



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

**AŞIKAR TİROİD DİSFONKSİYONU OLAN HASTALARDA FEKAL ELASTAZ-1
ÖLÇÜMÜ İLE EKZOKRİN PANKREAS YETMEZLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dr. Gül Ceren KULAK

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2020

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

**AŞIKAR TİROİD DİSFONKSİYONU OLAN HASTALARDA FEKAL ELASTAZ-1
ÖLÇÜMÜ İLE EKZOKRİN PANKREAS YETMEZLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dr. Gül Ceren KULAK

**İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şenay DURMAZ CEYLAN

TUTANAKTIR

Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Gül Ceren Kulak'ın Prof Dr Şenay Ceylan danışmanlığında yürüttüğü " Aşık ar tiroid disfonksiyonu olan hastalarda Fekal-Elastaz-1 ölçümü ile ekzokrin pankreas yetmezliğinin değerlendirilmesi" konulu tezi Tıp Ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası " Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Gül Ceren Kulak tez savunmasını vererek, uzmanlık eğitimi tezinde başarılı bulunmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 27.02.2020

ÜYE

Prof Dr Şenay Durmaz Ceylan

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi
Prof. Dr. Şenay DURMAZ
İndokrinolojik Hastalıklar Uzmanı
Dip. Tes. No: 51207/00034

ÜYE

Prof Dr Dilek Oğuz

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi
İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Uzmanı
Prof. Dr. Dilek OĞUZ
Diploma Tes. No: 45227

ÜYE

Prof Dr Erkan Parlak

Prof. Dr. Erkan PARLAK
Dip. No: 8867
Sicil: F3283
Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri
İç Hastalıkları - Gastroenteroloji

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık dalında ihtisasım süresince bilgi ve deneyimlerinden çokça faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Şenay Durmaz Ceylan'a öncelikle saygı ve teŐekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen kıymetli hocalarım Prof. Dr. Dilek Oğuz'a, Prof. Dr. Kemal Üreten'e, Prof. Dr. Uğur CoŐkun'a, Prof. Dr. Arif Alper Kırkpantur'a, Prof. Dr. Zekeriya Ülger'e, Doç. Dr. Aydın Çiftçi'ye, Doç. Dr. Hatice KeleŐ'e, Doç. Dr. Bilal Ergül'e, Doç. Dr. AŐkın GüngüneŐ'e, Dr. Öğr. Üyesi Selim Yalçın'a, Dr. Öğr. Üyesi Özlem Gül Utku'ya, Dr. Öğr. Üyesi İrfan Karahan'a, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, ömür boyu desteklerini hep bildiğim aileme teŐekkürü borç bilirim.

Bu tez Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 2019/089 proje numarası ile desteklenmiŐtir.

Dr. Gül Ceren KULAK

KIRIKKALE 2020

ÖZET

Aşıkâr Tiroid Disfonksiyonu Olan Hastalarda Fekal Elastaz-1 Ölçümü ile Ekzokrin Pankreas Yetmezliğinin Değerlendirilmesi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2020.

Amaç: Tiroid fonksiyon bozukluklarının gastrointestinal sistem üzerine etkileri eskiden beri çok iyi bilinmektedir. Fekal elastaz-1 (Fe-1) ekzokrin pankreas yetmezliğini göstermede kullanılan önemli bir indirekt pankreas fonksiyon testidir. Bu çalışmanın amacı yeni tanı aşıkâr tiroid disfonksiyonu olan hastalarda Fe-1 düzeyi bakılarak tiroid disfonksiyonu ile ekzokrin pankreas yetmezliği arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 34 aşıkâr hipotiroidi ve 34 hipertiroidili hasta ile yaş ve cinsiyet özellikleri benzer 31 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışma hastalarının Fe-1 ölçümü için alınan gaita örnekleri -80 °C’de buzdolabında saklandı ve ELISA yöntemi ile ölçüldü. Çalışmaya katılan tüm hastaların TSH, serbest T4, serbest T3, amilaz, lipaz, 25 OH D vitamini (vit D), doku transglutaminaz Ig A ve Ig G, açlık plazma glukozu, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmamızda Fe-1 düzeyi aşıkâr hipotiroidi hastalarında $397,8 \pm 133,2$ mcg/g, aşıkâr hipertiroidi hastalarında $385,3 \pm 155,4$ mcg/g, kontrol grubunda $476,5 \pm 169,5$ mcg/g olarak ölçüldü. Fe-1 düzeyi aşıkâr hipotiroidi ve hipertiroidi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,041$; $p=0,027$). Aşıkâr hipotiroidi grubunda vit D düzeyi hipertiroidi ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,032$ $p=0,007$). LDL kolesterol, HDL kolesterol ve total kolesterol düzeyi aşıkâr hipertiroidi grubunda hipotiroidi ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,031$ $p=0,033$). Korelasyon analizinde hipotiroidi grubunda Fe-1 ile amilaz arasında ($p=0,027$ $r=0,380$); hipertiroidi grubunda ise Fe-1 ile lipaz arasında ($p=0,035$ $r=0,363$) pozitif korelasyon bulunmuştur. Aşıkâr hipotiroidi grubunda Fe-1 ile trigliserid düzeyi arasında negatif korelasyon bulunmuştur ($p=0,037$ $r=-0,360$).

Sonuç: Çalışmamız, tiroid hormonlarının ekzokrin pankreas fonksiyonu üzerindeki etkilerini indirekt bir yöntem olan Fe-1 testi ile değerlendiren ilk çalışmadır. Bulgularımıza göre, aşikar hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarında Fe-1 düzeyi ötiroid kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. Bu hastalardaki düşük Fe-1 düzeylerinin fizyopatolojisinin açıklanabilmesi, pankreasın ekzokrin yetmezliğinin (PEY) klinik öneminin anlaşılabilmesi için daha fazla klinik ve deneysel çalışmaya gereksinim bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fekal Elastaz-1, Ekzokrin Pankreas Yetmezliği, Aşikar Hipertiroidi, Aşikar Hipotiroidi



ABSTRACT

Evaluation of Exocrine Pancreas Insufficiency in Patients with Overt Thyroid Dysfunction by Fecal Elastase-1 Level, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Master Thesis, Kırıkkale, 2020

Aimed introduction: Affects of thyroid function disorders on gastrointestinal system are well known previously. Fecal elastase-1 (Fe-1) is an important indirectly pancreatic function test used to exocrine pancreas insufficiency. The aim of this study is to investigate the relationship between thyroid dysfunction and exocrine pancreatic insufficiency by Fe-1 level in patients with newly diagnosed overt hyperthyroidism and hypothyroidism.

Material and Methods: Thirty four hypothyroid, 34 hyperthyroid patients and 31 sex-and age-matched healthy controls subject were included to the study. The stool samples taken for Fe-1 level were stored at -80 °C refrigerator. Fe-1 levels were measured by using ELISA method. Serum TSH, free T3 and T4, amylase, lipase, 25 OH D vitamin (vit D), tissue transglutaminase IgA and IgG, fasting blood glucose, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, total cholesterol, triglycerides levels were measured.

Results: Mean Fe-1 level were $397,8 \pm 133,2$ mcg/g in hyperthyroid patients, $385,3 \pm 155,4$ mcg/g in hypothyroid patients and $476,5 \pm 169,5$ mcg/g in control group. Fe-1 levels of overt hypothyroidism and overt hyperthyroidism group were found lower istatistically significant than control group ($p=0,041$; $p=0,027$, respectively). Vit D level in overt hypothyroidism group were found lower istatistically significant than both of overt hypertyroidism and control group ($p=0,032$; $p=0,007$, respectively). LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and total cholesterol levels are lower at overt hyperthyroidism group than both of overt hypothyroidism and control group ($p=0,031$; $p=0,033$; $p=0,0001$, respectively). There were positive correlations between Fe-1 and amylase levels at overt hypothyroidism group ($p=0,027$, $r=0,380$), and between Fe-1 and lipase levels at overt hyperthyroidism group ($p=0,035$, $r=0,363$). There was negativ correlation between Fe-1 and triglycerides levels at overt hypotiroidism group ($p=0,037$, $r=-0,360$).

