışmada OTH sıklığı (%25) normal popülasyona (%10) göre yüksek saptanırken (1), başka bir çalışmada ise OTH sıklığı (%4,6) daha düşük saptanmıştır (2).

Nonfonksiyone hipofiz adenomlu (NFHA) hastalarda da artmış tiroid otoimmünesi ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Bu durumun hastalardaki geçici, aralıklı veya kronik hafif hiperprolaktinemi sonucunda geliştiği ileri sürülmüştür (4).

Literatürde fonksiyone hipofiz adenomu (FHA) ve NFHA olan hastaları tiroid otoimmünesi açısından karşılaştıran geniş kapsamlı yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle biz bu çalışmada FHA ve NFHA'lı hastalarda tiroid otoimmünesi ve guatr sıklığını hipofiz adenomu olmayan kontrollerle karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık.



2-GENEL BİLGİLER

2.1-HİPOFİZ

2.1.1. Tarihçe

Hipofizle ilgili ilk tanımlama Galen'e aittir. Galen hipofizin burun ile beyin arasındaki phlegma (mukus) yolları üzerindeki yapı olduğunu ayrıca phlegma salgıladığını öne sürmüştür. Bu tarif yaklaşık M.S. 150 yıllarına aittir. İlginç olarak bu kavram 18. Yüzyıl'a kadar değişmeden gelmiştir. De Haen 18. Yüzyıl başlarında ilk defa hipofiz tümörü olan hastadan amenore tariflemiştir. Saucerotte 1772 yılında akromegaliden bahsetmiş, Rathke ise 1838 yılında embriyolojisinden bahsetmiştir (16). Hipofiz hormonları 20. yüzyılın başlarında Pierre Marie ve Cushing'in öncü çalışmalarıyla izole edilmiştir (17).

2.1.2. Hipofiz bezi anatomisi

Erişkinde hipofiz bezi 1,2-1,5 cm çapında, 0,5-0,6 gr ağırlığında bir yapıdır. Sella tursika içerisinde, üzerini duranın uzantısı diaphragma sellae örter. 2 bölüme ayrılır: ön bölüm ya da adenohipofiz ve arka bölüm ya da nörohipofiz. Ön bölüm kendi içinde 3 altgruba ayrılır. Bunlar: Pars distalis, pars tuberalis ile pars intermedia'dır. Arka bölüm ise kendi içinde 3 altgruba ayrılır. Bunlar: Pars nervosa, median eminans ile infundibular stalktır (18).

2.1.2.1. Adenohipofiz gelişimi

Embriyolojik olarak hipofiz bezi nöral ektodermi ile ağız ektoderm olmak üzere 2 ayrı bölümden gelişir. Adenohipofiz, stomodeumun tavanındaki ektodermal divertikülden (Rathke kese) ve membrana bucco-pharyngica'nın önünden gelişir, nörohipofizde diensefalonun tabanından oluşan processus infundibularisten gelişir. Hipofiz bezinin son şeklini 3. ve 4. aylarda alır (19-21).

2.1.2.2. Nörohipofiz gelişimi

Nörohipofiz bezinin gelişimi biraz geç başlar. Rathke kesesinden sonra diensefalon hizasına yerleşir. Bundan sonra mezenkim, Rathke kesesi ve diensefalon arasına uzanmaya başlar. Bu dönemde nörohipofiz taslağının diensefalon tabanında belirmeye başlar. Yakın bir zamanda sonra nörohipofiz taslağından aşağıya doğru bir çıkıntı ortaya çıkar, buna Recessus

infundibuli denir. Kabarıklık gittikçe belirginleşir ve daha sonra processus infundibuli meydana gelir, bu yapı Rathke kese duvarının önü boyunca görülür. Rathke kesesi stomodeum'dan çıktıktan sonraki tepe kısmında oluşan çukura processus infundibularis oturur ve hacmini artırarak posterior yani sinirsel lobu meydana getirir (19-21).

2.1.3. Fizyoloji

İnsan vücudunun metabolik ve endokrinolojik fonksiyonları iki büyük sistem tarafından düzenlenir. Merkezi sinir sistemi hipotalamo hipofizer aksı yoluyla hormonların üretimini ve salgılanan hormonlar dolayısı ile de vücudun hormonal dengesini düzenler. Hipotalamus, vücudun biyolojik dengesinin devamını sağlamak ve düzenlemek için farklı organların oluşturdukları fizyolojik yanıtların koordinasyonundan sorumlu beyin bölgesidir. Vücudun endokrin ve vejetatif fonksiyonların çoğunu ve beraberinde birçok duygusal davranışı düzenler. Hipotalamus, endokrinolojik fonksiyonlarını esas olarak hipofiz bezi üzerinden salgıladığı hormonal ve sinirsel iletiler yoluyla oluşturur (22,23). Hipofiz bezi fizyolojik olarak adenohipofiz ve nörohipofiz olmak üzere 2 ayrı bölüme ayrılır. Buradan salınan hormonların bazıları hedef yapılara doğrudan etkili olurken, diğer kısmı tropik hormonlar olup endokrinolojik organlarda hormon üretimini kontrol eder. Hipofizin salgıladığı 8 tane peptid yapıdaki hormonla biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonların kontrolünü sağlar. Ön hipofiz de 5 farklı hücreden 6 farklı hormon salgılanır. Bu hormonlar bütün vücudun endokrinolojik ve metabolik kontrolünde önemli görevler üstlenir (22,23).

2.1.3.1. Ön hipofizden salgılanan hormonlar

1) Büyüme hormonu (BH-somatotrop hücreler): Ön hipofizde en fazla bulunan hücre tipi (%50) somatotroplar tarafından sentezlenen, doğum sonrası somatik büyüme ve gelişmeyi uyaran, yağsız vücut kitlesinin ve kemik kütlesinin korunmasını sağlayan hormondur. Ayrıca protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasına etkileri vardır (22).

2) Adrenokortikotropin (ACTH-kortikotrop hücreler): Ön hipofizden salgılanan ve adrenal korteksin büyüme ve steroid hormonlarının salgılanmasını düzenleyen bir polipeptittir. En önemli hedef dokusu adrenal kortektir (23).

3) Tiroid stimüle edici hormon (TSH-tirotrop hücreler): İşlevsel adenohipofiz hücrelerinin yaklaşık %5'ini oluşturan tirotrop hücreler tarafından yapılır. Tiroid bezinin büyümesini,

metabolizmasını ve hormon (tiroksin, T4 ve triiyodotironin, T3) salgısını düzenler. Tiroksin de vücuttaki biyokimyasal reaksiyonların çoğunun kontrolünü yapar (23).

4) Prolaktin (laktotrop hücreler): Tanımlanan ve saflaştırılan ilk hipofiz hormonu olan prolaktin, insanlarda asıl olarak meme gelişimini ve süt üretimini, ayrıca üreme işlevini ve bağışıklık sistemini kontrol eden bir proteindir. Adenohipofizin %10-25'ini oluşturan laktotrop hücrelerde yapılır (23).

5) Follikül stimüle edici hormon (FSH), Luteinize edici hormon (LH)-(gonadotrop hücreler): Glikoprotein yapıdaki LH ve FSH, gelişim, büyüme, pubertal olgunlaşma, üreme işlevleri ve her iki cinsiyette gonadlarla seks steroid sentezinin düzenlenmesinden sorumludur. Gonadotropik hormonlar ön hipofizin yaklaşık %15'ini oluşturan gonadotrop hücrelerce sentezlenir (23).

Hipofiz bezinin neredeyse tüm hormon sentez ve salınım fonksiyonu, hipotalamusun hormonal ya da sinirsel kontrolü altındadır. Posterior hipofiz fonksiyonu hipotalamus ile nörohipofiz arasındaki sinir lifleri ile sağlanır. Ancak adenohipofizin fonksiyonları ise hipotalamus serbestleştirici ve/veya inhibe edici hormonlarla sağlanır. Bu hormonlar hipotalamus içinde salgılanarak, median eminesteki akson uçlarında depolanıp hipotalamik-hipofizer portal sistem damarlarıyla adenohipofize gelirler. Hipotalamustan salınan hormonların isimlendirilmesi hipofizden salınan hormonun üretimini uyarması veya inhibe etmelerine göredir. Bunlar içinde gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH), tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) ve kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) sadece uyarıcı olarak görev alırken, BH salınımı hipotalamusun hem uyarıcı hem de inhibe edici kontrolündedir. Büyüme hormonu serbestletici hormon (GHRH) uyarıcı etkide, somatostatin ise baskılayıcı etki gösterir. Prolaktin salınımını primer olarak PIF (Dopamin) ile baskılanır. Hormonlar adenohipofizin hücrelerindeki endoplazmik retikulumda üretilir ve veziküllerinde depolanır daha sonra hücre yüzeyine yaklaşır ve salgılatıcı hormonların uyarısıyla ile perisinüzoidal alana ekzositoz yoluyla salgılanırlar. Bu veziküller interstisyel sıvıdan geçerek sistemik dolaşıma hipofiz venöz sistemi yoluyla geçerler. Hipofizin arka lobunda ise hipotalamustan üretilip gelen hormonlar nörohipofizdeki sinüzoidler yoluyla sistemik dolaşıma geçerler (24-27).

2.1.4. Hipofiz adenomu epidemiyolojisi

Primer beyin tümörlerinin % 10-15'i hipofiz tümörleridir. Hipofiz tümörleri, gliomlar ve meningiomlardan sonra en sık görülen üçüncü primer tümörlerdir (28). Hipofizin malign dönüşümü sık bir olay olarak kabul edilebilir. Ancak bunların birçoğu klinik anlamlı olmayabilir. Otopsi serilerinde saptanan hipofiz adenomlarının çoğunluğu 10 mm'nin altında bulunmuştur (29). Her yaşta görülsede hipofiz tümörleri yaşamın 3. ile 5. dekadlarında daha sık görülmemektedir. Ayrıca erken dönemlerde FHA yer almakta iken ilerleyen yıllarda NFHA görülme sıklığı artmaktadır (28). Adenom olgularının %3'ünde otozomal dominant olarak kalıtılan ve değişken penetrans gösteren Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) sendromu görülür. MEN sendromlu olguların ancak %25'inde hipofiz adenomları görülmektedir ve görülen olgular çoğunlukla prolaktin veya BH salgılayan hormonal aktif adenomlardır. Yine son zamanlarda MEN sendromu dışında kalan ailesel hipofiz adenomları "Familial Isolated Pituitary Adenoma" (FIPA) olarak isimlendirilmekte ayrıca "Aryl hydrocarbon receptor interacting protein" (AIP) geni ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (30).

2.1.5. Hipofiz Adenomlarının Sınıflandırılması

Hipofiz adenomları, klinik, patolojik ve radyolojik özelliklerine göre sınıflandırılabilirler (31).

2.1.5.1. Klinik sınıflandırma

Hipofiz adenomlarının sınıflandırılmasındaki kolay bir sınıflama fonksiyonel sınıflandırmadır. Bu sınıflamada adenomları salgıladıklarına göre fonksiyonel veya non fonksiyonel olarak isimlendirilirler. FHA, sekonder hipertiroidizm, amenore, galaktore, akromegali, Cushing hastalığı gibi klinik fenotipleri yapan, prolaktin, BH, TSH veya ACTH üreten hipofiz tümörleridir. Klinikte önemi olmayan gonadotrop adenom, null cell adenomlar, onkositomalarla çeşitli sessiz adenomlar gibi tümörlerin hepsi NFHA'dır (31-33).

2.1.5.2. Patolojik Sınıflandırma

Patolojik sınıflandırılmasında ise uzun yıllar sitoplazmik boyanmalarına bakılarak, asidofilik, bazofilik ile kromofobik diye sınıflandırılmıştır. Asidofilik boyananlar BH salgılayan adenomlar, bazofilikler ise ACTH salgılayan adenomlar olarak değerlendirilmiştir. Boyanmayan tümörler topluca kromofobik tümörler olarak sınıflandırılmış ve hormon inaktif olarak kabul edilmiştir. Sınıflandırma kolaylığı nedeniyle uzun yıllar kullanılmıştır.

Metodların geliştirilmesiyle sitoplazmanın boyanma özellikleri, hücre tipinin tanınması, salgısıyla ve sitogeneziyle ilişkisinin az olduğu gösterilmiştir. Hipofiz adenomlarının sınıflandırılmasında immünohistokimya ile elektron mikroskopunun kullanımı altın standart yöntemdir. Hipofiz adenomu sınıflandırılmasının tümörleri hormonal içeriği, ultrastrüktürel morfolojisiyle hücresel köken temelinde tanımlanan bu yöntemler sınıflandırılmanın başındadır (31,32).

2.1.5.3. Radyolojik Sınıflandırma

Hipofiz adenomları büyüklüklerine göre makro ve mikro adenom olarak değerlendirilir. Adenomlar 10 mm'den küçükse mikroadenom, 10 mm'den büyükse makroadenom diye isimlendirilirler (31-33).

2.1.5.1.1. Nonfonksiyone hipofiz adenomu

Nonfonksiyone hipofiz adenomu, fonksiyone olmayan yani amenore-galaktore, akromegalik görünüm, kortizol ve/veya tiroid hormonunun hipersekresyonuna dair klinik semptomla bulguları göstermeyen adenom grubunu ifade etmektedir. İmmünohistokimyasal yenilikler, histolojide kromofob adenomlar diye tanımlanan 'klinik fonksiyonsuz' adenomların genelde, aslında gonadotropin hormonları salgıladığı veya gonadotrop hipofiz adenomları olduğunu gösterdi. %10 kadarında hipofizyel adenomun hücrelerinde immünolojik işaret negatiftir (null-cell adenom). Sessiz somatotrop, kortikotrop, laktotrop veya tirotrop adenomlarsa, in vivo hormon üretmemekle birlikte, adenom hücrelerinin boyanması prolaktin, ACTH, BH ve TSH için pozitif olmaktadır. İmmünohistokimyasal boyanmaya göre Gabalec ve arkadaşlarının NFHA'da, sessiz kortikotroplar %8, gonadotroplar %76, çoklu hormonal %8 ve null-cell adenom %7 olduğunu yayınladılar (34).

2.1.5.1.1.1. Tanı

NFHA'nın tanısı konulurken adenomun kitlesel etkisine bağlı veya başka nedenle yapılan görüntüleme de saptanan değerlendirilmelerle tanı almaktadır. NFHA çoğunlukla iyi huyludur, fakat sessiz seyrederek, bundan ötürü geç ve büyük(makroadenom) olarak saptanırlar (34).

Tanısında detaylı anemnez, dikkatli fizik muayene, görme bozukluklarıyla nörolojik semptomlarının detaylıca sorgusu tanı koymada önemli rol oynamaktadır. Anemnezde

hipofizer yetmezlikle ilgili semptomlara dikkat edilmelidir. Optik kiazmada kitle etkisine bağlı olarak bir veya iki gözü de etkileyen görmede kaybı (superior temporal kuadronopsi veya temporal hemianopsi), görme keskinliğinin azalma ile diplopi gibi semptomlarla karşılaşılabılır. Hastanın başının ağrısı çoğunlukla diffüzdür ve adenomun sellar uzanımına bağlıdır (34).