Conclusions: The effects of thyroid hormones on exocrine pancreatic functions were evaluated for the first time by Fe-1 levels as an indirect method. According to our findings, Fe-1 levels were lower in patients with overt hypothyroidism and overt hyperthyroidism than in their euthyroid control. It is seen that thyroid dysfunctions may affect exocrine pancreatic functions. More clinical and experimental studies are needed to explain the physiopathology of low Fe-1 levels in these patients and to understand the clinical significance of PEY.

Key Words: Fecal Elastase-1, Exocrine Pancreas Insufficiency, Overt Hyperthyroidism, Overt Hypothyroidism.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR	x
TABLO LİSTESİ	xii
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ VE ANATOMİSİ.....	3
2.2. TİROİD FİZYOLOJİSİ	4
2.2.1. Tiroid Hormon Salınımı ve Sentezi.....	4
2.2.2. Tiroid Hormon Sentezi Kontrolü.....	5
2.2.3. Tiroid Hormon Transportu ve Metabolizması	6
2.3. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ	7
2.4. HİPOTİROİDİZM	8
2.4.1. Hipotiroidinin Klinik Belirti ve Bulguları.....	9
2.4.2. Hipotiroidinin Endokrin Sistem Üzerine Etkisi	13
2.4.3. Hipotiroidinin Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi.....	14
2.5. HİPERTİROİDİZM.....	16
2.5.1. Klinik Belirti ve Bulgular	18
2.5.2. Hipertiroidinin Endokrin Sistem Üzerine Etkisi	20
2.5.3. Hipertiroidinin Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi.....	21
2.6. EKZOKRİN PANKREAS YETMEZLİĞİ	22
2.6.1. Ekzokrin Pankreas Yetmezliğinin Belirti ve Bulguları	24
2.6.2. Ekzokrin Pankreas Yetmezliğinin Tanısı	25
2.6.3. Ekzokrin Pankreas Yetmezliğinde Fekal Elastaz-1 Testi	28
2.7. OTOİMMUN PANKREATİT	30
3. MATERYAL VE METOD	33
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi ve Veri Toplama.....	33
3.2. Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dahil Edilme Kriterleri	33
3.4. Antropometrik Ölçümler	34
3.5. Çalışma Gruplarının Verilerinin Değerlendirilmesi	34
3.6. Laboratuvar Analiz Yöntemleri.....	35

3.7.	Radyolojik Yöntemler	36
3.8.	Tanı Kriteri	36
3.9.	İstatistiksel Yöntemler	36
3.10.	Etik Kurul Onayı.....	37
4.	BULGULAR	38
4.1.	Çalışma Populasyonunun Demografik Özellikleri	38
4.2.	Çalışma Grubunun Tiroid Hormon Düzeyleri	38
4.3.	Çalışma Grubunun Antropometrik Özellikleri	39
4.4.	Çalışma Gruplarında Fe-1 Düzeyinin Karşılaştırılması	40
4.5.	Aşık Hipotiroidi ve Aşık Hipertiroidi Gruplarında Tiroid Otoantikorlarının Karşılaştırılması	42
4.6.	Çalışma Gruplarında Plazma Glukoz, D Vitamini ve Lipid.....	43
	Profilinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması	43
4.7.	Tiroid Disfonksiyonu Olan Hastalarda Diğer Biyokimyasal Analiz Sonuçları	45
4.8.	Çalışma Gruplarının Fe-1 Değerleri ile Yaş ve Antropometrik Özelliklerinin Korelasyon Analizi	46
4.9.	Çalışma Gruplarında Fe-1 ile Diğer Biyokimyasal Parametlerinin Korelasyon Analizi Sonuçları	48
5.	TARTIŞMA	52
6.	SONUÇ	59
7.	KAYNAK.....	60

KISALTMALAR

TG: Tiroglobulin

T4: Tetraiyodotironin, Tiroksin

T3: Triiyodotironin

TRH: Tiroid Uyarıcı Hormon

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

FSH: Folikul Stimule Eden Hormon

LH: Luteinize Edici Hormon

HCG: Plasental İnsan Koryonik Gonadotropin

SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

MIT: Monoiyodotirozin

DIT: Diiyodotirozin

TBG: Tiroksin Bağlayıcı Globulin

TBPA: Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin

Anti TG: Anti Tiroglobulin Antikoru

Anti TPO: Tiroid Peroksidaz Antikoru

TRAb: Tiroid Stimulan Antikor

EPY: Ekzokrin Pankreas Yetmezliği

VKI: Vücut Kitle İndeksi

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

Vit D: 25-OH D vitamini

ERCP: Endoskopik Retrograd Kolanjio Pankreatografi

HIV: İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü

DM: Diabetes Mellitus

NAFLD: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

LADA: Yetişkinlerde Görülen Otoimmün Diyabet

MRCP: Manyetik Rezonans kolanjiyopankreatografi

TR α 1: Tiroid Reseptör Alfa 1

TR β 1: Tiroid Reseptör Beta 1

MCT: Monokarboksilaz Taşıyıcısı

OATP: Organik Anyon Polipeptid Taşıyıcısı

LAT 1: Nötral Aminoasit Taşıyıcısı

PEY: Pankreasın Ekzokrin Yetmezliği

Fe-1: Fekal elastaz-1

PERT: Pankreas Enzim Replasman Tedavisi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hipotiroidizm Nedenleri (19).....	9
Tablo 2. Hipotiroidizm Semptom ve Bulguları (22,24)	10
Tablo 3. Hipertiroidizm Nedenleri (88,89).....	17
Tablo 4. Aşık Hipotiroidi, Aşık Hipertiroidi ve Kontrol Grubunun Tiroid Fonksiyon Testleri Sonuçları	39
Tablo 5. Çalışma Gruplarının Antropometrik Özellikleri ve VKİ değerleri	40
Tablo 6. Çalışma Gruplarında Fe-1 Düzeyinin Karşılaştırılması.....	40
Tablo 7. Çalışma Gruplarında Fe-1 Düzeyine Göre Ekzokrin Pankreas Yetmezliği	41
Tablo 8. Çalışma Gruplarında Fe-1 düzeyinin cinsiyet ile ilişkisi.....	42
Tablo 9. Tiroid Fonksiyon Bozukluğu Olan Hastalarda Otoantikör Değerlerinin Karşılaştırılması	43
Tablo 10. Çalışma Gruplarının Plazma Glukoz, D vitamini, Lipid Profili Analizleri	45
Tablo 11. Hipotiroidi ve Hipertiroidi Gruplarının Diğer Biyokimyasal Analiz Sonuçları	46
Tablo 12. Çalışma Gruplarında Fe-1 ile Yaş ve VKİ'nin Korelasyon Analizi.....	47
Tablo 13. Çalışma Gruplarında Fe-1 ile Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyon Analizi.....	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tiroid Bezi Anatomisi (8).....	4
Şekil 2. Tiroid Hormon Sentez Mekanizması (16)	6
Şekil 3. Ekzokrin Pankreas Yetmezliğinin Nedenleri (144)	24
Şekil 4. Çalışma Gruplarında Fe-1 ile Yaş Arasındaki Korelasyon Grafiği	47
Şekil 5. Hipertiroidi Grubunda Fe-1 ile Lipaz Arasındaki Korelasyon Grafiği.....	50
Şekil 6. Hipotiroidi Grubunda Fe-1 ile Amilaz Arasındaki Korelasyon Grafiği	50
Şekil 7. Hipotiroidi Grubunda Fe-1 ile Trigliserit Arasındaki Korelasyon Grafiği	51
Şekil 8. Kontrol Grubunda Fe-1 ile LDL Kolesterol Arasındaki Korelasyon Grafiği .	51



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormonlarındaki değişiklikler vücutta birçok sistemin faaliyetlerinde değişikliğe neden olmaktadır. Tiroid fonksiyon bozukluklarının gastrointestinal sistem üzerine etkileri eskiden beri çok iyi bilinmektedir. Hipotiroidi, gastrointestinal sistem motilitesini azaltır, sıklıkla kabızlığa veya önceden varolan kabızlığın kötüleşmesine neden olur. Şiddetli olduğunda, bazen psödoobstruksiyon veya ileus gelişmesine yol açabilir. Hipotiroidi, tiroid hormon replasmanı ile düzelen karaciğer enzim yükselmeleri ile kendini gösterebilir. Ayrıca safra kesesi hipotonisi nedeniyle azalmış safra akışı ile sonuçlanabilir (8, 9). Tirotoksikozlu hastalarda ise artan bağırsak motilitesi sık görülen bir bulgudur. Ağızdan çekuma kadar transit zamanında azalma kaydedilmiştir. Bu hastalarda daha az transit süresinin sonucu olarak muhtemelen daha az yağ sindirimi nedeniyle steatore meydana gelmektedir. Bulantı, kusma, ishal tirotoksikozlu hastalarda nadir ortaya çıkan özellikler olarak belirtilmiştir. Graves hastalığında, gastrointestinal sistem tutulumu olan otoimmün hastalıklar artmış sıklıkta görülür. Tirotoksikozlu hastalarda da hipotiroidili hastalarda olduğu gibi karaciğer enzimlerinde yükselme olur; alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği %20-30, aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği %10-20 oranında görülür (8, 10). Tiroid disfonksiyonu olan kişilerde gastrointestinal sistemin birçok parçasının etkilenmesi gözlense de ekzokrin pankreas üzerine olan etkilerini inceleyen çalışma literatürde oldukça az sayıdadır (1, 2).

PEY, pankreas enzimleri ve sodyum bikarbonatın yetersiz salgılanması ile karakterize bir durumdur. Ekzokrin pankreas yetmezliği tanısı koymak için indirekt ve direkt pankreas fonksiyon testleri kullanılır. Direkt testler: sekretin kolesistokinin testi, kolesistokinin testi, sekretin testi ve sekretinle uyarılmış MRCP (Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi) testidir. İndirekt testler: Lundh testi, Fe-1 ölçümü, fekal kimotripsin ölçümü, 72 saatlik gaitada yağ ölçümü ve serum tripsinojen testi ve trigliserit nefes testidir (3). Her ne kadar direkt testler pankreas ekzokrin fonksiyonunu değerlendirmenin en güvenilir yöntemi olsa da bu yöntemin pahalı ve invaziv olması pankreas fonksiyonunun dolaylı ölçümlerinin geliştirilmesini gerektirmiştir. İndirekt pankreas fonksiyon testleri daha düşük hassasiyete sahiptir ancak doğrudan testlerden daha fazla uygulanabilirliğe sahiptir. İndirekt

yöntemlerden biri Fe-1 seviyelerinin ölçümüdür. Pankreatik ekzokrin yetmezlik için kullanılan diğer testler pahalı ve zahmetli olduğundan ve birçok klinikte bulunmadığından Fe-1 tercih edilmektedir (4). Elastaz-1, pankreas asiner hücreleri tarafından salgılanan proteolitik bir enzimdir. Pankreas ekzokrin salgısı içerisinde duodenuma geçen elastaz, tripsin tarafından aktive edilir. İntestinal geçiş sırasında miktarında herhangi bir değişiklik olmadan gaita ile atılır. Fe-1'in safra tuzlarına bağlı olmasının intestinal geçişleri sırasında proteolitik veya katalitik yıkımdan korunmasını ve parçalanmamasını sağladığı gösterilmiştir. Fe-1'in önemi, intestinal geçiş sırasında miktarında herhangi bir değişiklik olmaması, feçeste pankreatik sıvıdan 5-6 kez daha fazla bulunması, uzun süre stabil kalmasından kaynaklanır (5).

Literatürde tiroid disfonksiyonu olan hastalarda gastrointestinal sistem motilite bozukluğu yoğun bir şekilde araştırılmasına rağmen tiroid disfonksiyonun ekzokrin pankreas yetmezliği ile ilişkisini indirekt yöntemlerle araştıran çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı yeni tanı aşıkâr tiroid disfonksiyonu olan hastalarda Fekal Elastaz-1 düzeyi ölçülerek tiroid disfonksiyonu ile ekzokrin pankreas fonksiyonları arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ VE ANATOMİSİ

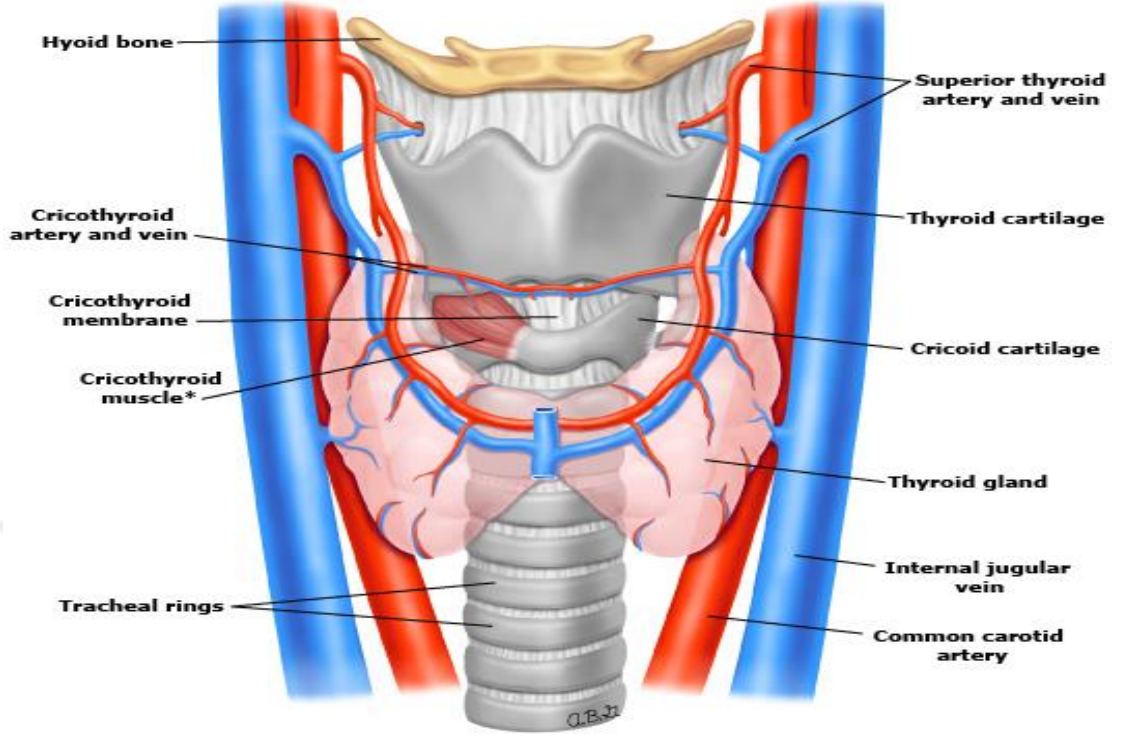
Tiroid dokusu üçüncü embriyolojik haftada primitif farenksten gelişmeye başlar. Embriyolojik olarak mide bağırsak sisteminin bir uzantısıdır, dilin arka kısmında foremen çekumdan köken alır. Birinci ve ikinci farengial poşlar divertikül şeklinde öne doğru gelişmeye başlar. Divertikül dil köküne uzanır ve foremen çekum oluşur. Divertikül her iki yana büyür ve tiroid bezinin iki lobu meydana gelir (5). Gelişmekte olan bez yerine ulaşmak için tiroglossal kanal boyunca göç eder. Embriyolojik gelişimin 7. haftasında trakea önündeki yerine ulaşır. Tiroid bezi anomalilerinin çoğunluğu bu kritik dönemde meydana gelir. Tiroid bezi tiroglossal kanalda göç ederken tiroglossal kanal kisti oluşabilir. Aynı zamanda tiroglossal kanal regrese olurken primidal lob olarak kalabilir. Tiroid bezi fetal 11. haftada hormon üretimine başlamaktadır (6, 7).