Hormonal incelemede; prolaktin, LH, alfa subünit, BH, IGF-1, FSH, testosteron, östradiol, kortizol, TSH, ACTH, serbest T4 değerlerinin ölçülmesi öneriliyor (34).

NFHA'ı saptandığında hipofizer hormon aşırı salınımı ve eksikliği açısından değerlendirilmeli ve tahmin edilen bozukluğun detaylı değerlendirilip hastanın kliniğine göre tedavisi yapılmalıdır (34).

2.1.5.1.1.1. Görüntüleme

Hipofizin radyolojik olarak değerlendirilmesinde gadolonyumlu magnetik rezonans görüntülemesi (MRG) bilgisayarlı tomografiye (BT) kıyasla yüksek çözünürlükle ve adenomun yapısını göstermede daha iyi olduğu için ön planda tercih edilmelidir (34).

2.1.5.1.1.2. Tedavi

Tedavideki amaçlar;

Görme problemlerini veya diğer nörolojik semptomları rahatlatmak,

Hipofiz makroadenomun mümkün olduğunca rekürrense ihtimal vermeyecek şekilde çıkarılması,

Eğer mevcutsa hormonal eksikliğin yönetimi

NFHA'nın tedavisinde cerrahi, radyoterapi veya medikal tedaviden faydalanılabilir ancak semptomsuz adenomlarda izlem diğer bir tercihtir (34).

2.1.5.1.2. Fonksiyone hipofiz adenomları

Fonksiyonel sınıflama, adenomların hormon üretimi, histolojik ve ince yapısal özellikleri ile birlikte değerlendirilip sınıflaması temeline dayanmaktadır. Bu sınıflama, hormon üretimi, prognoz ve tedaviye yanıtızsızlık gibi konularda kliniğe sağlıklı bilgiler sunulmasını sağlayan bir sınıflamadır (35).

2.1.5.1.2.1. Prolaktinoma

Prolaktinomalar, en sık görülen (%40-60) hipofiz adenomlarını oluşturur. Genellikle seyrek granüllü, monohormonik laktotrop adenom olarak tanımlanır. Kadınlardaki prolaktinomaların büyük bölümü mikroadenomlar, erkeklerdekini ise makroadenomlar oluşturur. Makroprolaktinomalar, mikroprolaktinomalara göre daha az görülür (36).

2.1.5.1.2.1.1. Klinik

Sekonder amenore-oligomenoreyle gelen hastaların % 15-20'sinde, infertiliteli ve/veya galaktoreyle gelenlerin % 30'luk kısmında ayrıca amenore ve galaktoreyle gelenlerin % 75'lik kısmında prolaktin yüksekliği saptanır. Erkek hastalardaysa en sık görülen semptomalar erektil disfonksiyon ile libidoda azalmadır, çok az olarak jinekomasti ile galaktorede görülmektedir. Makroadenomlularda ise kitle etkisine bağlı olarak baş ağrısından, görme bozukluğuna ve hipopituitarizme kadar semptomalar olabilmektedir (37).

2.1.5.1.2.1.2. Tanı

Sağlıklı erkeklerde prolaktinin değeri 20 ng/ml den daha düşüktür. Bayanlardaysa özel durumlar hariç (gebelik, emzirme) 25 ng/ml'den düşüktür. Prolaktin yüksekliğinin sebeplerinden en sık 3 neden hastaların kullandıkları ilaçlar (genelde anti-psikotik ilaçlar, antidepresanlarla trankilizanlardır), prolaktinomayla primer hipotiroidi sık nedenleri oluşturmaktadırlar. Prolaktin yüksekliğinin ayırıcı tanısı yapılırken hem erkeklerde hem kadınlarda kullandıkları ilaçlar ayrıca kadınlarda gebelik testine bakılarak ayırıcı tanıya başlamak gerekmektedir. Daha sonrasında hastalardan karaciğer, tiroid ile böbrek fonksiyonları dikkatlice değerlendirilmelidir. Prolaktin yüksekliğinde stres faktörünü ekarte ettirmek için hastaya damar yolu açılarak 30 dk arayla üç kez prolaktin için kan alınmalı ve sonuç prolaktin değerlerinin ortalaması hesaplanmasıyla değerlendirilmesi sonucun doğruluğunu artırmaktadır (37).

Adenomun boyutu ve prolaktinin düzeyi arasında doğru bir ilişki vardır ve makroadenomlu bir hastada prolaktin düzeyi çoğunlukla 200 ng/ml den fazladır. Ancak hipofiz MRG'da saptadığımız makroadenomla ölçülen prolaktin düzeyleri arasında ilişki yoksa bu adenom nonfonksiyonel olabilir ki bu durumda prolaktin seviyesinin yüksek olmasının nedeni adenomun sap basısına bağlı olmasındandır (37).

2.1.5.1.2.2. Akromegali (Somatotropinoma)

Akromegali büyüme hormonunun aşırı salınması sonucu hepatik IGF-1 seviyelerinin artışıyla gelişen klinik bir durumdur. İnsidansı ise yıllık olarak milyonda 3–4 hasta diye biliniyor. Prevalansıysa milyonda 38 ve 80 arasında seyir göstermektedir. Akromegalinin en sık sebebi büyüme hormonu salgılayan izole hipofizyel tümördür (%95 oranında). Az görülmekle birlikte McCune Albright sendromu, MEN-1, ailesel akromegali ile Carney kompleksi gibi genetik sendromlar ile beraber saptanmaktadır. Akromegalinin başlamasıyla tanı konulması arasındaki süre yaklaşık 5–10 yıl kadar sürebilmektedir (38).

2.1.5.1.2.2.1.Klinik

Akromegali tanısı alan hastalar çoğunlukla ekstremitelerde enine büyüme, yüzde kabalaşma, yüzük ve/veya ayakkabı numarasında artış, aşırı terleme, baş ağrısı, halsizlik ve gonadal fonksiyonlarında bozukluklarla karşımıza gelirler. Hastanın diğer semptomlarıysa adenomun basısına bağlı olarak; baş ağrısı, görmeye bozukluk gibi semptomlardır. Çok az görülmekle birlikte rinore ve hipopituitarizme bağlı klinik semptomlarla bulgular görülebilir. Akromegaliye eşlik eden hastalılarsa uyku apnesiden kardiyovasküler hastalıklara, tip 2 diyabetten, artropatiler ve karpal tünel sendromu gibi tuzak nöropatilere, hatta maligniteler eşlik edebilmektedir (38).

2.1.5.1.2.2.2.Tanı

Tanıya klinikle biyokimyasal sonuçlar birlikte değerlendirilerek gidilmelidir. Akromegali tanısından şüphelenildiğinde ilk başta serum IGF-1 ölçmek gerekmektedir. Serum IGF-1 düzeyinin normal olması ve ölçümüyle referans değer aralığıyla ilgili değerlendirmeni uygun olması hastanın akromegali olmadığını gösterilmesinde önemli bir delildir. Serum IGF-1 seviyesi normalden yüksek bulunan hastalarda teyit için oral glukoz yüklemesine BH yanıtı bakılmalı ve en düşük BH seviyesi <1 µg/L (1 ng/ml) altındaysa normal yanıt olarak değerlendirilmelidir. Laboratuvar olarak tanı konulduktan sonra hipofizer görüntüleme tetkiklerine başvurulmalıdır (38).

2.1.5.1.2.3.Cushing hastalığı

Cushing hastalığı; hipofiz bezinden aşırı ACTH salgılanması sonucu oluşan klinik tabloyu tanımlar. Endojen Cushing sendromunun %70 nedeni cushing hastalığıdır. Cushing

hastalığı 3. ve 4. dekatlarda ve kadınlarda daha sık görülür. Tedavi edilmemesi durumunda 5 yıllık mortalite %50'e kadar yükselebilir (39).

2.1.5.1.2.3.1. Klinik

Cushing hastalığı klinik bulguları, aşırı glukokortikoid ve androjen salgılanmasına bağlı oluşur. Santral obezite, aydede yüz, supraklaviküler bölgede ve ensede yağ depolanması, Cushing hastalığının en önemli klinik bulgularındandır. Cilt ve ciltaltı dokunun atrofisine bağlı ciltte incelmeye, mor renkli strialar, yüzde plethore ve kolay morarma görülür. Kas atrofisine sekonder kas güçsüzlüğü ve yorgunluk görülür. Proksimal miyopati özellikle merdiven inip çıkmada veya oturup kalkma sırasında belirginleşir. Hipertansiyon, osteoporoz, bozulmuş glukoz toleransı veya aşikar diyabet sık görülen klinik bulgulardır. Emosyonel labilite, anksiyete, depresyon sık rastlanır. İmmünsüpresyona bağlı tekrarlayan fungal enfeksiyonlar da görülebilir (39).

2.1.5.1.2.3.2. Tanı

Klinik bulguların bazen tipik olmaması ve biyokimyasal parametrelerdeki değişkenlikler, Cushing hastalığı tanısında sorun yaratabilmektedir. Bazı Cushing hastalarında, kortizol salınımı periyodik olarak değişkenlik gösterebilir. Bu durum "siklik Cushing" olarak tanımlanmaktadır. Klinik olarak siklik Cushing'den şüphelenilen hastalarda tetkiklerin periyodik olarak tekrarlanması tanıyı kolaylaştıracaktır. Cushing hastalığında kortizol diurnal ritmi bozulmuştur. 1 mg deksametazon supresyon testinde (DST); plazma kortizol seviyesinin 1,8 µg/dl'den fazla olması hiperkortizoleminin göstergesi olarak kabul edilir. Depresyon, alkol kullanımı, morbid obezite ve akut hastalıklar ile fenitoin, fenobarbital ve rifampin gibi ilaçların kullanımı yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir. Siklik Cushing hastalığı ve deksametazon klirensinin azalması ise yalancı negatif sonuçlara yol açabilir. Uyku esnasında gece yarısı kortizol değerinin 1,8 µg/dl'den fazla olması da Cushing hastalığını düşündürür. Tükrük kortizolü serum serbest kortizolünü yansıtmaktadır. Tanısal sensitivite ve spesifitesi yüksektir. 24 saatlik idrarda Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi yöntemi ile bakılan idrar serbest kortizol seviyesinin 250-300 µg/24 saat olması Cushing hastalığı tanısında altın standarttır (39). Şüpheli veya sınırda değerleri olan hastalarda 2 mg DST yapılır, serum kortizol seviyesinin yine 1,8 µg/dl'den fazla olması cushing hastalığının göstergesi olarak değerlendirilir (40). Normal veya yüksek ACTH

Cushing hastalığı veya ektopik cushing sendromunu düşündürür. Cushing hastalığında 8 mg DST’de kortizol değerleri bazal değerlerine göre %50’sinden daha çok baskılanırken ektopik cushing sendromu veya adrenal bez kaynaklı Cushing sendromunda baskılanmanın olmadığı kabul edilmektedir. Bununla birlikte bronş karsinoidlerinin neden olduğu ektopik Cushing sendromunda 8 mg DST’de kortizol değerleri bazal değerlerin %50’sinden fazla baskılanma oluşur. Cushing hastalığında intravenöz olarak 100 µg veya 1 µg/kg CRH’ya ACTH cevabında %50’den fazla artış varken, ektopik ACTH sendromunda vakaların %90’ında cevap yoktur. İnferior petrosal sinüs örnekleme ile hipofizer ACTH hipersekresyonu tanımlanabilir. İnferior petrosal sinüslerdeki ACTH değerinin, perifer vendedeki ACTH’ya oranı 2’den fazla ise veya CRH testi ile bu oran 3’ten fazla ise Cushing hastalığı tanısı konulur (28).

2.1.5.1.2.4. TSH salgılayan hipofiz adenomu (Tirotropinoma)

Tirotrop adenomlar hipofiz hormon aktif tümörlerin en az görülen tipidir, tüm hipofiz adenomlarının % 1’inden azında görülmektedir ve hipofizde TSH salgılayan hücrelerin denovo mutasyonu sonucunda gelişmektedir. TSH salgılayan adenomlu hastalarda, yüksek triiyodotronin (T3) ve tiroksin (T4) değerleri ile birlikte yüksek TSH değerleri görülür. Her yaş grubunda görülebilir, fakat 30-60 yaş arasında daha sık görülebilmektedir. Kadınlarda ve erkeklerde aynı sıklıkla görülmektedir (41).

2.1.5.1.2.4.1. Klinik

Tirotropinoma tanısından kuşku için; semptom olarak hipertiroidizme ait belirti ve bulguları olan hastalarda tiroid hormonlarında artışla beraber normal veya yüksek TSH düzeyinin (aşırı TSH salgısı) görülmesiyle olmaktadır. Genellikle tirotropinoma hastalarında hipertiroidizme ait tipik belirtilerle bulguları (çarpıntı, titreme, sıcak intoleransı gibi) görülürken bazılarında hipertiroidizmin semptomları ve belirtileri silik veya hiç olmayabiliyor. Bu hastalarda hipertiroidizme ait semptomlar dışında klinik olarak başka semptomlarda görülebilmektedir (Diffüz guatr %93, Görme alanı bozuklukları %35, Adet düzensizlikleri %33, Galaktore %28 (TSH-prolaktin salgısı birlikteliği olsun yada olmasın), Baş ağrısı %21) (42).

2.1.5.1.2.4.2. Tanı

Tirotropinoma tanısında serumda ölçülen yüksek serbest tiroid hormonlarının saptanması ile normal düzeyde ve/veya yüksek düzeyde serum TSH seviyesi saptanır (19). Hastaya T3 süpresyon testi ile ortalama 7–10 gün 75–150 µg T3 verilir sonucunda TSH düzeyinde baskılanma görülmez ayrıca T3 süpresyon testinden sonra tiroide yönelik yapılan Doppler USG’de tiroid dokusunda kanlanmanın azalmamasıda tanıya yardımcı olur (42).

2.1.5.1.2.5. Gonadotropinoma

Hipofiz adenomlarının çoğunluğu hormon salgısında artışa (%65–70) sebep olurken geriye kalanları (%30–35) hormon sekrete etmemekte ve ‘sessiz’ veya nonsekretuar’ hipofizer adenom diye ifade edilmektedir. Nonsekretuar hipofiz adenomları büyük çoğunlukla (%80–90) gonadotrof adenomlardan oluşturmakta, ayrıca klinik olarak nonfonksiyone somatotrof, kortikotrof ile laktotrof adenomlar da bulunmaktadır. Gonadotropinomalarda genel olarak kliniklikte sinsidir bu nedenle tanı konulması kolay değildir. Gonadotropinoma diye adlandırılan hipofiz adenomunun tanısı immünohistokimyasal metotlar yoluylaadır. İn vitro olarak immünohistokimyasal boyama ile klinik olarak sessiz hipofiz adenomları genellikle gonadotropinlerin altgruplarını sekrete ettikleri tespit edilmiştir. Hipofiz adenomalarının boyanmalarında (immünohistokimyasal yolla) genellikle alfa-subünitesinden yapıldığı gösterilmekle beraber farklı oranlarda FSH, FSH-beta, LH, LH-beta salgılarında bulunmuştur. Biyolojik olarak aktif olmayan alfa-subünitesinin fazla salınımı klinikte belirtiler göstermez (43).