Tiroid bezi, bir isthmus ile birbirine bağlı iki lobdan oluşan damardan zengin bir organdır. Krikoid kıkırdak ile suprasternal çentik arasında yer almaktadır (7). Primidal lob isthmustan yukarı doğru çeşitli boyutlarda uzanabilir. Tiroid bezinin normal erişkinlerde ağırlığı 10-20 gram arasında değişmektedir (8).

Tiroid bezini; a. thyroidea superior, a. thyroidea inferior ve a. thyroidea ima besler (8). Venleri v. thyroidea superior, v. thyroidea media ve v. thyroidea inferiorudur. Bezin lateral drenajını v. thyroidea media, üst kısımlarının drenajını v. thyroidea superior, alt kısımlarının drenajını v. thyroidea inferior sağlar (9).

Tiroid bezinin lenfatik drenajı derin servikal lenf düğümleri ve anterior boyun lenf düğümlerinde gerçekleşir (13).

Rekürren laringeal sinir larinksin intrensek kaslarını innerve eder. Tiroid bezinin lateral sınırından geçmektedir ve zedelenmeleri vokal kord paralizisine neden olmaktadır. Bu nedenle zedelenmeyi önlemek için tiroid cerrahisi sırasında iyi tanımlanmalıdır (6, 8).



Şekil 1. Tiroid Bezi Anatomisi (8)

2.2. TİROİD FİZYOLOJİSİ

2.2.1. Tiroid Hormon Salınımı ve Sentezi

Tiroid folikuler hücrelerinin 3 önemli görevi vardır; birden çok tirozin rezidüsü içeren tiroglobulin (TG) denilen glikoproteini üretmek, iyodun depolanması ve transportu, tiroglobulinden tiroid hormonlarının sentezi ve dolaşıma salınımını sağlamaktır. Tiroid bezi aktif iki hormon üretmektedir. Bunlar: tetraiyodotironin (T4) ve triiyodotironindir (T3) (7).

T4 ve T3'ün tiroid bezi tarafından sentezi altı ana basamaktan oluşur; iyodun bazal membran boyunca tiroid hücrelerine aktif taşınması, TG'de iyot oksidasyonu ve tirozil kalıntılarının iyotlanması, T3 ve T4 oluşturmak için TG içindeki iyodotirozin molekülünün bağlanması, TG'de pinositoz ve proteoliz ardından serbest iyodotironinler ve iyodotirozinlerin dolaşıma salınımı, iyodotirozinlerin tiroid hücresinde deiyodinizasyonu ve 5' deiyodinizasyon ile T4'ten T3 dönüşümüdür (9).

Tiroid hormon sentezi için günde yaklaşık 150 µg iyoda ihtiyaç vardır ve iyodun başlıca kaynağı diyetdir (8). Diyetle alınan iyodid (I) veya iyodat (IO₃-) formundaki iyot gastrointestinal yolakta emilir ve ekstrasellüler sıvıya dağılır. Dolaşımdaki iyot tirosite, sodyum-iyodid simporter ile aktif olarak taşınır. İyodid tirozit içinde tiroid peroksidaz tarafından katalizlenen bir reaksiyonda hızla H₂O₂ ile okside edilir. Oluşan reaktif ara ürün organifikasyon olarak bilinen bir proses aracılığıyla monoiyodotirozin (MİT) ve diiyotirozin (DİT) rezidüleri oluşturmak üzere, tiroglobulin içinde bulunan tirozil rezidülerine kovalan bağ ile bağlanır. Tiroid peroksidaz ayrıca MİT ve DİT rezidülerinin birleşmesini de katalizler, böylece T4 ve T3 oluşur. İki DİT molekülünün birleşmesi sonucu T4; bir DİT bir MİT molekülünün birleşmesi sonucu T3 oluşur. T4 ve T3 tiroglobulinin proteolizinden sonra salgılanır. Bu proses aşırı miktarda iyodid maruziyeti ile inhibe edilebilir (10). T4, tiroid bezinden salgılanırken T3'ün %80'i ekstratiroidal dokuda T4'ün 5'-deiodinasyonu ile oluşmaktadır (8, 11).

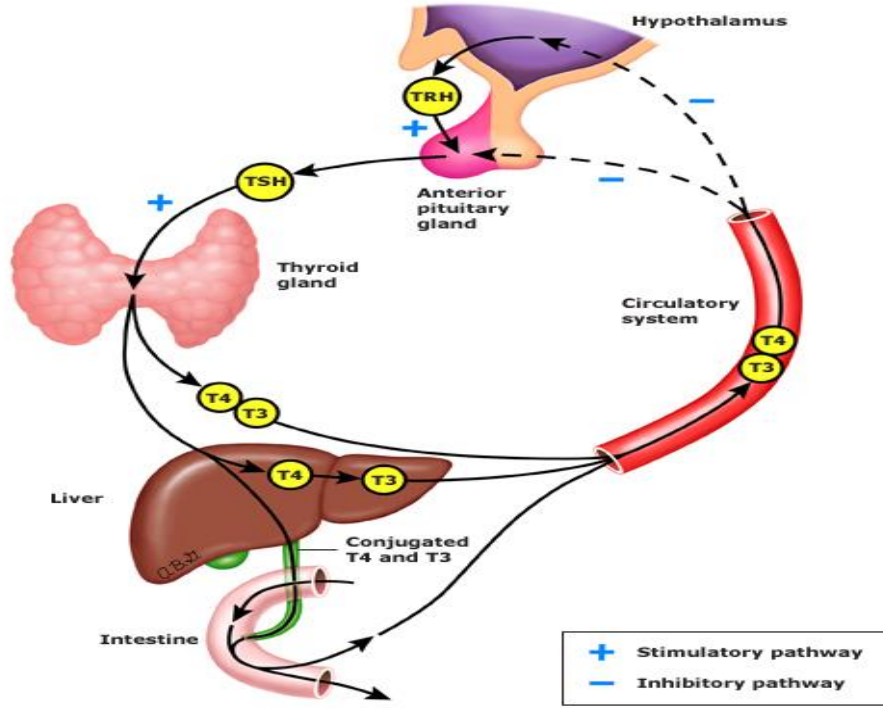
2.2.2. Tiroid Hormon Sentezi Kontrolü

Tiroid bezinin büyümesi ve fonksiyonu hipotalamus - hipofiz aksı tarafından kontrol edilir. Hipotalamik tirotropin releasing hormon (TRH), ön hipofizde tirotropin hücrelere etki ederek TSH aktive eder ve böylece tiroid bezinden tiroid hormon sentez ve salınımını uyarır (10).

TSH, salındıktan sonra tiroid hücre membranında TSH reseptörüne bağlanarak G protein – adenilsiklaz – cAMP yolunu aktive eder. Hücre içi cAMP artışı iyodun hücre içine alımını, tiroglobulin iyodinasyonunu, T3 ve T4 sentezini arttırır. Ayrıca TSH'nin, TSH reseptörüne bağlanması membrandaki fosfolipaz-C'yi arttırarak tiroid hücre hipertrofisine neden olur. Bunun sonucu olarak kronik TSH aktivasyonu guatra sebep olabilir (12).

Yüksek tiroid hormon seviyeleri negatif feedback mekanizması ile tiroid hormon reseptörü aracılığıyla TRH ve TSH'yi inhibe eder. Dopamin, glukokortikoidler ve somatostatin de fizyolojik dozun üzerinde bulunduğu TSH'yi baskılar (7).

TSH iki alt üniteden oluşmaktadır. Alfa subünite folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), plasental insan koryonik gonadotropine (HCG) benzer. Beta subünitesi TSH'nin asıl aktivitesinden sorumludur. TSH salınımı gün boyunca düşen ve gece yarısında pik yapan sirkadyen ritim gösterir (7).



Şekil 2. Tiroid Hormon Sentez Mekanizması (16)

2.2.3. Tiroid Hormon Transportu ve Metabolizması

Her iki tiroid hormonunun çoğunluğu plazma proteinlerine bağlı kanda dolaşır; T4'ün % 0,04'ü ve T3'ün % 0,4'ü serbesttir. Üç major tiroid hormon transport proteini vardır. Bunlar: tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA) ve albumindir. Tiroid hormon bağlayan proteinler serumda T4 ve T3'ün taşınmasından ve dokular içinde hormonların uygun biçimde dağıtılmasından sorumludurlar (13).