2.1.5.1.2.5.1. Klinik

Hipofiz adenomlarından olan gonadotropinomalar çoğunlukla 50 yaş üzerindeki erkeklerde görülmektedir. Benzer yaşlardaki kadınlarda menapoza bağlı olarak artan gonadotropin düzeyleri nedeniyle tanısında gecikmeye neden olmaktadır, ayrıca bu adenomlarda hormon üretimi belirgin olmadığından çoğunlukla aşırı hormon üretimine bağlı olarak semptom vermemekle birlikte adenomun bası etkisi nedeniyle bulgular belirti verdiğinde tanısı konmaktadır. En çok (43);

- 1) Bası nedeniyle nörolojik belirtiler (en çok görüleni görme bozuğu)
- 2) Başka bir nedenle yapılan hipofiz görüntüleminde tesadüfen saptanma

3) Kitle etkisine bağlı olarak ortaya çıkan hipopituitarizme ait bulgularla ortaya çıkabilmektedir.

Nadiren gonadotropinlerin aşırı üretimine bağlı bulgularla karşımıza gelebilmektedir.

2.1.5.1.2.5.2. Tanı

Hastalığın kesin tanısında ise FSH, LH ve/veya alfa subünitenin immünohistokimyasal yöntemlerle pozitif olarak boyanmasıdır (43).

2.2-TİROİD

2.2.1. Tiroid Hormonlarının Fizyolojisi

Anatomik olarak tiroid bezi boyun ön-alt kısmında, 3. veya 4. trakeal kıkırdakla tiroid kıkırdağın alt tarafında bulunan, birbirlerine isthmusla bağlanan 2 loblu bulunan büyük endokrin bir organdır. Öncelikle canlıdaki metabolik hadiselere, tiroksin (T4) ile triiodotiroinin (T3) hormonlarını sekrete ederek, neden olmaktadır (44).

Tiroid bezinin fonksiyonları düzenlenmesi için hipotalamustan tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) ile hipofizden salınan tiroid stimülan hormon (TSH) ile olmaktadır. Hipofiz bezinin anteromedial kısmından pulsatil ve diüurnal olarak TSH sekrete edilir (44).

TSH'nın tiroid dokusu üzerindeki etkisi sonucunda bezde hormon üretimi, tiroid dokusuna iyot alımıyla tiroid dokusunun büyümesine (guatr) neden olmaktadır. Kan dolaşımındaki tiroid hormon seviyesindeki değişikliğe, hipofizden TSH sekresyonunun artıp azalmasıyla cevap verilir. Tiroidin folikül hücre membranında TSH reseptörleri yer alır (44).

Plazmadaki iyodun aktif transportla tiroid hücrelerinin içine alınması tiroid hormon sentezinin birinci basamağını oluşturur. Bu tiroid hücre membranında yer alan "Na/I simporter" adı verilen protein aracılığıyla gerçekleşmektedir (45).

İyodun okside olması 2. Basamağı meydana getirir. İyot, hücrenin içinde otokontrol mekanizmayla belli bir düzeye gelinceye dek oksitlenir. Elementer iyot aromatik zincirine tirozin amino asidiyle tutunur ki buna organifikasyon denir. Tirozine bir tane iyodun bağlanmasıyla monoiyodotirozin (MIT), iki tanesi bağlanmasıyla diiyodotirozin (DIT) meydana gelmektedir. MIT ile DIT inaktif hormonlardır (46).

Tiroid hormonu sentezinin 3. Basamağı ise eşleşmedir (coupling) ve bu son basamaktır. MIT ile DIT molekülü bir araya gelerek triiyodotironini (T3), 2 tane DIT molekülü bir araya gelerek tiroksini (T4) meydana getirir (46). Sistemik dolaşımdaki T4'ün hepsi ile T3'ün %20'si tiroid dokusundan üretilmektedir. T3'ün çoğunluğu karaciğerle böbrek gibi dokularda 5'-deiodinaz enzimi vasıtasıyla T4'ün deiyodinasyonu neticesinde meydana gelir. Tiroid hormonlarının reseptörlerine olan etki T3'te T4'ten 4-10 kat daha yüksektir. Hemde tiroid hormonlarının aktivitelerinin çoğunluğunu T3'ün nükleer reseptörlerine bağlanması ve daha sonrasında tiroid hormonuna cevaplı gen dizilerinin ekspresyonunun düzenlemesi sonucuyla meydana gelir. Tiroid hormonlarından T4'ün yarı ömrü 7 gün, T3 ise 1 ila 3 gün civarındadır (45- 48).

T3 ile T4 hormonlarının üretimi TSH uyarısı sonucunda peroksidaz enzimi yoluyla. Ayrıca tiroid peroksidaz enzimleri foliküler hücrelerde iyodun oksidasyonu, organifikasyonu ayrıca eşleşmesinide katalize eder. Peroksidaz enziminin yokluğu veya düşüklüğü hipotiroidizme neden olmaktadır (49).

2.2.2. Tiroid fonksiyon testleri ve değerlendirilmesi

TSH ile sT4 tiroid fonksiyonları değerlendirmesi için en başta yapılacak tetkikler arasında olmalıdır. Kandaki tiroid hormonlarıyla TSH arasında zıt bir ilişki mevcuttur; serum tiroid hormonlarındaki en ufak değişiklik bile TSH'da çok büyük değişikliklere neden olmaktadır. Bundan dolayı duyarlı immunometrik assay ile yapılan TSH düzeyi ölçümü tiroid fonksiyonunu değerlendirme amacıyla tarama testi olarak ölçülebilir (50).

2.2.2.1. Tirotropin (TSH)

TSH'nin diüurnal bir ritmi vardır (akşam TSH daha yüksek). TSH'nin inaktif formları sekonder/tersiyer hipotiroidide salgılanabilmektedir. Bu nedenle bu inaktif formlar TSH düzey ölçümlerinde yüksek TSH'a neden olabilir. Ayrıca heterofilik antikor varlığında yanlış TSH ölçülmesine neden olabilmektedir (50).

Gebelik düşünen bayanlarda TSH üst limiti birinci trimesterde 2,5 mIU/L, diğer trimesterde 3.0 mIU/L olarak alınmalıdır. Sağlıklı gençlerde TSH üst limiti 4 mIU/L olarak kabul edilmiştir. Yaşlanmakla TSH seviyesi düşmekle birlikte, toplum taramalarına bakılarak: 70–79 yaş aralığında TSH üst limitinin 6 mIU/L; 80 yaş üzerindekielerde TSH üst limitinin 7,5 mIU/L diye belirtilmiştir (50).

2.2.2.2. Serbest Tiroksin (sT4) ve Serbest Triiodotironin (sT3) Ölçümü

Tiroid hormon bağlayıcı protein seviyelerini değiştiren durumlar olduğundan (Bazı hastalıklar, gebelik gibi fizyolojik durumlar ile kullanılan ilaçlar) veya T4 ile T3'ün proteinlere bağlanmalarını engellediklerinden dolayı total T4 ile total T3 seviyeleri yanlış sonuç verebilmektedir. Aslında sT4 ölçümündeki altın standart yöntem "equilibrium" diyalizidir ancak bu yöntem özel laboratuvarlar haricinde yapılamamakta. Pratikte sT4 düzeyleri immunometrik yöntemler vasıtasıyla yapılmaktadır. Serumdaki sT4 düzeyleri, serbest tiroksin indeksi veya tiroid hormon bağlanma oranı ile de ölçülebilmektedir. Doğrudan sT4 ölçümününün bazı durumlarda yanlış sonuç verebilmektedir. Mesela familial disalbüminemik hipertiroksinemide hatalı sonuçla karşılaşabiliriz (50).

Sekonder/tersiyer hipotiroidili hastaların takiplerinde sT4 düzeyi bakılmalıdır. Sekonder/tersiyer hipotiroidide hormon replasmanı yapılırken TSH düzeyinin ölçümü hastanın takibinde yararlıdır (50).

2.2.2.3. Tiroid Otoantikorları

Tiroid antikörlerinin bakılmasını gerektirenler: TSH>4 mIU/L olanlarda tiroid peroksidaz antikör (anti-TPO) ile tiroglobulin antikör (anti-TG) seviyelerine bakılması kronik otoimmün tiroidit tanısında önemlidir. Anti-TG düzeyinin düşüklüğü yaşlı ve başka bir otoimmün hastalıkta rastlanabilmektedir. Otoimmün tiroid hastalığında ve anti-TPO pozitifliği saptanan hastaların büyük çoğunluğunda anti-TG düzeyide yüksek seviyede bulunacağından buna bakılması tanıda çok katkısı olmamaktadır. Ayrıca anti-TPO seviyesi düşük olupta, anti-TG seviyesi yüksek olan otoimmün tiroid hastalığı (OTH) görülme sıklığı %5 kadardır. Anti-TPO ile anti-TG, otoimmün tiroidit sebeplerinden Hashimoto tiroiditi (HT)'nde %95–100 oranında, Basedow- Graves hastalığında %60–90 oranında pozitif bulunmaktadır. Sağlıklı insanlarla otoimmün hastalığı bulunmayan tiroid hastalıklarında da düşük seviyede tespit edilebilirler (50).

2.2.2.3.1. Tiroglobulin ve tiroid peroksidaz antikörleri

Hashimoto tiroiditli hastaların hemen tümünde TG ve TPO'a karşı yüksek titrelerde antikör tespit edilmektedir. Bazı TG ve TPO antikörleri tiroid hücrelerinin invitro olarak lizise uğratabilmekte ve bazı TPO antikörleri da TPO enziminin aktivitesini baskılayabilmektedir (51,52).

Tiroid otoantikörleri, temel olarak tiroiditli hastaların tiroid dokusundaki aktive lenfositler tarafından yapılmaktadır. İnvitro ortamda tiroid antikörlerini spontan olarak sekrete ettikleri gösterilmiştir. Bu görüşü destekleyen diğer bir görüş ise antitiroid ilaçlarla (karbimazol) tedavi sonrasında bu antikörlerin düzeyinin düşmesidir (53). Bu antikörler, genellikle düşük titrelerde olmak üzere, diğer tiroid hastalıklarında ve bazen de klinik ve biyokimyasal olarak tiroid hastalığı bulguları olmayan hastalarda da tespit edilmektedir (53).

2.2.2.3.2. Tiroglobulin ve tiroid peroksidaz antikörlerinin patojenik rolü

Tiroglobulin ve tiroid peroksidaz otoantikörleri, tiroid hasarına cevap olarak oluşmaktadır. TG ve TPO'ya karşı oluşan otoantikörlerin, OTH'nı başlatıcı rolü olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, her iki otoantikör de kompleman fiksasyonu aracılıklı sitotoksik aktiviteye sahiptir ve TPO antikörlerinin düzeyi tiroid dokusundaki hasar ve lenfositik infiltrasyonla korelasyon göstermektedir. Her iki antikör tipi de poliklonaldır ve IgG yapısındadır. Ancak tek bir IgG alt grubuna sınırlı değildir. Hastanın serumundaki otoantikör alt grubunun tipi (IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4) OTH'nın kliniğini belirleyebilmektedir. IgG1 antikörleri kompleman fiksasyonuna neden olurken, IgG4 tipi otoantikörler neden komplemanı fikse etmemektedir (54).

2.2.2.3.3. Normal popülasyonda tiroid otoantikörleri

TPO ve TG antikörleri normal popülasyonda da tespit edilebilmektedir. Kadınlarda erkeklerden daha sık tespit edilmektedir. Tiroid otoantikörlerinin yapımı mendelian dominant bir patern ile gerçekleştiğinden, akrabalarında OTH bulunan genç kadınlar tiroid otoantikör pozitifliği yönünden risk grubu teşkil etmektedir. Normal tiroid fonksiyonları varlığında, bu antikörlerin düşük titrelerde pozitifliğinin klinik önemi şüphelidir. Değişik çalışmalarda normal popülasyonda %5,3 ile %8 arasında görüldüğü bildirilmiştir. Türk toplumunda yapılan bir çalışmada normal popülasyonda %3,7 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte bu oranı %20 gibi yüksek değerlerde bildiren yayınlarda vardır (55,56).

2.3.3. Subklinik hipotiroidi

Subklinik hipotiroidi belirgin hipotiroidi semptomları olmadığı ve T3 ile T4 seviyesinin normal, TSH seviyesinin yüksek (>4 mIU/L) olduğu durumdur. Ancak TSH > 10

mIU/L ve T3 –T4 normal bulunan tüm vakalarda tedavi başlanmalıdır. TSH: 4–10 mIU/L ile T3-T4 normal olanlar aşağıdaki durumlar varlığında replasman tedavisine başlanmalıdır:

Gebe olanlar veya gebelik planlayan hastalar, ovulatuvar disfonksiyon veya infertilitesi olan hastalar

- 1)Tiroid otoantikörleri (anti-TPO, anti-TG) pozitif saptananlar
- 2)TSH seviyesi takipte artış saptananlar
- 3)TSH seviyesi iki kez 8 mIU/L ve üzerinde saptananlar
- 4)Bipolar duygu durum bozukluğu olanlar (57).

2.2.4. Hipotiroidi

Hipotiroidi, tiroid hormonunun doku düzeyindeki yetersizliği veya nadir olarak etki etmemesi durumunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Hipotiroidinin tanısı laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi ile konulur. Aşık hipotiroidi tanısı için TSH düzeyi yüksek, T4 düzeyinin düşük olması gerekmektedir. Subklinik hipotiroidi durumunda ise, sT4 seviyeleri normal aralıkta olabilmektedir. Hipotiroidinin ciddiyeti ve hipotiroidinin süresi hastanın klinik semptomlarını ve bulgularını belirler (58).

2.2.4.1.Klinik Tanı

Hipotiroidisi olan bir hastada halsizlik, yorgunluk, kilo alma, unutkanlık, konsantrasyon zorluğu, cilt kuruluğu, saçlarda dökülme, üşüme, kabızlık, seste kabalaşma, düzensiz ve fazla adet kanamaları, infertilite, kas sertliği, kas ağrıları, karpal tünel sendromu, depresyon, demans görülebilmektedir. Ayrıca bu hastalarda kuru, soluk cilt, seyrek kaba saçlar, boğuk kaba ses, bradikardi, refleks gevşemesinde yavaşlama, miksödem (gode bırakmayan), karpal tünel sendromu, guatr tespit edilebilir. Nadiren perikard sıvısına rastlanabilmektedir. Kronik otoimmün tiroidite (HT) nedeniyle oluşan hipotiroidilerde ise, vitiligo, pernisiyöz anemi, romatoid artrit, tip 1 diabetes mellitus, addison hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda eşlik edebilmektedir. Hipotiroidi veya subklinik hipotiroidi, tanısı almış hastalarda etiyolojik tanıya yönelik, Anti-TPO antikorda bakılmalıdır. Hastalığın prognozunu tahmin etmede yararlıdır. Hastanın tiroid bezi muayenesinde herhangi bir patolojiye saptanmamışsa hasta tiroid ultrasonografisi (TUSG) ile değerlendirmesi tavsiye edilmektedir. Ayrıca hipotiroidinin tanısında TUSG ve/veya tiroid sintigrafisinin gereği

bulunmamaktadır. Sekonder/tersiyer hipotiroidi de TSH seviyeleri normal veya düşük bulunabilir. Hastarda klinik bulguların yanında T4 düzeyi düşüklüğü esastır (58).

2.2.4.2 Tedavi

Hipotiroidide replasman tedavisi levotiroksinle yapılmalıdır (58).

2.2.5. Subklinik hipertiroidi

Subklinik hipertiroidi tiroid hormonlarının normal aralığın üst limitinde, TSH seviyesinin normalin altında ($TSH < 0,5$ mIU/L) olduğu durumdur. Subklinik hipertiroidi TSH düzeylerine bakılarak iki gruba ayrılırlar: Bu iki farklı durumun birbirinden ayırt etmek hastanın takibiyle tedavi kararı açısından önem arz etmektedir:

- 1) TSH seviyesi düşük fakat ölçülebilir seviyede ($0,1 < TSH < 0,5$)
- 2) TSH seviyesi ölçülemez düzeyde ($< 0,1$ mIU/L) (59).

2.2.5.1. Klinik

Subklinik hipertiroidinin en sık nedeni tiroid hastalıklarında kullanılan levotiroksin tedavisidir, etyolojisiye aşikar hipertiroidi nedenleriyle benzerdir. Subklinik hipertiroidinin tedavi kararını belirlemede hastalığın geçici olup olmadığını anlamak önem arz etmektedir. Subklinik hipertiroidinin takibi için 4 haftalık aralıklarla en az üç defa TSH seviyesi bakılması tavsiye edilir. İyot “uptake” iyle tiroid sintigrafisi hastalığın ayırıcı tanısında faydalıdır. Takibi ise özellikle genç ila orta yaşlı hastaları tedavi kararı verme açısından değerlidir. Yaşlı hastalarda subklinik hipertiroidinin ilk bulgusu atrial fibrilasyon (AF) olabilir. Bundan dolayı yaşlılar gecikmeden tedavisi başlanmalıdır. $TSH < 0,1$ mIU/ml olan hastalarda aşağıdaki faktörlerden en az bir tanesinin varlığı durumunda tedaviye başlanması tavsiye edilir:

- 1) AF ve/veya AF riski olan vakalar
- 2) 60 yaşının üzerinde olanlar

TSH düzeyi $0,1 < TSH < 0,5$ mIU/ml arasında olan vakalardan kesin osteoporoz veya osteopenisi olan hastalar 3-6 aylık aralıklarla takibe alınmalıdır. Semptomu olanlar (taşikardi, palpitasyon, anksiyete gibi) beta bloker, osteoporoz veya osteopeni olanlarda bisfosfonat tedavisine başlayabilir. Subklinik hipertiroidililerin hepsinin iyot alımına kısıtlanma getirilmelidir (59).

2.2.6. Tirotoksikoz/Hipertiroidi

Nedeni her ne olursa olsun serumdaki tiroid hormonlarının fazlalığına tirotoksikoz denir. Hipertiroidi ise tiroid bezinden tiroid hormon yapımının artmasından neticesinde tiroid hormon fazlalığını ifade eder (60).

Hipertiroidizmin tanısı anamnez ve ayrıntılı bir fizik muayeneyle başlar. Anamnezden sonra, hipertiroidiyi akla getiren bulgu ile belirtiler (halsizlik, sinirlilik, çarpıntı, kilo kaybı, nefes darlığı, sıcağa tahammülsüzlük, iştah artışı, oligomenore, terleme, yumuşak dışkılama/diyare, göz belirtileri gibi) ile başvuran bir hastada, tanıyı netleştirmek için öncelikle yapılacak laboratuvar testleri TSH ile sT4 olmalıdır. Laboratuvar sonucunda sT4 normal aralıkta ise T3 düzeyi ölçümelidir. Baskılanmış TSH ile beraber normal sT3 ile sT4 saptanması subklinik hipertiroidiyi, yüksek sT4 ve/veya T3/sT3 (total T3 daha fazla tercih) saptanması aşikar hipertiroidiyi gösterir. Eğer vakada TSH düzeyi normal ve sT4 düzeyi yüksek saptanması durumunda, TSH adenomunu veya tiroid hormon direncini düşündürür. Hastanın laboratuvar sonuçlarından hipertiroidi tanısı kesinleştikten sonra, etyolojik araştırmaya için ayırıcı tanı tetkiklerinden öncelikli olarak Radyoaktif iyot uptake (veya Tc uptake) yapılmalıdır. Bu sayede düşük uptake'li hipertiroidiyle (tirotoksikoz; tiroiditler, eksojen tiroid hormon kullanımı gibi) normal/yüksek uptake'li hipertiroididen (hipertiroidi; Graves hastalığı, multinodüler guatr, otonom toksik nodül (OTN)) ayırt etmek mümkün olur. Graves hastalığının tanısı kesin olmadığı zamanlarda(özellikle sessiz tiroidit-Graves hastalığı ayırıcı tanısında) TSH-R antikoru bakılabilir. Dışarıdan(eksojen) tiroid alımına bağlı gelişen tirotoksikoz tanısında ise tiroglobulin yarar sağlayabilir. Toksik multinodüler guatr (TMNG) ile OTN tanısında tiroid sintigrafisi hiperaktif nodüllerin tespit edilmesinde faydalı olabilir (60).

2.2.7. Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Otoimmün tiroid hastalıkları graves hastalığı, HT, postpartum tiroidit, çeşitli ilaç ve çevresel faktörlere bağlı olan tiroiditleri kapsamaktadır. Toplumun %2-5'inde görülmektedir. Diğer otoimmün hastalıklar ile birlikteliği sıktır. Otoimmün tiroid hastalarının bazılarında tiroid bezi hipofonksiyonel iken bazı otoimmün tiroiditlerde ise hiperfonksiyoneldir. Etiyolojisinde genetik yatkınlık ve fazla iyot alımı, ilaç, infeksiyon, stres gibi çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Tiroid mikrozomal antijen olan olan TPO otoimmün tiroiditler için otoantijen görevi görmektedir. Anti-TPO yüksekliği hipotiroidi açısından risk

faktörüdür (23). Anti-TPO ötiroid olan kişilerin %11,3'ünde yüksek düzeyde görülmektedir (24), yaşla birlikte görülme oranı azalmaktadır. 100 yaş üzerinde %5,8 oranında görülmesi anti-TPO düzeyinin yüksek olmasının yaşam beklentisinin azalması ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Anti-TPO HT bulunan hastalarının tamamına yakınında graves hastalığı olanların ¾'ünde postpartum tiroidit hastalığı bulunanların 2/3'ünde yüksek düzeyde tespit edilmektedir (61).

TSH reseptör antikorları graves hastalığının hem tiroid hem de diğer dokulardaki etkilerinden sorumludur. Tiroid dokusunda olduğu gibi adiposit kemik hücreleri ve fibroblastlarda TSH reseptörü bulunmaktadır. TSH reseptör antikorları düşük serum konsantrasyonuna rağmen tiroid dokusunda fonksiyonunda artış veya azalma yapabilir (62).

Anti-Tg antikoru graves hastalarının %20-40'ında yüksek düzeydeyken otoimmün tiroiditlerin %60-70'inde yüksek düzeyde saptanmaktadır. TPO antikoru ile kıyaslandığında anti-Tg antikorunun sensitivitesi düşüktür. Bu yüzden klinik kullanımı kısıtlıdır (62).

2.2.7.1. Hashimato Tiroiditi

Hashimoto tarafından 1912 senesinde tanımlanmıştır. İlk olarak adı struma lenfomatoza olarak tanımlanmıştır. Hashimoto tiroiditinin adı, kronik tiroidit, lenfositik tiroidit, lenfadenoid guatr ve en son olarak da otoimmün tiroidit olarak adlandırılmıştır (63).

Hashimoto tiroiditi en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır ve lenfosit infiltrasyonu ve bezin ilerleyici harabiyeti ile karakterlidir. Epidemiyolojik çalışmalarda erişkin popülasyondaki sıklığı %4-9,5 olarak bildirilmekle beraber tiroid nodülü için biyopsi yapılan hastalarda sitoloji ile doğrulanmış HT prevalansı %13,4 olarak saptanmıştır (64,65). Kadınlarda erkeklerden iki kat fazla sıklıkta görülür (66). TPO ve TG ye gelişmiş otoantikorlar hastalığın biyokimyasal belirteçleridir. Tiroid peroksidaz tiroisit membranında yerleşmiştir ve tiroid hormon sentezi, iyot oksidasyonu, tirozin rezidülerinin iyodinasyonu ve iyodotirozinlerin T4 ve T3'e eşleşmesinde önemlidir. Tiroid hormonları tiroglobulin üzerinde sentezlenirler, tiroid folliküllerinde yerleşen bu glikoprotein aynı zamanda tiroid hormonlarının depolanmasını sağlar (67).

Hashimoto tiroiditinin klinik bulgusu tirotoksikoz bulguları olmadan tiroid bezinde diffüz (piramidal lobu da dahil) büyümesidir. Tiroid ultrasonografisinin değerlendirilmesi sonucunda tiroid bezinde büyüme, düşük ekojenite karakteristiktir bulgudur. Bu hastalıkta iyi sınırlı olmayan yalancı nodüller görülebilmektedir. Hashimoto tiroiditinin tanısında, klinik ile

tiroid fonksiyonları değerlendirilmesiyle. Hastalığın klinik bulguları tiroid bezinin diffüz (başka sebepler ekarte edildikten sonra) büyümesidir. Laboratuvar bulgularıyla anti-TPO antikor pozitifliği ve Anti-TG antikor pozitifliğinin saptanmasıdır (68).

Hashimoto Tiroiditi tanısını koymak için klinikle laboratuvar verilerinden en az 2 tanesinin bulunması yeterlidir. Genelde klinikte görülme şekli, büyük tiroid bezi, Anti-TPO/Anti-TG antikorunun pozitifliği ile ötiroid/hipotiroid durumdur (68). Hashimoto hastalarında aşikar hipotiroidi oluştuğunda bazı çocuklarda ve postpartum dönemdeki kadınlar dışında hipotiroidi neredeyse bütün vakalarda kalıcıdır (69).

2.2.7.2. Graves Hastalığı

Graves Hastalığı, otoimmün bir tiroid hastalığıdır ve hipertiroidizm, oftalmopati, dermopati ile karakterizedir (70). Graves hastalığının ortaya çıkmasının ana nedeni, TSH reseptörüne bağlanan ve kendisini aktive eden tiroid hormonlarının salgılanmasını, üretimini artıran ve tiroidin büyümesine yol açan TSH reseptör antikorları (TRab) dır (71). Graves hastalığında TSH'nın bağlanmasını bloke eden anti-TPO antikorları, anti-TG antikorları ve TRab gibi diğer antikorlar da oluşabilmektedir (72).

Graves hastalığının tedavisinde üç seçenek mevcuttur: Medikal tedavi, cerrahi tedavi, radyoaktif iyodla tedavi. Hastanın durumuna göre bu yöntemlerden biri seçilebilir, bir tedavi yönteminin ardından başka bir tedavi yöntemini uygulamak gerekebilir (73).

2.2.8. Tiroid otoimmünesinin gelişimi

Otoimmün tiroid hastalıklarında tiroid hücrelerindeki hasarın otoreaktif T hücreleri, NK hücreleri ve sitokinler tarafından gerçekleştirildiğine dair kanıtlar mevcuttur. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler, efektör ve regülatuar T hücreleri arasındaki dengeyi bozarak hastalık gelişimine neden olur (74).

Hashimoto tiroiditi'nde hücrel immün yanıt, TG'e self reaktif T hücreleri ve TPO gibi otoantijenlere karşı otoantikor yapımına neden olur. Tiroide spesifik T lenfositleri tiroid bezine göç ederler ve sentezlenen IFN γ tiroisitlerin MHC sınıf II molekülüne ekspres etmelerini sağlar. Bu da otoreaktif T hücrelerinin artmasına, aktive olmuş CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin, B lenfositlerin, plazma hücrelerinin ve makrofajların tiroid bezinde inflamatuvar yanıt başlatmalarına neden olur (74).

2.3.HİPOFİZ VE TİROİD OTOİMMÜNİTE İLİŞKİSİ

2.3.1. Hiperprolaktinemi ve tiroid otoimmünitesi

Prolaktin immün cevabın başlamasında ve adaptif sürecinde önemli bir rol oynar. Deneysel durumlarda, prolaktin otoimmüniteyi çeşitli mekanizmalarla artırır. Örneğin, prolaktin immatür B lenfositler üzerine antiapoptik etki gösterir ve otoantikör üretimini artırır. Bu etkileri muhtemelen otokrin ve parakrin mekanizmalarla ilişkilidir. Gerçekte, prolaktin reseptör sitokin/hematopoietik reseptör süperaillesinin bir üyesidir ve bütün immünite hücrelerinde bulunur. Böylece, hiperprolaktinemisinin sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit, Sjögren, sistemik skleroz gibi birçok sistemik otoimmün hastalıklarda görülmesi şaşırtıcı olmuyor. Tip 1 diyabetes mellitus, Graves hastalığı, Hashimoto hastalığı, Addison hastalığı, çölyak hastalığı ve multipl skleroz gibi organ spesifik otoimmün hastalıklar da hiperprolaktinomi ile ilişkilidir. Bu durumlarda, prolaktin sistemik inflamatuvar yanıtın bir parçası oluyor (4).

Prolaktinin hücre proliferasyonu, hücre diferansiasyonu, anjiyogenez, apoptoz ve enflamasyon cevabını baskılama türünden hücre işlevlerini düzenleyici etkileri vardır (75). Prolaktinin fizyolojik aralıklarda bağışıklık sistemi üzerinde trofik bir etkisi bulunur (76). Prolaktin hedef dokularda prolaktin-reseptörü adı verilen özel bir zar proteinine bağlanarak etki gösterir; bu reseptörler sitokin reseptör ailesine mensuptur (75). Elde edilen moleküler kanıtlar prolaktinin yapısal olarak sitokin/hematopoietin ailesinin üyesi olduğunu göstermektedir (77).