Dolaşan T4'ün büyük çoğunluğu (%99,98) TBG ve diğer plazma proteinlerine bağlıdır, serbest T4'ün düzeyi ortalama 2 ng/ml'dir ve yarılanma ömrü

uzundur (6-7 gün). T3'ün daha azı (% 99.8) plazma proteinlerine bağlıdır. Bu yüzden T4 ile karşılaştırıldığında T3 daha hızlı etki eder ve yarılanma ömrü daha kısadır (yaklaşık 30 saat). Ayrıca T3, T4'ten daha potenttir (12, 13).

T3 ve T4 karaciğer böbrek ve diğer dokularda glukoronidlere konjugasyon ve deiyonidasyon ile metabolize olurlar. T4'ün % 35'i 5' deiyonidasyon ile T3'e , % 45'i serbest T3'e dönüşür. Dolaşımdaki T3'ün %87'si T4'ün periferde T3'e dönüşmesiyle oluşur. T3'ün sadece %13'ü tiroid bezinden salgılanmaktadır (11).

T3 ve T4; karaciğerde glukoronidlere konjuge olarak safraya atılırlar. Bağırsaklardan geçerken konjugatlar hidrolize olur ve küçük miktarda T3 ve T4 geri emilir. Geri kalanı dışkı ile atılır (12).

2.3. TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Tiroid hastalıkları değerlendirilirken şu testlerden bir veya birkaçı ile değerlendirilir; serum TSH, serum total T3 ve T4, serum serbest T3 ve T4, tiroid peroksidaz antikorları (anti TPO), antitiroglobulin antikorları (anti TG), TSH reseptör antikorları, tiroglobulin (14).

Serum TSH ölçümü tiroid bezinin primer bozukluklarını araştırmada ilk bakılacak testtir. TSH hem primer hipotiroidinin hem de tirotoksikozun saptanmasında önemlidir. Referans aralığı 0.4-4.0 mIU / L'dir (13, 15).

Serum total tiroid hormon konsantrasyonları, tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastaların çoğunun değerlendirilmesi için geniş ölçüde kullanılabilir fakat bu analizler bağlandıkları plazma protein miktarlarında değişiklik olması durumunda yanlış pozitif veya negatif sonuç verebilirler. Bu nedenle total T3 ve T4 bakılması yerine serbest hormon düzeylerinin bakılması daha doğrudur (13, 14).

Anti TPO ve anti TG, Hashimoto tiroiditi tanısı koymakta önemli olmakla beraber otoimmün tiroid hastalıklarında bakılır.

Tiroglobulin, tiroid bezinde sentezlenip, kolloidlerde depolanan tiroide özgü bir glikoproteindir. Tiroglobulin; epitelyal tiroid kanserlerinde (papiller, folikuler,

Hurtle hücreli karsinom) tiroidektomiden sonra rekurren veya nüks takibinde önemli bir parametredir (8).

Kalsitonin tiroidin parafoliküler C hücreleri tarafından salgılanan polipeptid yapıda bir hormondur ve medüller tiroid kanseri teşhis ve takibinde kullanılır (16).

TSH reseptör antikoru Graves hastalığı tanısında önemlidir (14).

2.4. HİPOTİROİDİZM

Hipotiroidizm, tiroid hormonlarının eksikliği nadiren de etkisizliği sonucu meydana gelen klinik bir durumdur. Aşık hipotiroidi, yüksek serum TSH konsantrasyonu ve düşük serum T4 konsantrasyonu ile tanımlanırken; subklinik hipotiroidi, yüksek serum TSH konsantrasyonu ve normal serum T4 konsantrasyonu ile karakterizedir. Hipotiroidi nedenleri; primer, sekonder ve tersiyer hipotiroidi olarak sınıflandırılabilir. Sekonder ve tersiyer hipotiroidiye santral sinir sisteminden kaynaklandığı için santral hipotiroidi de denmektedir. Primer hipotiroidi, tiroid bezinden kaynaklanır ve yüksek serum TSH, düşük serum T4 konsantrasyonu ile karakterizedir. Santral hipotiroidi ise düşük serum T4 konsantrasyonu ve buna uygun olarak yükselmeyen serum TSH konsantrasyonu ile karakterizedir (13, 17). Hipotiroidi nadir olarak tiroid hormonuna periferik dokuda direnç sonucu da oluşabilir. Hipotiroidi vakalarının çoğunluğu primer hipotiroididir (18, 19).

İyot eksikliği bölgelerinde hipotiroidinin en sık nedeni iyot eksikliğidir. İyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde ise en sık görülen neden kronik otoimmün tiroidit olan Hashimoto tiroiditidir. Kronik otoimmün tiroidit kadınlarda erkeklere oranla 8 kat fazla görülmektedir. Hashimoto tiroiditine Tip 1 diabetes mellitus, pernisiyöz anemi, Myastenia Gravis, Addison hastalığı, Çölyak hastalığı, Romatoid artrit, Sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklar eşlik edebilir. Hipotiroidizm nedenlerinden Tablo 1’de bahsedilmiştir (19).

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III’te kendisi veya ailesinde tiroid hastalığı öyküsü olmayan 13.344 kişide tiroid fonksiyon testleri sonuçlarına göre hastaların %4.3’ünde subklinik hipotiroidi, %0.3’ünde aşık hipotiroidi, %0.7’sinde subklinik hipertiroidi, %0.5’inde aşık hipertiroidi bulundu

(20). Toplum araştırmalarında, aşıkar hipotiroidi prevalansı %0-2 arasında değişmekle beraber subklinik hipotiroidi prevalansı %4–10 arasında değişmektedir (21).

Tablo 1. Hipotiroidizm Nedenleri (19)

Primer Hipotiroidi Nedenleri
Kronik otoimmün tiroidit
İyatrojenik <ul style="list-style-type: none">- Boyuna uygulanan eksternal ışınlama- Radyoyot tedavisi- Total veya subtotal ışınlama
İnfiltratif hastalıklar <ul style="list-style-type: none">- Sarkoidoz- Hemokromositoz- Fibroz tiroidit
İlaçlar <ul style="list-style-type: none">- Lityum- Tirozin kinaz inhibitörleri- Amioderon- Interfeon alfa
İyot eksikliği veya fazlalığı
Geçici hipotiroidi <ul style="list-style-type: none">- Ağrısız tiroidit- Subakut granülamatöz tiroidit- Graves hastalarında radyoyot tedavisi ardından- Subtotal tiroidektomi sonrasında
Konjenital tiroid agenezisi, disgenezi veya hormon sentezindeki bozukluklar
Santral Hipotiroidi Nedenleri
TSH eksikliği
TRH eksikliği

2.4.1. Hipotiroidinin Klinik Belirti ve Bulgular

Hipotiroidi semptom ve bulguları hipotiroidinin nedenine bakılmaksızın hastanın yaşına, tiroid hormon eksikliğinin gelişme hızına ve şiddetine göre değişiklik gösterir. Hipotiroidi teşhisine yönelik semptomlar spesifik değildir ve ilk belirtiler belirgin değildir (22).

Hipotiroidideki semptomlar; metabolik işlemlerde yavaşlama ve intertisyel alanda glikozaminoglikanların birikmesi sonucu meydana gelir. Yorgunluk, soğuk

intoleransı, kilo alımı, bradikardi gibi semptomlar metabolik olaylarda yavaşlamaya bağlı; cilt kuruluğu, saç dökülmesi, ses kısıklığı gibi semptomlar matriks glikoaminoglikanların intertisyel dokuda birikimine bağlı olarak meydana gelir (23).