Prolaktinin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerine dönük kanıtlar, öncelikle hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. Sıçanlarda hipofiz bezinin cerrahi ablasyonu yoluyla geliştirilen hipofiz yetersizliği sonrasında, hayvanlara prolaktin enjeksiyonu yapıldığında lenfo-hematopoietik sistemin yeniden gelişebileceği gösterilmiştir. Hayvanlara gerek hipofizer gerekse ekstrapofizer prolaktini bloke edecek antiprolaktin antikörlerinin verilmesi durumunda ise, lenfo-hematopoietik sistem ölümcül olacak düzeyde bozulmaktadır (77).

Akut allograft rejeksiyonu, multipl skleroz, romatoid artrit, SLE ve organ spesifik otoimmün hastalıkların (Tip 1 diyabetes mellitus, Addison hastalığı gibi) akut alevlenme dönemlerinde prolaktinin serum düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu hastalıklarda

prolaktin Th1 lenfositlerden (hücresele bağışıklık sistemiyle ilişkili tip 1 yardımcı T hücreleri) IFN- γ ve IL-2 salgılanmasını artırıcı etkiye sahiptir (10). Bilindiğı gibi bu sitokinlerin otoimmün cevabı artırıcı etkileri bulunmaktadır. Hiperprolaktinemi prevalansı SLE'de %20-30 oranlarında bildirilmektedir. Tartışmalı olmakla birlikte, hiperprolaktinemi SLE'de aktif hastalık düzeyiyle ilişkilidir. Bu hastalıkta hiperprolaktinemi merkezi sinir sistemi, deri, eklem tutulumuyla ve lupus nefriti ile bağlantılıdır. Serum prolaktin düzeyleri, nöropsikiyatrik lupus ve lupus nefritinde IL-6 düzeyleriyle paralellik göstermektedir (75). SLE'de hiperprolaktinemi ile ANA (anti nükleer antikor), anti-dsDNA (anti-çift sarmal DNA), antikardiyolipin, antimikrozomal antikorlar ve hipokomplementemi varlığı arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Bu da prolaktinin Th2 lenfositlerinde (hümoreal bağışıklık sistemiyle ilişkili tip 2 yardımcı T hücreleri) otoantikor üretimi yolunda bir aktivite artışı sağladığını düşündürmektedir (10,75,77).

Yukarıda bahsedilen otoimmün hastalıklarda saptanan hiperprolaktineminin hipofizden mi, yoksa lenfositlerden mi (örneğin romatoid artritde tutulan eklemdeki sinoviyal infiltrat) kaynaklandığı bilinmemektedir (10,75,77).

Aynı zamanda in vivo ve in vitro kanıtlar, prolaktinin otoimmünitenin başlamasında rol oynadığını göstermiştir. Matera ve ark (77), prolaktinin lenfositlerin yüzeyindeki İnterlökin-2 reseptörlerinin ekspresyonunu uyararak ve daha sonra bu sitokinin etkisini artırarak Th1 lenfosit baskın otoimmün hastalıkların gelişimini desteklediğini öne sürmüştür. Benzer olarak; Duncan ve ark, prolaktinin Th1 sitokin salınımını stimule ettiğini ve özellikle IFN-1 yoluyla IFN-gama üretimini artırdığını bulmuştur. Ek olarak, prolaktinin otreaktivite ve otoimmünite gelişiminde rol oynayan B lenfositleri üzerinde antiapoptotik etkisi olduğunu göstermiştir (4).

2.3.2. Akromegali ve tiroid otoimmünitesi

Tiroid büyümesi ve akromegalisi olan hastalarda hipotalamik-pituiter-tiroid aks bozuklukları yaygındır. Geçmiş 20 yıldan daha fazla bir süredir daha sensitif görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle, tiroid nodül ve guatr prevalansı önemli ölçüde artmıştır. Akromegali bağlamında bu problemlerin patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Tiroid hücreleri IGF-1 reseptör eksprese ederler ve TSH-IGF-1 etkileşimi tiroit hücre büyümesinde sinerjistik etki gösterir. BH'un timus epitel proliferasyonu üzerinde de stimülatör etkisi olduğu, diferansiasyonu sağladığı ve T hücre maturasyonu için gerekli

sitokinleri ürettiği gösterilmiştir (1,2). BH ve IGF-1, timus T hücrelerinin olgunlaşması üzerine immüno-modölatör etkilidir. Ayrıca BH, timus epitel proliferasyonu ve diferansiasyonu üzerinde ve T hücrelerinin olgunlaşması için gerekli sitokin üretiminde uyarıcı bir etkiye sahiptir (12-14).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda retrospektif olarak yapıldı. Çalışma KSÜ Etik Kurulu'nun 28.12.2016 tarihli ve 06 sayılı kararı ile onaylandı.

3.1. Çalışma dizaynı ve hastalar:

Çalışmamıza alınan hasta grubu, Ekim 2014 ile Aralık 2017 tarihleri arasında KSÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde hipofiz adenomu nedeniyle takip ve tedavisi yapılanlar arasından seçildi. Çalışmaya 82 kadın (yaş, 38,02±12,74), 52 erkek (yaş, 44,59±14,46) toplam 134 hasta (yaş, 40,57±13,76) alındı. Ayrıca kontrol grubu olarak alınan hastalar, endokrinoloji polikliniğine başvurup hipofiz adenomu olmayan, benzer yaş ve VKİ'ye sahip hastalar arasından seçildi. Kontrol grubuna 54'ü kadın (yaş, 39,78±11,77) 109'u erkek (yaş, 36,01±11,20) olmak üzere toplam 163 hasta (yaş, 38,53±11,68) alındı.

3.2. Çalışmaya Kabul ve Dışlama Kriterleri:

Çalışmaya 18 yaş üzerinde hipofiz adenomu olan ve tiroid otoantikörleri, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid ultrasonografisi yapılmış olan hastalar alındı. Ayrıca Endokrinoloji Polikliniğine başvuran ve hipofiz adenomu olmayan, benzer yaş ve cinsiyette hastalar kontrol grubu olarak alındı.

On sekiz yaş altındakiler, sigara kullananlar, tiroid fonksiyonlarını etkileyecek ilaç kullanımı olanlar, karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar, gebelik ve laktasyon döneminde olanlar, hipofiz dışı tümörü olanlar, hipotalamus ve/veya hipofiz bezinin infiltratif hastalıkları, lenfositik hipofizit, makroprolaktinemi, ilaca bağlı prolaktin yüksekliği olan, tedavi edilmemiş hipotiroidisi olanlar, suprafizyolojik dozda glukokortikoid veya diğer immunsupresif tedavileri kullananlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca hipofiz adenomu grubunda bulunmaması istenen şartlar kontrol grubu için de geçerli kabul edildi.

Çalışmaya alınan hastaların dosyalarından sosyo-demografik özellikleri kaydedildi. Laboratuvar verilerinden; açlık glukoz, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), sodyum, potasyum, kalsiyum, total kolesterol, trigliserid (TG), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), anti-TPO ve anti-TG seviyeleri kaydedildi. Ayrıca

hipofiz adenomu hastalarının fonksiyonel değerlendirmesi için hormon paneli olarak; FSH, LH, estradiol, total testosteron, kortizol, prolaktin, BH, IGF-1, ACTH, TSH, sT4 seviyeleri dosyalardan retrospektif inceleme sonucunda elde edildi. Fonksiyone hipofiz adenomu (prolaktinoma, akromegali, cushing hastalığı, TSHoma) tanısında, klinik ve radyolojik görüntüleme bulguları ile birlikte laboratuvar verileri (sırasıyla, en az 2 farklı ölçümde yüksek prolaktin seviyesi; yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş yüksek IGF-1 seviyesi ve oral glukoz tolerans testi sırasında baskılanmayan BH seviyeleri; 24 saatlik idrarda yüksek kortizol atılımı, dexametazon supresyon testi sırasında baskılanmayan kortizol seviyeleri; yüksek TSH, sT4 seviyeleri) kullanıldı (78). Hormon hipersekresyonunun laboratuvar ve klinik bulguları olmayanlar NFHA olarak kabul edildi. Ayrıca dosyalardan görüntüleme bulguları (Tiroid USG ve hipofiz MRG) kaydedildi. Otoimmün tiroid hastalığı, en az 2 kriter varlığına göre kondu. Bunlar: 1) Tiroid USG’de otoimmün tiroidit bulgusu (heterojenite, hipoekojenite, ve tiroid parankiminde psödonodüler görünüm), 2) tiroid otoantikörlerinden en az birinde pozitiflik olması (anti-TPO >35 mIU/ml ve/veya anti-TG >40 mIU/ml) ve 3) bozulmuş tiroid fonksiyon testi (hipertiroidi veya hipotiroidi) idi (79). Nodüler guatr (NG) USG kullanılarak belirlendi ve nodül çapı 5 mm’yi aşan belirli bir oluşum olarak tanımlandı (80). En az bir nodül varlığı NG olarak kabul edildi. Bu değerlendirmeler polikliniğe başvuran ve hipofiz adenomu olmayan kontrol grubu içinde yapıldı.

3.3. Laboratuvar Analiz

Çalışmamızda biyokimyasal parametreler, sodyum, potasyum, kalsiyum, kreatinin, ALT, lipid profili (LDL, HDL, TG) biyokimya analizörü ve ticari kit (Siemens, Advia 1800 Chemistry System, Germany) kullanılarak spektrofotometrik metodla ölçüldü. FSH, LH, estradiol, total testosteron, kortizol, prolaktin, BH, IGF-1, ACTH, TSH, sT4, anti-TG, anti-TPO hormon analizörü ve ticari kit (Siemens, Advia Centaur XP System, Germany) kullanılarak kemiluminesans metodla KSÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında ölçüldü.

Biyokimyasal parametrelerin normal referans aralıkları; kreatinin 0.6-1.2 mg/dl, total kolesterol 0-200 mg/dl, trigliserit 0-150 mg/dl, HDL 26-86 mg/dl, LDL 0-130 mg/dl, ALT 7-45 u/l, sodyum 135-146 mEq/l, potasyum 3.5-5.5 mEq/l, kalsiyum 8.4-10.2 mg/dl, TSH 0.4-4.2 uIU/ml, sT4 0.8-2.7 ng/dl, anti-TG 0-40 IU/ml, anti-TPO 0-35 IU/ml, FSH 0,1-100,6 mIU/ml, LH 0,02-56,6 mIU/ml , östradiol 0-356,7 pg/ml, total testosteron 14-827 ng/dl , BH

0-18 ng/ml, IGF-1 11-836 ng/ml, ACTH 0-46 pg/mg, kortizol 5-23 ug/dl, prolaktin 3-23.2 ng/ml olarak alındı.

3.4. Radyolojik İnceleme

3.4.1. Tiroid ultrasonografi:

Tiroid USG her hastaya yapılarak nodül veya parankimal heterojenite gibi herhangi bir anormalliğin olup olmadığı araştırıldı. Bütün katılımcıların gri skala ölçümleri aynı endokrinolog tarafından, aynı ultrasonografi aleti (Logic 9 Doppler system, General electric medical systems, Milwaukee, WI, USA) ile 12 Mhz genişlikte lineer transduser kullanılarak yapıldı. Hasta supin pozisyonunda boynu hiper ekstansiyonda uzanırken deri akustik materyalle kaplandı. Tiroid bezi üç boyutta tarandı. Her bir lobun kalınlık, genişlik (transvers planda) ve uzunluğu (longitudinal planda) ölçüldü. Tiroid parankimi, nodül, heterojenite, hipoekojenite, ve psödonodüler görünüm açısından değerlendirildi.

3.4.2. Hipofiz manyetik rezonans görüntüleme:

Philips Ingenia 1.5 T (Eindhoven, the Netherlands) MRG cihazında elde olunmuş olan dinamik hipofiz MRG ile aynı radyolog tarafından çalışma istasyonu (IntelliSpace Portal Philips v6.03.13200 Philips Healthcare Nederland B.V, Veenpluis 4-6, 5684 PC Best, the Netherlands)'da değerlendirildi. Hipofiz bezinde saptanan ≥ 1 cm adenomlar makroadenom, < 1 cm olanlar mikroadenom olarak kabul edildi (81).

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verilerinden kategorik değişkenler, sıklık ve yüzde oranıyla ve sayısal değişkenler ise "ortalama+standart sapma" olarak verildi. Verilerin dağılımı Kolmogorow Smirnow testi ile değerlendirildi. Normal dağılan sayısal veriler parametrik testlerden Independent sample T test ile değerlendirilirken, normal dağılmayan sayısal veriler nonparametrik testlerden Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalar Ki-kare testi ile yapıldı. Verilerin korelasyonu ise bivariate test olan Spearman testi ile değerlendirildi. P değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 134 HA'lı hasta (hasta grubu) (yaş, 40,57±13,76) ve 163 HA olmayan hasta (kontrol grubu) (yaş, 38,53±11,68) olmak üzere toplam 297 hasta alındı.

4.1. Demografik, klinik ve radyolojik veriler:

Hipofiz adenomu ve kontrol grubu yaş, VKİ ve cinsiyet açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grup eşlik eden ek hastalıkları açısından değerlendirildiğinde (diyabet ve hipertansiyon) de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hipofiz adenomu ve kontrol grubunun demografik verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	HA grubu n=134	Kontrol grubu n=163	p
Yaş (yıl)	40,57±13,76	38,53±11,68	0,169
VKİ (kg/m ²)	28,59±5,76	28,09±4,93	0,425
Cinsiyet (K/E) (n)	82/52	109/54	0,185
Ek hastalık n(%)			
Yok	110(%82,1)	148(%90,8)	
DM	14(%10,4)	9(%5,5)	0,086
HT	10(%7,5)	6(%3,7)	

Hipofiz adenomu, HA; VKİ, Vucut kitle indeksi; DM, Diyabetes mellitus; HT, Hipertansiyon

4.2. Hipofiz adenomu ve kontrol grubunun tiroid ultrasonografik değişiklikleri, fonksiyon testleri, otoantikör ve OTH sıklığının karşılaştırılması:

Hipofiz adenomu ve kontrol grubu tiroid ultrasonografik değişiklikler açısından değerlendirildi. Tiroidit ve NG, HA grubunda sırasıyla, %21,6 ve %40,3, kontrol grubunda ise sırasıyla %22,1 ve %28,8 saptandı ve hasta grubunda tiroidit sıklığı kontrol grubu ile benzerken ($p>0,05$), NG sıklığı ise istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,038$). Her iki grup tiroid fonksiyonları açısından değerlendirildiğinde, hasta grubunda hipotiroidi sıklığı %6 saptanırken, kontrol grubunda %4,3 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Hipertiroidi her iki grupta da saptanmadı. Hipofiz adenomu grubunda TSH

seviyeleri $1,88\pm 1,26$ uIU/ml, kontrol grubunda $1,71\pm 1,38$ uIU/ml olarak referans aralıkları içinde saptandı, ancak istatistiksel olarak HA grubunda daha yüksekti ($p=0,038$). sT4 HA grubunda $1,04\pm 0,19$ ng/dl, kontrol grubunda ise $1,12\pm 0,27$ ng/dl olarak saptandı. sT4 düzeyi HA grubunda normal referans seviyelerde olmakla birlikte anlamlı derecede daha düşüktü ($p=0,002$). Tiroid otoantikörleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında ise, HA grubunda tiroid otoantikör pozitifliği (anti-TPOve/veya anti-TG) %17,2 ve kontrol grubunda ise %9,2 saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,031$). Anti-TG ortalama düzeyi HA grubunda $46,88\pm 8,86$ IU/ml; kontrol grubunda $25,33\pm 4,23$ IU/ml olarak saptandı. Anti-TG düzeyi HA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,000$). Anti-TPO düzeyi HA grubunda $62,70\pm 10,88$ IU/ml; kontrol grubunda $41,83\pm 9,14$ IU/ml olarak saptandı. Anti-TPO düzeyi de HA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,000$). Ancak OTH açısından bakıldığında, HA ve kontrol grubu arasında hasta grubu lehine bir yükseklik bulunmasına rağmen oran istatistiksel açıdan anlamlı değildi (sırasıyla, %10,4 ve 6,1, $p>0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Hipofiz adenomu grubu ve kontrol grubunun tiroid USG, tiroid fonksiyonu, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikör seviyeleri ve OTH sıklığının karşılaştırılması

Parametreler		HA grubu n=134	Kontrol grubu n=163	
USG n(%)	Tiroidit	29/134(%21,6)	36/163(%22,1)	0,512
	NG	54/134(%40,3)	47/163(%28,8)	0,038
Hipotiroidi n(%)		8/134(%6)	7/134(%4,3)	0,346
Hipertiroidi		0	0	-
Antikör n(%)	Pozitif	23/134(%17,2)	15/163(%9,2)	0,031
TSH (uIU/ml)		1,88±1,26	1,71±1,38	0,038
sT4 (ng/dl)		1,04±0,19	1,12±0,27	0,002
Anti-TG (IU/ml)		46,88±8,86	25,33±4,23	0,000
Anti-TPO (IU/ml)		62,70±10,88	41,83±9,14	0,000
OTH n(%)		14/134(%10,4)	10/153(%6,1)	0,175

Hipofiz adenomu, HA; USG, Ultrasonografi; NG, Noduler guatr; TF, Tiroid fonksiyonu; TSH, Tiroid stimulan hormon; sT4, Serbest tiroksin; Anti-TG, tiroglobulin antikör; Anti-TPO, Anti-tiroid peroksidaz; OTH, otoimmün tiroid hastalığı

4.3. Fonksiyone ve nonfonksiyone hipofiz adenomlu hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri:

Fonksiyone ve NFHA'lı hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri Tablo 3'de görülmektedir. Gruplar arasında yaş, VKİ, cinsiyet, mikro/makroadenom ve cerrahi operasyon oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Hipopituitarizm oranı NFHA grubunda %44,89, FHA grubunda ise %5,88 saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde prolaktin seviyeleri FHA grubunda anlamlı derecede daha yüksek, BH, IGF-1 ve kortizol seviyeleri anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0,05$). Tiroid fonksiyon testleri açısından ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 3. Hipofiz adenomlu hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri

Parametreler	NFHA n=49	FHA n=85	p
Yaş	38,95±13,95	41,50±13,64	0,169
VKİ (kg/m ²)	27,65±6,81	29,13±5,02	0,425
Cinsiyet (K/E) (n)	26/23	56/29	0,100
Mikro/ Makroadenom (n)	25/24	42/43	0,500
TS cerrahi olanlar n(%)	12(%24,48)	25(%29,4)	0,182
Hipopituitarizm n(%)	22(%44,89)	5(%5,88)	0,000
Prolaktin (ng/ml)	10,99±1,34	547,22±142,29	0,000
BH (ng/ml)	1,21±0,17	0,55±0,17	0,002
IGF-1 (ng/ml)	226,39±23,30	132,75±12,67	0,002
Kortizol (mcg/dl)	12,95±0,63	11,25±0,74	0,022
TSH (uIU/ml)	1,52±1,46	1,82±1,33	0,234
sT4 (ng/dl)	1,07±0,26	1,02±0,147	0,143

NFHA, nonfonksiyone hipofiz adenomu; FHA, fonksiyone hipofiz adenomu; VKİ, vücut kitle indeksi; TS cerrahi, transfenoidal cerrahi; BH, büyüme hormonu; IGF-1, insülin benzeri büyüme faktörü; TSH, Tiroid stimulan hormon; sT4, Serbest tiroksin

4.4. Hipofiz adenomu olan hastaların fonksiyona göre alt grup analizi, tiroid fonksiyonları, otoimmünite ve görüntüleme açısından dağılımı:

Hipofiz adenomu olan hastaların fonksiyona göre alt grup sınıflaması, tiroid fonksiyonları, otoimmünite ve görüntüleme açısından dağılımı Tablo 4'de görülmektedir. Hipofiz adenomlu 134 hastanın 49'unda NFHA, 66'sında prolaktinoma, 16'sında akromegali, 3'ünde Cushing hastalığı vardı. NFHA olanlarda %8,2, akromegali hastalarında %25 ve prolaktinomalılarda %22,7 oranında tiroid otoantikör pozitifliği saptanırken, cushing hastalığı olanlarda ise antikör pozitifliği yoktu. Tiroid ultrasonografisinde tiroidit bulgusu, NFHA'da %22,4, akromegali grubunda %31,3, prolaktinoma grubunda %19,7 saptanırken, cushing hastalığı olanlarda ise saptanmadı. Noduler guatr oranı ise cushing hastalarının tümünde, akromegali grubunun %62,5'inde, prolaktinoma grubunun %47'sinde ve NFHA grubunun %20,4'ünde saptandı. Tiroid fonksiyonları açısından bakıldığında ise; primer hipotiroidi akromegali hastalarının %12,5'inde, NFHA'da %6,1 ve prolaktinoma grubunda %4,5 oranında saptandı. Cushing hastalığı olanlarda hipotiroidi saptanmadı. Ayrıca hiçbir grupta hipertiroidi saptanmadı. OTH açısından bakıldığında ise, NFHA'da %8,2, prolaktinoma gurubunda %10,6, akromegali grubunda ise %18,8 saptanırken cushing hastalarında OTH'ya rastlanmadı.

Tablo 4. Hipofiz adenomu olan hastaların fonksiyona göre dağılımı ve tiroid fonksiyonları, otoantikör, ultrasonografi bulgu oranları

		NFHA n=49	Prolaktinoma n=66	Akromegali n=16	Cushing n=3
Antikör n(%)	Pozitif	4(%8,2)	15(%22,7)	4(%25,0)	0
USG	Tiroidit	11(%22,4)	13(%19,7)	5(%31,3)	0
n(%)	NG	10(%20,4)	31(%47,0)	10(%62,5)	3(%100,0)
TFT n(%)	Hipotiroidi	3(%6,1)	3(%4,5)	2(%12,5)	0
	Hipertiroidi	0(%0,0)	0(%0,0)	0(%0,0)	0
OTH n(%)		4/49(%8,2)	7/66(%10,6)	3/16(%18,8)	0

Nonfonksiyone hipofiz adenomu, NFHA; USG, Ultrasonografi; TFT, Tiroid fonksiyon testi; NG, Noduler guatr; OTH, otoimmün tiroid hastalığı

4.5. Fonksiyone ve NFHA grubunun OTH, tiroid otoantikörleri, ultrasonografi bulguları ve tiroid fonksiyonları açısından karşılaştırılması:

Fonksiyone hipofiz adenomu ve NFHA grubu tiroid otoantikörleri, ultrasonografi bulguları ve tiroid fonksiyonları açısından karşılaştırıldığında; tiroid otoantikör pozitifliği, FHA grubunda %22,4, NFHA grubunda %8,2 oranında saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,028$). Tiroid ultrasonografide tiroidit ve NG oranı, FHA grubunda sırasıyla %21,2 ve %51,8, NFHA grubunda ise sırasıyla, %22,4 ve %20,4 saptandı. Fonksiyone hipofiz adenomu olan grupta tiroidit oranı NFHA grubu ile benzerken ($p>0,05$), NG oranı ise anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,001$). Hipotiroidi oranı ise FHA grubunda %5, NFHA grubunda %6,1 saptandı ve gruplar arasında anlamlı olarak fark yoktu ($p>0,05$). Son olarak OTH açısından bakıldığında ise, FHA grubunda NFHA'ya göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükseklik olduğu görüldü (sırasıyla, %11,8 ve 8,2, $p=0,512$) (Tablo 5).

Tablo 5. Fonksiyone ve nonfonksiyone hipofiz adenomu grubunun tiroid fonksiyonları, otoantikör ve USG verilerinin karşılaştırılması

Parametreler		NFHA grubu n=49	FHA grubu n=85	p
Antikör n(%)	Pozitif	4/49(%8,2)	19/85(%22,4)	0,028
USG n(%)	Tiroidit	11/49(%22,4)	18/85(%21,2)	0,592
	NG	10/49(%20,4)	44/85(%51,8)	0,000
TFT n(%)	Hipotiroidi	3/49(%6,1)	5/85(%5,9)	0,614
OTH		4/49(%8,2)	10/85(%11,8)	0,512

NFHA, nonfonksiyone hipofiz adenomu; FHA, fonksiyone hipofiz adenomu; USG, Ultrasonografi; TFT, Tiroid fonksiyon testi; NG, Noduler guatr, TFT, tiroid fonksiyon testi; OTH, otoimmün tiroid hastalığı

4.6. Fonksiyone hipofiz adenomu alt gruplarının NFHA grubu ile tiroid fonksiyonları, otoantikör, OTH ve USG verileri açısından karşılaştırılması:

Nonfonksiyone hipofiz adenomu olanlarla prolaktinoma ve akromegali grubu tiroid otoantikör pozitifliği açısından karşılaştırıldığında, prolaktinoma ve akromegali grubunda NFHA grubuna göre otoantikör pozitifliği anlamlı düzeyde daha yüksekti (sırasıyla %8,2, %22,7 ve %25, $p<0,05$). Noduler guatr oranı da, prolaktinoma ve akromegali grubunda NFHA grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (sırasıyla, %20,4, %47 ve %62,5, $p<0,05$). Tiroidit oranı ise gruplar arasında istatistiksel olarak benzer saptandı ($p>0,05$). Gruplar arasında hipotiroidi sıklığı açısından bakıldığında da anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla, %6,1, %4,5 ve %12,5, $p>0,05$). OTH sıklığı açısından gruplar karşılaştırıldığında, NFHA'ya göre prolaktinoma (%8,2/10,6, $p>0,05$) ve akromegali grubunda (%8,2/18,8, $p=0,029$) oran daha yüksekti (Tablo 6).

Fonksiyone hipofiz adenomu alt gruplarından cushing hastalarının sayısı az olduğundan istatistiksel olarak diğer gruplarla karşılaştırılmadı. Ancak akromegali ve prolaktinoma grubu aynı parametreler açısından karşılaştırıldı. Antikör pozitifliği, hipotiroidi ve ultrasonografide tiroidit oranı açısından bakıldığında anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$), nodüler guatr oranı akromegali grubunda prolaktinoma grubuna göre anlamlı

derecede yüksek saptandı (sırasıyla, %62,5 ve %47,0, p=0,042). Ayrıca OTH sıklığına bakıldığında ise akromegali grubunda prolaktinoma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı (sırasıyla, %18,8 ve %10,6, p=0,032) (Tablo 6).

Tablo 6. Akromegali ile prolaktinomalı hastaların ve bu hastalarla NFHA olanların tiroid otoimmünitesi, ultrasonografik özellikleri ve tiroid fonksiyonları açısından karşılaştırılması

Parametreler	NFHA - Prolaktinoma n=49/66		NFHA- Akromegali n=49/16		Prolaktinoma- Akromegali n=66/16	
		p		p		p
Antikor Pozitif n(%)	4/15(%8,2/22,7)	0,038	4/4(%8,2/25,0)	0,002	15/4(%22,7/25)	0,539
USG n(%)	11/13(%22,4/19,7)	0,625	11/5(%22,4/31,3)	0,092	13/5(%19,7/31,3)	0,317
Tiroidit NG	10/31(%20,4/47,0)	0,003	10/10(%20,4/62,5)	0,002	31/10(%47,0/62,5)	0,042
Hipotiroidi n(%)	3/3(%6,1/4,5)	0,707	3/2(%6,1/12,5)	0,406	3/2(%4,5/12,5)	0,233
OTH n(%)	4/7(%8,2/10,6)	0,660	4/3(%8,2/18,8)	0,029	7/3(10,6/18,8)	0,032

NFHA, nonfonksiyone hipofiz adenomu; USG, Ultrasonografi; TFT, NG, Noduler guatr, TFT; OTH, otoimmün tiroid hastalığı

4.7. Korelasyon analizi:

Hipofiz adenomu olan hastaların demografik veriler ve hormon parametreleri ile tiroid otoantikörleri arasındaki korelasyon Tablo 7’de görülmektedir. Hipofiz adenomu olan hastaların yaş, VKİ, sT4, BH, IGF-1 ve kortizol seviyeleri ile anti-TG ve anti-TPO seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken, prolaktin seviyeleri ile anti-TG ve anti-TPO seviyeleri arasında orta derecede pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla, r=0,416, p=0,000 ve r=0,473, p=0,000). Ayrıca TSH ile anti-TG arasında zayıf pozitif korelasyon (r=0,187, p=0,030) ve anti-TPO seviyeleri ile de orta derecede pozitif korelasyon saptandı (r=0,252, p=0,003).