Yetişkinlerde en sık görülen semptomlar yorgunluk, uyuşukluk, soğuk intoleransı, kilo alımı, kabızlık, seste değişiklik ve kuru cilttir. Daha nadir olarak karpal tünel sendromu, uyku apnesi ve galaktore gibi semptomlar görülebilir. Aynı zamanda hiponatremi, hiperprolaktinemi, hiperhomosisteinemi, hipoglisemi de hipotiroidide nadir olarak görülebilir. Hipotiroidiye bağlı gelişen semptom ve bulgular Tablo 2 'de belirtilmiştir (22, 24).

Tablo 2. Hipotiroidizm Semptom ve Bulguları (22,24)

Mekanizma	Semptom	Bulgu
Metabolik Olaylarda Yavaşlama	<ul style="list-style-type: none"> - Yorgunluk ve halsizlik - Soğuk intoleransı - Kilo alımı - Kabızlık - Mental retardasyon - Gelişme geriliği 	<ul style="list-style-type: none"> - Hareket ve konuşmada yavaşlama - Bradikardi - Tendon reflekslerinde yavaşlama
Glikozaminoglikanların Birikimi	<ul style="list-style-type: none"> - Kuru cilt - Ses kısıklığı - Ödem 	<ul style="list-style-type: none"> - Kaba cilt - Periorbital ödem - Dilin büyümesi
Diğer	<ul style="list-style-type: none"> - İşitme kaybı - Depresyon - Adet düzensizliği - Depresyon - Miyalji ve parastezi 	<ul style="list-style-type: none"> - Diyastolik hipertansiyon - Plevral ve perikardiyal efüzyon - Galaktore

Hipotiroidi birçok sistem üzerine etki göstermektedir.

Deri: Hipotiroidili hastalarda kan akışının azalmasından dolayı cilt soluk ve soğuktur (25). Primer hipotiroidi hastalarının yaklaşık %80'inde epidermis kuru ve hiperkeratotiktir (26). Yüz bölgesinde kaşların üçte birinin kaybı görülebilir. Dudaklar kalınlaşabilir ve dil büyüyebilir (25). Saçlar kabadır ve saç dökülmesi

hipotiroidi hastalarının %50'sinde görülebilir (27). Bu durum yaygın veya parsiyel alopesi ile sonuçlanabilir. Tırnaklar, ince ve kırılığandır (27).

Kardiyovasküler sistem: Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerine önemli etkileri bulunmaktadır. Hipotiroidi, azalmış sistemik vasküler direnç ve azalmış periferik vasküler dirence neden olur. Ayrıca tiroid hormonları renin-angiotensin-aldosteron sistemi üzerine de etkilidir. Renin substratları karaciğerde T3 uyarısı altında sentezlenir. Böylece hipotiroidi durumunda; diyastolik kan basıncı artar, nabız basıncı daralır ve renin seviyeleri düşer. Hipotiroidide sıklıkla diyastolik hipertasyon olmakla beraber sistolik kan basıncı da yükselir (28, 29).

Şiddetli hipotiroidinin perikardiyal efüzyona neden olduğu gösterilmiştir. Nedeni tam bilinmese de patogenezinde artan kılcal geçirgenlik ve perikardiyal boşluktan azalmış lenfatik drenajın rol oynadığı düşünülmektedir (30).

Hipotiroidili hastalarda değişik derecelerde atrioventriküler blok ve düşük voltajlı QRS kompleksleri görülebilmektedir (31).

Solunum sistemi: Hipotiroidinin akciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (32). Hipotiroidi ve azalmış akciğer fonksiyonu arasındaki ilişki; alveolar hipoventilasyon, azalmış solunum kas kuvveti ve azalmış solunum hızı ile açıklanabilir (33). Yapılan birçok çalışma, tiroid disfonksiyonu ve azalmış akciğer fonksiyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir (34-36).

Nörolojik sistem: Hipotiroidili hastalarda bilişsel bozukluk, serebellar ataksi, periferik nöropati, karpal tünel sendromu gibi preriferik ve merkezi sinir sistemi bozuklukları görülebilir. Hipotiroidili hastalarda karpal tünel sendromu sık görülen bir bulgudur ve T4 tedavisi ile düzelir (37).

Psikiyatrik Etkileri: Hipotiroidinin psikiyatrik belirti ve bulgularla ilişkili olduğu bilinmektedir (38). Aşık hipotiroidili hastalarda düşünce ve konuşmanın yavaşlaması, dikkatin azalması ve ilgisizlik görülebilir. Nadiren şiddetli hipotiroidili hastalarda ajitasyon ve psikoz da görülmektedir. Yapılan çalışmalar hipotiroidili hastalarda bilişsel işlevlerde bozulma olduğunu göstermektedir (39, 40).

Hematolojik sistem: Hipotiroidili hastalarda anemiye katkıda bulunabilecek en az dört mekanizma vardır. Bunlar; T4 eksikliği sonucu azalmış hemoglobin

sentezi, menoraji ile artmış demir kaybından kaynaklanan demir eksikliği anemisi, folik asidin bozulmuş bağırsak emiliminden kaynaklanan folat eksikliği ve vitamin B 12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemidir (13).

Renal fonksiyon: Hipotiroidi, glomerüler filtrasyon hızında azalmaya ve serum kreatininde artışa neden olur (41). Hipotiroidili hastaların %20 ile 90'ında serum kreatininde artış meydana gelir (9). Yapılan çalışmalar serum kreatinindeki artışın geri dönüşümlü olduğunu göstermektedir (9, 42, 43).

Tiroid hormonu böbreğin gelişmesinde ve fizyolojisinde önemli rol oynamaktadır (44). Hipotiroidiye bağlı renal fonksiyon bozukluklarının; tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri (azalmış periferik vasküler direnç, azalmış myokard kontraktilitesi) ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerine etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir (45).

Hiponatremi, hipotiroidili hastalarda en sık görülen elektrolit bozukluğudur. Serum kreatinin düzeyi şiddetli hipotiroidili hastaların %45'inde görülmektedir. Bunun nedeninin hipotiroidide glomeruler filtrasyon hızı (GFR) azalması ile beraber distal tübül segmentlerde yetersiz su miktarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar hipotiroidideki tübül sodyum ve su tutulumundaki değişikliklerin böbrek yetmezliği olan hastalar ile benzer olduğunu göstermektedir (46).

Kas - İskelet sistemi: Kemik turnoverını artırır. Hipotiroidili hastalarda kas tutulumu yaygındır ve serum kreatin kinaz yükselebilir. Kas gücünde zayıflama, kas krampları ve miyalji görülebilir (47).

Üriner sistem: Hipotiroidide SHBG (seks hormon bağlayıcı globülin) üretimi azalır. SHBG miktarının azalması ile beraber serbest östrodiol seviyesi aynı kalmasına rağmen östrodiol konsantrasyonu azalır (48). Hipotiroidi östrojen öncülerinin östrojene dönüşümünü de bozabilir. Bununla beraber FSH ve LH sekresyonu bozulur (13). Doğurganlık çağındaki kadınlarda hipotiroidizm, polimenore ve menoraji başta olmak üzere birçok semptom ile kendini gösterebilir. Nadir olarak anovulasyon ve bunun sonucu olarak amenore olabilir (49).

Erkeklerde hipotiroidide de SHBG azalması ile beraber serum testosteron konsantrasyonu azalabilir. Aynı zamanda tiroid hormonları androjen salgılanması

üzerine de etkilidir. Androjen salgılanması azalır ve testosteronun metabolik dönüşümü bozulur. Hipotiroidi, erkeklerde libido kaybı ve impotansa neden olabilir (48).

2.4.2. Hipotiroidinin Endokrin Sistem Üzerine Etkisi

Aşık ve subklinik hipotiroidi, hastalarda yüksek TRH seviyelerine neden olabilir. Artan TRH, hiperprolaktinemi ve hipofiz hiperplazisine neden olabilir. Bu klinik durum prolaktin salgılayan hipofiz adenomu ile karışabilir (15). Genellikle hipotiroidili hastalarda prolaktin ılımlı yükselir ve levotiroksin tedavisi ile seviyeleri düşer. Literatürde hipotiroidide eşlik eden prolaktin yüksekliği ile başvuran vakalar bildirilmiştir (50, 51).