Tablo 7. Hipofiz adenomu olan hastaların demografik veriler ve hormon parametreleri ile tiroid otoantikörleri arasındaki ilişki

Parametreler		Anti-TG	Anti-TPO
Yaş	r	-0,044	-0,140
	p	0,616	0,108
VKİ(kg/m ²)	r	0,036	-0,002
	p	0,678	0,979
TSH (uIU/ml)	r	0,187(*)	0,252(**)
	p	0,030	0,003
sT4 (ng/dl)	r	0,012	-0,072
	p	0,895	0,407
Prolaktin (ng/ml)	r	0,416(**)	0,473(**)
	p	0,000	0,000
BH (ng/ml)	r	-0,075	0,083
	p	0,389	0,342
IGF-1 (ng/ml)	r	0,013	0,024
	p	0,883	0,779
Kortizol (mcg/dl)	r	-0,147	-0,003
	p	0,091	0,969

Anti-TG, tiroglobulin antikor; Anti-TPO, Anti tiroid peroksidaz; VKİ, vücut kitle indeksi, TSH, Tiroid stimulan hormon; sT4, Serbest tiroksin; BH, büyüme hormonu; IGF-1, insülin benzeri büyüme faktörü

5.TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Otoimmün tiroid hastalığı en yaygın görülen organ spesifik otoimmün bozukluktur. Tiroid otoimmünitesinin kesin etyolojisi bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlık ile çevresel faktörler arasındaki etkileşim, tiroid otoimmünitesi sürecini başlatan önemli etkenlerdir (82). Hipofiz adenomu ve tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişki açık değildir. Literatürde birkaç çalışmada FHA'lı hastalarda özellikle hiperprolaktinemi ve OTH arasında ilişki gösterilmiştir (4,5,11) Ancak NFHA'lı hastalarda da artmış tiroid otoimmünitesi prevalansını gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (4). Bu nedenle biz bu çalışmada, HA olanlarda hormon aktivitesi ile tiroid otoimmünitesi ve guatr sıklığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Prolaktin sadece ön hipofizden değil aynı zamanda bağışıklık hücreleri, nöronlar, prostat, deri ve desidua gibi hipofiz dışı birçok organdan da salgılanan polipeptid bir hormondur (83). İmmun cevapta önemli rol oynar. Hümorale ve hücresele immün yanıt üzerinde immünomodülatör etkilidir (7,84-86). Antijen sunumu üzerine etki göstererek majör doku uygunluk kompleksinin kendine özgü oto-antijenlere verdiği tepkiyi artırır ve self tolerans kaybına neden olur (85). Ayrıca artmış otoreaktiviteye katkıda bulunabilecek immünoglobülin üretimini artırır (87). Prolaktin, T ve B lenfositler ile makrofajlarda bulunan reseptörüne bağlanarak proinflatuvar etki gösterir (7). Bu nedenle prolaktin seviyelerinin normal aralıklardan sapması immün sistemde önemli değişikliklerle sonuçlanabilmektedir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, anti-prolaktin antikoru verilerek hem hipofizer hem de ekstrapitüiter prolaktin eksikliği oluşturulması sonucunda lenfo-hematopoetik sistemde ölümcül bozulma olduğu gösterilmiştir (77). Tersine hiperprolaktineminde otoimmün hastalık riskini artırabileceği gösterilmiştir (75). Gebelik ve emzirme ile ilişkili fizyolojik hiperprolaktineminin bile postpartum romatoid artrit alevlenme veya relaps riskini artırabileceği hipotezini destekleyen veriler mevcuttur (88,89). Anti-TG ve anti-TPO, tiroid inflamasyonunun göstergeleridir ve bu otoantikörlerin saptanması, otoimmün tiroid hastalığının teşhis edilmesinde çok spesifik araçlardır (90). Giusti ve ark. (91), hiperprolaktinematik hastalarda yaptıkları çalışmalarında kontrol grubuna göre guatr ve kronik tiroiditi içeren ultrasonografik değişikliklerin (sırasıyla,%30,8 ve %15,5) ve otoantikör prevalansının (sırasıyla %29,6 ve %14,3) anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ferrari ve ark. (92)'nin çalışmasında, 82 hiperprolaktinemili kadının % 20'sinde anti-TG, %12'sinde anti-mikrozomal antikör pozitifliği bildirilmiştir). Kramer ve ark.

(76) tarafından yapılan bir seride, tiroid otoantikor pozitiflik oranı, tedavi edilmemiş hiperprolaktinemi % 57.1, tedavi edilenlerde % 10 ve kontrol grubunda % 3.6 saptanmıştır. Aksine Onal ve ark. (93) ise, hiperprolaktinemi hastalar ve kontrol grubunu tiroid otoantikor pozitifliği açısından karşılaştırmış ve anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (sırasıyla, %25 ve %22). Ancak hiperprolaktinemi, tiroid otoimmünitesi ve tiroid fonksiyon bozukluğunun şiddeti arasında ilişki saptanmıştır. Bunların dışında otoimmün bozuklukların akut alevlenmeleri sırasında da prolaktin seviyelerinin arttığı görülmüştür (10). Aynı zamanda HT'li hastalarda da, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek prolaktin ve düşük kortizol düzeyleri saptanmıştır (94). Başka bir çalışmada ise, hipotiroidisi olan hashimoto tiroiditli hastalarda hiperprolaktinemi saptanırken, ötiroid hastalarda prolaktin yüksekliği saptanmamış ve kronik tiroiditi olup özellikle de tiroid fonksiyonlarında bozulma olanlarda prolaktin seviyesine bakılması önerilmiştir (95). Şizofrenisi olan hastalarda yapılan bir başka çalışmada, hiperprolaktinemi prevalansı tiroid otoantikor pozitif olan hastalarda % 81, negatif olanlarda ise % 49 olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (96).

Prolaktinomali hastalarda da OTH göstergesi olan tiroid otoantikor prevalansının yüksek olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir. Elenkova ve ark. (5)'nin çalışmasında prolaktinomalı hastalarda (%29,9) sağlıklı kontrollere (%10,4) göre OTH prevalansı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Başka bir çalışmada tedavi edilmemiş prolaktinomali hastalarda hem tedavi edilmiş prolaktinomalara hem de sağlıklı gruba göre artmış tiroid otoantikor prevalansı saptanmıştır (11). Larouche ve ark. (4)'nin çalışmasında da, prolaktinoma grubunda NFHA'lı gruba göre anlamlı derecede daha yüksek tiroid otoantikor pozitifliği saptanmakla birlikte (sırasıyla %28 ve %16), genel popülasyonla (%8) karşılaştırıldığında her iki grupta da OTH prevalansı daha yüksek saptanmıştır. Bizde çalışmamızda, tiroid otoantikor pozitifliğini (anti-TPO ve/veya anti-TG yüksekliği) HA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptadık (sırasıyla, %17,2 ve %9,2). Alt grup analizi yaptığımızda da FHA olanlarda NFHA olanlara göre daha yüksek otoantikor sıklığı olduğunu gördük (sırasıyla, %22,4 ve %8,2). Literatürün aksine NFHA olanlardaki oran kontrol grubu ile benzerdi. Bu durumda bize tiroid otoimmünitesinde hipofizer hormon aktivitesinin önemli olabileceğini düşündürdü. Bu nedenle FHA olanları ayrıca hormon aktivitesine göre tekrar değerlendirdiğimizde, literatürle benzer olarak prolaktinoma grubunda tiroid antikor prevalansı hem kontrol hem de NFHA grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti. OTH sıklığı ise, prolaktinoma grubunda (%10,6) NFHA grubuna (%8,2) göre istatistiksel olarak

anlamli olmamakla birlikte daha yuksekti. Ayrica prolaktin seviyeleri ile anti-TG ve antiTPO seviyeleri arasında orta derecede pozitif korelasyon vardi. Bu nedenle biz FHA'dan prolaktinomalarda literatürde de bildirildiği üzere hiperprolaktineminin tiroid otoimmünitesine katkıda bulunan faktörlerden biri olabileceğini düşündük.

Akromegalik hastalarda da tiroid hastalıklarının patogeneğinde tiroid otoimmünitesinin rolü hala tartışmalıdır. BH ve IGF-1, timus T hücrelerinin olgunlaşması üzerine immüno-modülatör etkilidir. Ayrıca BH, timus epitel proliferasyonu ve diferansiasyonu üzerinde ve T hücrelerinin olgunlaşması için gerekli sitokin üretiminde uyarıcı bir etkiye sahiptir (12-14). Literatürdeki bilgilerin çoğunda akromegali sıklıkla nodüler guatr ile ilişkilidir (2,97-99). Ancak akromegali ve OTH prevalansı ile ilgili veriler sınırlıdır. Dogansen ve ark. (3), prolaktinoma ile somatotropinomalari OTH prevalansı açısından karşılaştırmış ve tiroid otoantikor pozitifliğini prolaktinoma grubunda akromegali grubuna göre daha yüksek saptamıştır (sırasıyla, %33,0 ve %17,0). Bununla birlikte, Manevela ve ark. (1) ise, akromegali hastalarında OTH sıklığının genel popülasyona kıyasla daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bizim serimizde ise akromegali hastalarında tiroid otoantikor pozitifliği (%25,0) NFHA grubuna (%8,2) göre anlamlı derecede yüksekken, prolaktinoma grubu (%22,7) ile benzerdi. Otoimmün tiroid hastalığı sıklığı ise akromegali grubunda (%18,8) NFHA'ya (%8,2) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Ayrıca akromegali hastalarında prolaktinoma grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek OTH sıklığı vardı. Bu bulgular ve literatürdeki bilgiler, tiroid otoimmünitesinde hiperprolaktinemi dışında BH ve IGF-1 seviyelerinin de önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda BH ve IGF-1 ile tiroid antikor seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptamadık. Biz bununda akromegali hasta sayımızın az olmasından kaynaklandığını düşündük.

Akromegalik hastalarda guatr prevalansının genel popülasyondan daha yüksek olduğu ve palpasyon ile % 25-71 ve ultrason çalışmaları ile % 92 kadar yüksek oranda olduğu bilinmektedir (2,100). Tiroid hücreleri IGF-1 reseptörünü eksprese eder ve TSH-IGF-1 etkileşiminin tiroid hücre büyümesinde sinerjik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (101). Cannavo ve ark. (98) tarafından, akromegalik popülasyonda artmış guatr ve tiroid nodüleritesi (sırasıyla % 78 ve % 50) saptanmış, ancak tiroid hacmi ile serum BH, IGF1 veya TSH değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bildirilmemiştir. Literatürde, BH ve IGF-1 dışında guatr sıklığını etkileyecek yaş, vücut ağırlığı, hastalık süresi, insülin seviyeleri veya iyot

eksikliği gibi etkenlerde bildirilmiştir (102-105). Hiperprolaktinemi olan hastalarda da nodüler guatr, tiroid volümü ile ilgili çelişkili veriler bulunmaktadır. Elenkova ve ark. (5), prolaktinoma hastalarında tiroid volümünde ve nodüler guatr sıklığında anlamlı fark saptamamıştır. Onal ve ark. (93) tarafından da, hiperprolaktinemi ve kontrol grubu arasında nodüler guatr sıklığı açısından anlamlı farklılık bildirilmemiştir (sırasıyla, %27 ve %31, $p=0.437$). Aksine Sayki ve ark. (11), tarafından ise, prolaktinomalı hastalarda artmış tiroid volümü ve nodül prevalansı olduğu ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da nodül sıklığı HA grubunda (%40,3) kontrol grubuna (%28,8) göre daha yüksek saptandı. Ayrıca nodüler guatr sıklığı NFHA grubunda (%20,4) kontrol grubu ile benzer, prolaktinoma grubunda (%47,0) kontrole göre belirgin yüksek olmakla birlikte, akromegali grubunda (%62,5) en yüksekti. İyot eksikliği guatr prevalansını artıran önemli bir etkidir ve çalışmamızda iyot durumu değerlendirilemedi. Ancak çalışmaya alınan hastalar ve kontrol grubu hafif-orta iyot eksikliği bölgesi olan Kahramanmaraş ilinde yaşamaktaydı (106). Bu nedenle çalışmamızdaki guatr sıklığındaki artışın iyot eksikliğine bağlı olmadığını düşündük. Akromegali ve prolaktinomalı hastalarımızda gösterilen yüksek tiroid otoantikor frekansı, tiroid hastalıklarının gelişiminde önemli bir etiyopatogenik faktör olabilir. Ayrıca bu bulgular hipofizer hormonların (prolaktin ve BH) guatr oluşumunda da önemli olduğunu düşündürdü.

Sonuç olarak, çalışmamızda FHA (prolaktinoma ve somatotropinoma) ile tiroid otoimmünitesi ve guatr gelişimi arasında ilişki olduğu gösterildi. Bu nedenle biz prolaktinoma ve akromegali hastalarının OTH ve guatr açısından daha fazla risk altında olduğunu ve bu hastaların klinik takipleri sırasında bu durumun göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu çalışma FHA ve tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişkiyi HA olmayan kontrollerle karşılaştıran ilk çalışmadır. Bu nedenle biz HA hastalarında tiroid patolojilerinin değerlendirilmesi ile ilgili daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Manavela M, Vigovich C, Danilowicz K, Juri A, Miechi L, Fernandez Valoni V, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2015;18(6):912-5.
2. Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, et al; Acromegaly Study Group of the Italian Society of Endocrinology. Prevalence of thyroid diseases in

- patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(3):240-5.
3. Dogansen SC, Selcukbiricik OS, Bilir BE, Yarman S. The higher incidence of autoimmune thyroid disease in prolactinomas than in somatotrophinomas. *Growth Horm IGF Res.* 2016;29:45-9.
 4. Larouche V, Correa JA, Cassidy P, Beauregard C, Garfield N, Rivera J. Prevalence of autoimmune disease in patients with prolactinomas and non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary.* 2016;19(2):202-9.
 5. Elenkova A, Atanasova I, Kirilov G, Natchev E, Ivanova R, Kovatcheva R, Vandeva S, Tcharaktchiev D, Zacharieva S. Autoimmune hypothyroidism is three times more frequent in female prolactinoma patients compared to healthy women: data from a cross-sectional case-control study. *Endocrine.* 2017;57(3):486-93.
 6. McMurray RW. Estrogen, prolactin, and autoimmunity: actions and interactions. *Int Immunopharmacol* 2001;1: 995– 1008.
 7. Peeva E, Zouali M. Spotlight on the role of hormonal factors in the emergence of autoreactive B-lymphocytes. *Immunol Lett* 2005;101:123–43.
 8. Kochendoerfer SK, Krishnan N, Buckley DJ, Buckley AR. Prolactin regulation of Bcl-2 family members: increased expression of bcl-xL but not mcl-1 or bad in Nb2-T cells. *J Endocrinol* 2003;178:265-73.
 9. Reber, P.M. Prolactin and immunomodulation. *Am J Med* 1993; 95: 637–44.
 10. De Bellis A, Bizzarro A, Pivonello R, Lombardi G, Bellastella A. Prolactin and autoimmunity. *Pituitary* 2005; 8: 25– 30.
 11. Sayki Arslan M, Sahin M, Topaloglu O, Tural E, Karakose M, Gungunes A, et al. Hyperprolactinaemia associated with increased thyroid volume and autoimmune thyroiditis in patients with prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(6):882-6.
 12. Smaniotto S, Martins-Neto AA, Dardenne M, Savino W. Growth hormone is a modulator of lymphocyte migration. *Neuroimmunomodulation.* 2011;18(5):309-13.

13. W. Savino, M.C. Postel-Vinay, S. Smaniotto, M. Dardenne. The thymus gland: a target organ for the growth hormone, *Scand. J. Immunol.* 55 (5) (2002) 442 –452.
14. Savino W, Postel-Vinay MC, Smaniotto S, Dardenne M. The thymus gland: a target organ for growth hormone. *Scand J Immunol.* 2002;55(5):442-52.
15. Schatz H, Freiburger R, Richter C, Wiss F, Weber K. Influence of thyroid-stimulating hormone, epidermal growth factor, and insulin-like growth factor I on growth of thyroid cells in vitro. In: Goretzki P.E, Roher H.D. (Eds.), *Growth regulation of thyroid gland and thyroid tumors.* pp. 88-97, Karger Press, Basel, 1989.
16. Endocrine Surgeon: <http://www.endocrinesurgeon.co.uk/pituitary/pituitary.html>
17. Wu W, Rosenfeld MG. Development of Pituitary in *Endocrinology*. Editors: DeGroot LJ, Jameson JL, V. Edition, Philadelphia, Elsevier Saunders 2006; 11:686-699.
18. Standring S. *Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice.* 39th ed. p:381-383, Edinburgh, Elsevier, Churchill-Livingstone 2005.
19. Dere F. *Nöroanatomi ve fonksiyonel nöroloji.* Çukurova Üniversitesi Tıp. Fak. Yay. Kurulu, Adana, 1996.
20. Kayalı H, Satıroğlu G, Taşyurekli M: *İnsan Embriyolojisi.* 7. Basım Alfa Basım –yayın s.167-169, 1992.
21. Tindall GT, Borrow LD: *Tumors of the sellar and parasellar area in adults in youmans Jr* (ed): *Neurological surgery*, pp 3347-3504 WB Sanders S Company, USA, 1997.
22. Forsyth IA, Wallis M. Growth Hormone and prolactin- Molecular and functional evolution. *J Mammary Gland Biol* 2002;7(3):291-312.
23. Melmed S, Kleinberg D: 'Anterior Pituitary' in *Williams Textbook of Endocrinology.* Editors: Larsen RP, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, 10th Edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2003.
24. Eisenberg BM, Onesti S, Post KD: *Functioning pituitary tumors* in Robert H Wilkins, Sethi S Reganchoy (eds): *Principles of neurosurgery* pp: 34. 2- 34, Mosby-year book Europe Ltd England, 1994.

25. Rauschnig W: Brain Tumors and Tumor Like masses classification and Differential Diagnosis in Diagnostic neuroradiology (eds) pp. 461-485, Anne 6. OSBORN painted in USA, 1994.
26. Taner D, AtaseverA, Durgun B: Fonksiyonel nöroanatomi. ODTÜ Gelistirme Vakfi yayıncılık ve İletişim De. s. 105, Şubat 1998.
27. Baxter, J.D., and MacLeod, K. M.: Molecular basis for hormone action. In Bondy,P. K., and Rosenberg, L.E. (eds): Metabolic Control and Disease, 8th Ed. p. 104, Philadelphia, W.B.Saunders Co, 1980.
28. Erbaş T. Hipofiz Adenomlarının Fizyolojik Değerlendirilmesi, Hipofiz Adenomları, s:138-164, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2008.
29. Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, et al. Classification and pathology of sellar and parasellar tumors, pp:1021-1065, Prac Neurosurg, 1995.
30. Leontiou CA, Gueorguiev M, Van Der Spu et al. The Role of the Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein Gene in Familial and Sporadic Pituitary Adenomas. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(6):2390 –400.
31. Ortiz-Plata A, Tena-Suck ML, Pérez-Neri Í, Rembao-Bojórquez D, Fernández A, Pituitary Adenomas Clinico-Pathological, Immuno-histochemical and Ultrastructural Study pp. 50-69 www.intechopen.com, 2012.
32. Lopes MBS, Diagnostic Controversies in Pituitary Tumor Pathology AANP Companion Meeting, USCAP, 2013.
33. De Lellis R A, Liyod R V, Heitz P U et al. World Health Organization Classification of Tumours .Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon, 2004.
34. Fonksiyonsuz Hipofiz Adenomları, Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, s.1-6, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2017.
35. Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: What is new? Acta neuropathol 2006; 111:1-7.

36. Spada A, Mantovani G, Lania A. Pathogenesis of prolactinomas. *Pituitary* 2005; 8:7
37. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis&Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:273-288.
38. Akromegali, Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, s.27-34, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2017.
39. Labeur M, Theodoropoulou M, Sievers C, et al. New aspects in the diagnosis and treatment of Cushing disease. *Front Horm Res* 2006; 5:169-178.
40. Simard M. The biochemical investigation of Cushing syndrome. *Neurosurg Focus* 2004; 16(4):1332-46.
41. Beck-Peccoz P, Persani L, Mantovani S, Cortelazzi D, Asteria C: Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *Metabolism* 45 (8 Suppl 1): 75-79, 1996.
42. Subklinik Hipertirodi, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, s.19, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2016.
43. Gonadotropinoma, Hipofiz Hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, s.65-68, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2017.
44. Masters PA, Simons RJ. Clinical use of sensitive assays of thyroid stimulating hormone. *J Gen Intern Med* 1996; 11: 115- 27.
45. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G, İç Hastalıkları cilt 2, s.2217-2219, 2. Baskı Ankara: Güneş Kitapevi ISBN 975- 8531- 78- 6.
46. Jameson JL, Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Çeviri editörü: Sağlık Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon), s.2060-2075 , İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2004.
47. Glass CK, Holloway JM. Regulation of gene expression by the thyroid hormone receptor. *Biochem Biophys Acta* 1990; 1032: 157- 76.
48. Brent GA, Moore DD, Larsen PR. Thyroid hormone regulation of gene expression. *Ann Rev Physiol* 1991; 53: 17- 35.

49. Falk SA. Thyroid disease. New York, Raven Pres 1990; 27- 35.
50. Tiroid Fonksiyon Testleri ve Değerlendirilmesi, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, s.1-4, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2016.
51. Chiovato L, Bassi P, Santini F, Mammoli C, Lapi P, Carayon P, Pinchera A. Antibodies producing complement -mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77(6): 1700-1705.
52. Kohno Y, Yamaguchi F, Saito K, Niimi H, Nishikawa T, Hosoya T. Anti -thyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with chronic thyroiditis: differences in the ability to inhibit thyroid peroxidase activities. *Clin Exp Immunol.* 1991; 85(3): 459 -463.
53. Su O, Onsun N, Atılganoğlu U, Kural BY, Aygün S, Konuk E: Kronik urtikar etyopatogenezinin algoritmik yaklaşımının pratikte sağladığı yararlar. *Türkderm* 2002; 36: 24-28.
54. Green S.L, Reed C.E, Schroeter A.L: Double blind cross -over study comparing doxepin with diphenhydramine for the treatment of chronic urticaria *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 669 -674.
55. McLachlan SM, Feldt-Rasmussen U, Young ET, Middleton SL, Dlichert -Toft M, Siersboek-Nielsen K, Date J, Carr D, Clark F, Rees Smith B. IgG subclass distribution of thyroid autoantibodies: a 'fingerprint' of an individual's response to thyroglobulin and thyroid microsomal antigen. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987; 26(3): 335-346.
56. Türkteş I, Gokcora N, Demirsoy S, Çakır N, Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol.* 1997; 36(3): 187-190.
57. Subklinik Hipotiroidi, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, s.13-15, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2016.
58. Hipotiroidi, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, s.16-18, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2016.

59. Subklinik Hipertiroidi, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, s.19, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2016.
60. Tirotoksikoz/Hipertiroidi, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, s.21, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2016.
61. Mariotti S, et al., Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 71(3): p. 661-9.
62. Chazenbalk G.D. et al. Engineering the human thyrotropin receptor ectodomain from a non-secreted form to a secreted, highly immunoreactive glycoprotein that neutralizes autoantibodies in Graves' patients' sera. *J Biol Chem*, 1997; 272(30): p. 18959-65.
63. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*. 1996; 335(2): 99-107.
64. Mansourian AR, The immune system which adversely alter thyroid functions: a review on the concept of autoimmunity. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*, 2010; 13(16): p. 765-74.
65. Staii A, Mirocha S, Todorova-Koteva K, Glinberg S,Jaume JC, Hashimoto thyroiditis is more frequent than expected when diagnosed by cytology which uncovers a pre-clinical state. *Thyroid research*, 2010; 3(1): p. 11.
66. Vanderpump MP, The epidemiology of thyroid disease. *British medical bulletin*, 2011; 99: p. 39-51.
67. Zaletel K, Determinants of thyroid autoantibody production in Hashimoto's thyroiditis. *Expert review of clinical immunology*, 2007; 3(2): p. 217-23.
68. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği-Tiroid Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, s.12-44, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2016.
69. Menconi F, Monti M, Greenberg C, Oashi D. A, Osman T, Davies R, et al. Molecular amino acid signatures in the MHC class II peptide-binding pocket predispose to autoimmune thyroiditis in humans and in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008;105(37): 14034–14039. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806584105>
70. Lee G, & Andrew S. İ, *Goldman's Cecil Medicine-Thyroid*, 2012;1455-1457.

71. Glick A. B, Wodzinski A, Fu P, Levine, A D, & Wald, D. N. Impairment of Regulatory T-Cell Function in Autoimmune Thyroid Disease. *Thyroid*, 2013;23(7):871–878. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0514>
72. Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med. Review*, 2011;364:542-550.
73. Törring O, Tallstedt L, Wallin G, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine / a prospective, randomized study. *Thyroid Study Group. J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2986.
74. Ganesh BB, Bhattacharya P, Gopisetty A, Prabhakar BS, Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 2011; 31(10):721-31.
75. Vera-Lastra O, Jara LJ, Espinoza LR. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2002; 1:360-364.
76. Kramer CK, Tourinho TF, de Castro WP, da Costa Oliveira M. Association between systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, hyperprolactinemia and thyroid autoantibodies. *Arch Med Res.* 2005; 36:54-58.
77. Matera L, Mori M, Geuna M, Buttiglieri S, Palestro G. Prolactin in autoimmunity and antitumor defence. *J Neuroimmunol.* 2000; 109:47-55.
78. Penar PL, Nathan DJ, Nathan MH, Salsali A. Pituitary tumor diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2002 May;2(3):236-45.
79. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):391-7.
80. Knudsen N, Bols B, Bülow I, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Validation of ultrasonography of the thyroid gland for epidemiological purposes. *Thyroid.* 1999 Nov;9(11):1069-74.

81. Galland F, Vantyghem MC, Cazabat L, Boulin A, Cotton F, Bonneville JF, Jouanneau E, Vidal-Trécan G, Chanson P. Management of nonfunctioning pituitary incidentaloma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015 Jul;76(3):191-200.
82. McLeod D.S. & Cooper D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*, 2012; 42, 252–265.
83. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev*. 1996;17(6):639-69.
84. Chuang E, Molitch M.E, Prolactin and autoimmune diseases in humans. *Acta Biomed*. 2007; 78 (Suppl 1): 255–61.
85. Peeva E, Michael D, Cleary J, Rice J, Chen X, Diamond B. Prolactin modulates the naïve B cell repertoire. *J Clin Invest* 2003;111:275–83.
86. Di Rosa M, Zambito A.M, Marsullo A.R, Li Volti G, Malaguarnera L, Prolactin induces chitotriosidase expression in human macrophages through PTK, PI3-K, and MAPK pathways. *J. Cell. Biochem*. 2009;107(5): 881–9.
87. Lahat N, Miller A, Shtiller R, Toubi E. Differential effects of prolactin upon activation and differentiation of human B lymphocytes. *J Neuroimmunol* 1993;47:35–40.
88. Olsen N.J, Kovacs W.J, Hormones, pregnancy, and rheumatoid arthritis. *J. Gend. Specif. Med*. 2002; 5:28–37.
89. Hampl J.S, Papa D.J, Breastfeeding-related onset, flare, and relapse of rheumatoid arthritis. *Nutr. Rev*. 2001;59: 264–8.
90. Rho MH, Kim DW, Hong HP, Park YM, Kwon MJ, Jung SJ, et al. Diagnostic value of antithyroid peroxidase antibody for incidental autoimmune thyroiditis based on histopathologic results. *Endocrine*. 2012;42(3):647-52.
91. Giusti M, Foppiani L, Fazzuoli L, Molinari E, Guido R, Valenti S et al. An increased prevalence of thyroid echographic and autoimmune changes in hyperprolactinemic women on therapy with dopaminergic drugs. *Recenti Prog. Med*. 1999;90:147-151.

92. Ferrari C, Boghen M, Paracchi A, Rampini P, Raiteri F, Benco R, et al. Thyroid autoimmunity in hyperprolactinaemic disorders. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1983;104(1):35-41.
93. Onal ED, Saglam F, Sacikara M, Ersoy R, Cakir B. Thyroid autoimmunity in patients with hyperprolactinemia: an observational study. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Feb;58(1):48-52.
94. Legakis I, Petroyianni V, Sa ramantis A, Tolis G. Elevated prolactin to cortisol ratio and polyclonal autoimmune activation in Hashimoto's thyroiditis. *Horm. Metab. Res*. 2001;33:585–9.
95. Notsu K, Ito Y, Furuya H, Ohguni S, Kato Y. Incidence of hyperprolactinemia in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J* 1997;44:89–94.
96. Poyraz BC, Aksoy C, Balcioğlu I. Increased incidence of autoimmune thyroiditis in patients with antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(9):667-72.
97. Bogazzi F, Manetti L, Bartalena L, Gasperi M, Grasso L, Cecconi E, et al. Thyroid vascularity is increased in patients with active acromegaly, *Clin. Endocrinol*. 2002;57(1):65–70.
98. Cannavò S, Squadrito S, Finocchiaro M.D, Curtò L, Almoto B, A. Vieni, et al. Goiter and impairment of thyroid function in acromegalic patients: basal evaluation and follow-up, *Horm. Metab. Res*. 2000;32(5):190–195.
99. Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B, Erbas T, Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients, *Endocrine* 2014;45 (1):114–121.
100. Uchoa HB, Lima GA, Correa LL, Vidal AP, Cavallieri SA, Vaisman M, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: experience of a Brazilian Center. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013;57(9):685–690.
101. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G, Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004;25:102–152.

102. Loeper S, Ezzat S, Acromegaly: re-thinking the cancer risk, *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2008;9(1):41 –58.
103. Tramontano D, Cushing G.W, Moses A.C, Ingbar S.H, Insulin like growth factor stimulates the growth of rat thyroid cells in culture and synergizes the stimulation of DNA synthesis induced by TSH and Graves'-IgG, *Endocrinology* 1986;119 : 940 –942.
104. Liu Y.J, Qiang W, Shi J, Lv S.Q, Ji M.J, Shi B.Y, Expression and significance of IGF-1 and IGF-1R in thyroid nodules, *Endocrine* 2013;44 : 158 –164.
105. Renehan A.G, Acromegaly, growth hormone and cancer risk, *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;22 :639 –657.
106. Erdoğan MF, Ağbaht K, Altunsu T, Ozbaş S, Yücesan F, Tezel B, et al. Current iodine status in Turkey. *J Endocrinol Invest* 2009;32(7):617-622.