Tiroid hormonları vücutta lipid, karbonhidrat ve protein metabolizması ve birçok sistemi etkilemektedir. Hipotiroidi; vücut ağırlığında artışa ve insülin direncine neden olmaktadır (52). Hem yüksek hem de düşük tiroid hormon düzeyinin insülin direnci gelişmesine ve bozulmuş glukoz metabolizmasına neden olduğu gösterilmiştir (53, 54). Hipotiroidide periferik insülin direnci gelişirken, hipertiroidide periferik veya hepatik insülin direnci gelişmektedir (55).

Yapılan çalışmalar hipotiroidili hastalarda karaciğer glukoz üretiminde azalma, buna bağlı insülin gereksiniminde azalma olduğunu göstermektedir. Leong ve ark. (56), 509 Tip 1 DM'li hastada yaptıkları bir çalışmada hastaların 20'si hipotiroidi, 8'i ise hipertiroidili idi. Yaptıkları bu çalışmada tiroid disfonksiyonu olan hastalarda hipogliseminin daha sık meydana geldiğini ve kan şekeri regülasyonunun daha zor sağlandığını gözlemlediler.

Yapılan çalışmalar otoimmün tiroid hastalığının D vitamini eksikliği ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi ve D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar bulunmaktadır (57-59). Jia Ma ve arkadaşlarının (60) postpartum tiroidit, Hashimoto tiroiditi, Graves hastaları ve kontrol grubu ile yaptıkları çalışmalarında Hashimoto tiroiditi, Postpartum tiroidit ve Graves hastalığında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük D vitamin düzeyleri saptandı. Bu çalışmada, D vitamin düzeyleri ve tiroid otoantikörleri ile

anlamli bir iliŒki bulunmadı fakat otoimmün tiroiditli hastalarda anlamli derecede düşük D vitamini düzeyleri gösterilmiŒtir. Shaye Kivity ve arkadaşlarının (58) yaptıkları bir başka çalıŒma, D vitamini eksikliği ile tiroid otoantikör pozitifliği arasında anlamli bir iliŒki olduğunu göstermektedir.

Tiroid hormonları lipid sentezi ve metabolizmasında önemli rol oynar. Hipotiroidi, sekonder dislipideminin önemli nedenlerinden biridir (61, 62). Birçok hastada serum total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserit seviyelerinde artış gözlenmektedir (62, 63). Bu hastalarda T4 replasmanı ile lipid metabolizmasındaki bozukluk düzelir. Teixeira ve ark.'nın (64) 226 hasta ile yaptıkları bir çalıŒmada levotiroksin tedavisi ile lipid profilinde anlamli düzelme gözlenmiŒtir. Bu nedenle bu hastalara lipid düşürücü ilaç vermeden önce hipotiroidizm tedavi edilmelidir. Aynı zamanda hipotiroidi hastalarında koroner arter hastalığı riskinin artmasında yüksek serum lipid değerleri rol oynadığı gösterilmiŒtir (65, 66).

2.4.3. Hipotiroidinin Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi

Hipotiroidinin gastrointestinal sistem üzerine olan etkileri multifaktöriyel olmakla beraber bu değişikliklerin hormon resptörlerindeki değişiklikler ve nöromuskuler değişiklere bağlı olabileceği düşünölmektedir. Hipotiroidide gastrointestinal sistemin motilitesinin azalması ana patofizyolojik süreçtir (67). Hipotiroidi, sıklıkla kabızlığa veya önceden varolan kabızlığın kötüleşmesine neden olur. Œiddetli vakalarda, kolonik psödoobstrüksiyon, megakolon veya ileus gelişebilir (68). Rafay Han ve arkadaşları (69), 2015 yılında Œiddetli hipotiroidizme bağlı bir volvulus vakası bildirmişlerdir. Hipotiroidide besin emilimi genellikle normaldir fakat malabsorbsiyon meydana gelebilir. Bu durumun bağırsak duvarı ödeme ve bakteriyel aşırı çoğalmaya bağlı olduğu düşünölmektedir (70). Nadir olarak hipotiroidi vakalarında bakteriyel aşırı çoğalmaya bağlı ishal gelişebilir (71).

Œiddetli hipotiroidi, özefagus peristaltizmini azaltarak disfajiye neden olabilir (72). İlhan ve ark. (73), aşık ar hipotiroidi ve sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalıŒmalarında özefagus motilite bozukluğu ile hipotiroidi arasında anlamli iliŒki

bulmuşlardır. Gunsar ve ark. (74) yaptığı bir diğer çalışmada; 22 hipertioridi ve 11 hipotiroidi hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların mide miyoelektrik aktivitesi tedaviden önce ve sonra ölçüldü. Hastaların tedaviden sonra, ötiroid iken dispeptik semptom ve bulgularının gerilediği gözlemlendi.

Hipotiroidili hastalarda hafif hepatoselluler disfonksiyon meydana gelebilir, hastaların karaciğer enzimlerinde tiroid hormon replasmanı ile düzelen bir yükselme görülebilir. Yapılan çalışmalarda hipotiroidi, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur (75-77). Bazı çalışmalar hipotiroidizm ve NAFLD arasındaki bu ilişkiyi hipotiroidinin metabolik sendrom ile ilişkili olmasına bağlamıştır (78-80). Tiroid hormonları, vücut ağırlığının düzenlenmesinde etkilidir. Yapılan çalışmalar hipotiroidili hastalarda kilo alımı, obezite ve NAFLD arasında ilişki olduğunu göstermiştir (81). Yüz sekiz hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hem hipertiroidinin hem de hipotiroidinin karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (82). Buna karşın hipotiroidinin NAFLD oluşumundaki patogenezini tam açıklanamamıştır. Kil Woo Lee ve arkadaşlarının (83) 18.544 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında ise NAFLD ve hipotiroidi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tiroid hormonlarının, pankreas üzerine etkisini inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmaların çoğunluğu deneysel hayvan çalışmalarıdır. Lucio Gullo ve arkadaşları (1), 15 hipotiroidili hasta ve 15 sağlıklı gönüllüyü dahil ettikleri çalışmalarında ekzokrin pankreas fonksiyonunu değerlendirmek için plazma aminoasit uptake testi kullanarak hipotiroidili hastalarda sağlıklı gönüllülere göre pankreas ekzokrin fonksiyonunda azalma saptamışlardır. RB Lu ve arkadaşlarının, (2), 1988 yılında farelerde ekzokrin pankreas gelişimi üzerine tiroksinin etkisini inceleyen çalışmalarında; tiroksinin doğrudan ve dolaylı olarak ekzokrin pankreas gelişiminde önemli rolü olduğunu göstermişlerdir. Farelerde yapılan bir diğer çalışmada embriyojenik fare pankreasında tiroid hormon reseptörleri tespit edilmiş, tiroid hormonlarının ekzokrin ve endokrin pankreas gelişimi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmada embriyojenik fare pankreasında tiroid reseptörü alfa ve beta mRNA tespit edilmiştir. Ex vivo kültürdeki embriyojenik fare pankreasına 7 gün boyunca T3 ilavesi yapılmış ve pankreastaki duktal ve asiner hücre miktarının arttığı gözlemlenmiştir (84).

Otoimmün tiroid hastalığı olanlar normal populasyona göre daha fazla yüksek anti parietal hücre antikörlerine sahiptir. Bunun sonucu olarak bu hastalarda mide atrofisi ve pernisyöz anemi sıklığı da daha fazladır (85).

2.5. HİPERTİROİDİZM

Hipertiroidi, tiroid bezinden artmış hormon sentezi sonucu ortaya çıkan klinik bir durumdur. Düşük serum TSH düzeyi ve artmış serum T4 ve T3 düzeyi aşikar hipertiroidi olarak tanımlanır. Serum TSH düzeyi düşük olmasına rağmen serum T3 ve T4 düzeyinin normal aralıkta olması subklinik hipertiroidiyi gösterir. Normal serum TSH değerine karşılık yüksek serum serbest T4 değeri hipofizer veya hipotalamik bir nedeni düşündürür (86). Aşikar hipertiroidi prevalansı %1.2 iken subklinik hipertiroidi prevalansı %0.7'dir (87).

Etyolojiyi belirlemek amacıyla tiroid fonksiyon testleri dışında serum TSH reseptör antikoru (TRAb) konsantrasyonu Graves tanısının kesin olmadığı durumlarda yardımcıdır. Düşük serum tiroglobulin konsantrasyonu ise ekzojen tiroid hormon alımına bağlı gelişen faktisyöz tirostikoz tanısında önemlidir (19).

Tirostikoz tanısı konduktan sonra etyolojiyi aydınlatmada en önemli test tiroid sintigrafisidir. Radyoaktif iyotun tiroid bezinde tutulumu tirostikozun etyolisinini belirlemede yardımcıdır (47).

Hipertiroidinin en sık nedeni Graves hastalığıdır. Diğer sık görülen nedenler toksik adenom ve toksik multinoduler guatrdir. Tiroid sintigrafisi ile Graves hastalığında diffüz, toksik multinoduler guatrda birden çok sayıda nodulde, toksik adenomda ise tek nodulde artmış iyot uptake'i görülür. Hipertiroidinin nedenleri Tablo 3'te belirtilmiştir (88, 89).

Tablo 3. Hipertiroidizm Nedenleri (88,89)

Normal veya artmış RAI tutulumu ile ilişkili hipertiroidi
Graves hastalığı
Toksik adenom
Toksik multinoduler guatr
TSH salgılayan hipofiz adenomu
Koriyonik gonodotropin hormon artışına bağlı nedenler <ul style="list-style-type: none">- Hiperemesis gravidarum- Trofoblastik hastalık
Azalmış RAI tutulumu ile ilişkili hipertiroidi
Subakut granülamatöz tiroidit
Akut tiroidit
Sessiz tiroidit
Radyasyon tiroiditi
Palpasyon tiroiditi
Metastatik folikuler tiroid kanseri
Amiodarona bağlı tiroidit
Ekzojen tiroid hormon alımı
Struma ovarii

Graves Hastalığı: Tirotoksikoz, guatr, orbitopati ve dermopatiden oluşan otoimmün bir hastalıktır. Tirotoksikozun en sık nedenidir. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir; kadın erkek oranı 7-10/1'dir. Graves hastalığı insidansı 20 ile 40 yaş arasında pik yapar. Türkiye'de görülme sıklığı % 1-2'dir (50).

Hastalığın gelişiminde genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve TSH reseptörüne karşı oluşan TSH reseptör antikoru rol oynamaktadır. Graves hastalığında tiroid bezinde T lenfositler tiroid bezindeki antijenlere karşı duyarlı hale gelir ve B lenfositleri uyarır. B lenfositler tiroid otoantikorlarının sentezlenmesini uyarır. Sentezlenen TRAb, TSH reseptörüne bağlanır, adenilat siklazı aktive eder ve artan tiroid hormonu üretiminin yanı sıra artan tiroid büyümesi ve vaskülaritesine neden olur (90).

Graves hastalığının tedavisinde antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot tedavisi veya cerrahi (tiroidektomi) uygulanabilir. Tedavi seçeneklerinin olumlu ve olumsuz etkileri vardır. Tedavi yöntemi seçilirken hastaya göre tedavi kararı vermek gerekmektedir (89).

2.5.1. Klinik Belirti ve Bulgular

Hipertiroidi hastalarının kliniğinde en sık görülen semptomlar; terleme, titreme, çarpıntı, kilo kaybı, ishal, dispne, sinirliliktir. Hastalığın etyolojisine bağlı çeşitli semptomlar görülebilir. Örneğin Graves hastalığında graves oftalmopatisi ve dermatopati görülebilir (91).

Fizik muayenede hareketlerde hiperaktivite dikkati çeker. Cilt genelde ılık ve nemlidir, saç yapısı incedir. Hastaların çoğunda taşikardi mevcuttur. Tiroid bezi büyümüş veya noduler yapıda olabilir (92).

Yaşlı hastalarda hipertiroidinin terleme, titreme, sinirlilik gibi klasik belirtileri daha silik görülebilir. Yapılan çalışmalarda yaşlı hastalarda genç hastalara oranla daha fazla kilo kaybı, nefes darlığı ve daha sık atrial fibrilasyon geliştiği gösterilmiştir (93, 94).

Hipertiroidinin gastrointestinal sistem dahil olmak üzere birçok sistem üzerine etkisi vardır (91).

Deri: Hipertiroidide artan kan akışı nedeniyle cilt ılık ve nemlidir. Terleme artmıştır (95). Tırnaklar parlak, yumuşak ve kırılımandır. Birçok hastada onikoliz görülür. Saçlar incelmış ve yumuşaktır. Alopesi tirotoksikozlu hastalarda %20-40 oranında görülebilir. Gövde kılları ve kaşlarda da dökülmeler olabilir (27, 96). Tirotoksikozlu hastalarda nadir olarak dermatit, eritemli döküntüler, vitiligo ve ürtiker görülebilir (97).

Tirotoksikoz öyküsü olan hastaların %0.5-4.3'ünde tiroid dermopatisi olabilir (98). Tiroid dermatopatisinin nedeni tam bilinmemekle beraber etyolojide TSH reseptör antikörünün rol oynadığı düşünülmektedir (99). Genellikle derinin lokalize kalınlaşması ile karakterizedir ve pretibial bölgede görülmektedir (100).

Göz: Graves hastalarında Graves oftalmopatisi görülebilir (101). Graves oftalmopatisinin nedeni tam bilinmese de patogeneğinde orbital fibroblastlar üzerindeki tirotropin reseptörünün rol oynadığı düşünülmektedir (102). En sık görülen klinik özellikleri; göz kapağı retraksiyonu, propitozis, korneal ülserasyon ve ekstraokuler kas infiltrasyonudur (103). Graves oftalmopatisi ötiroid kişiler ve Hashimoto tiroiditinde de görülebilir. Bu nedenle tiroid ilişkili oftalmopati olarak da adlandırılmaktadır. Bir vaka sunumunda da hipotiroidili bir hastada Graves oftalmopatisi saptanmıştır (104).

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi: Hipertiroidide, hemodinamik değişikliklere bağlı ejeksiyon fraksiyonu ve kardiyak outputta artış meydana gelmektedir. Buna bağlı olarak sol ventrikül hipertrofisi, kalp ritim bozuklukları, atriyal fibrilasyon, diastolik disfonksiyon bozukluğu ve nadir olarak pulmoner hipertansiyon görülebilmektedir (105, 106).

Çarpıntı, hipertiroidi hastalarında en sık görülen semptomlardan biridir. Hipertiroidili hastaların yaklaşık %10-25'i atriyal fibrilasyona sahiptir. Atriyal fibrilasyonun nedeni; artan sol ventrikül basıncı, bozulmuş ventriküler gevşeme, iskemi gibi çoklu mekanizmalardır (107, 108).

Solunum Sistemi Üzerine Etkisi: Hipertiroidili hastalarda dispne, istirahatte ve egzersizde sık görülen bir bulgudur. Hipertiroidili hastalarda dispnenin nedeni tam anlaşılammıştır. Solunum kaslarındaki zayıflık ve büyük guatrın dispneye neden olabileceği düşünülmektedir. Hipertiroidi aynı zamanda altta yatan astımı şiddetlendirir ve pulmoner arter sistolik basıncında artışa neden olur (106, 109). Sugiura ve ark.nın (110); 50 Graves hastası ile yaptıkları çalışma, pulmoner hipertansiyonu ve TSH reseptör antikoru arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar da, hipertiroidi hastalarında ötiroid kontrollerden daha düşük akciğer fonksiyonu olduğunu desteklemektedir. Nedeni tam belirlenmiş olsa da düşük akciğer fonksiyonunun hipertiroidide diafram kasındaki zayıflık olduğu düşünülmektedir (111, 112).

Hematolojik Sistem Üzerine Etkisi: Hipertiroidide eritrosit sayısı artmakla beraber plazma volümünde artış olmaz. Graves hastalığına pernisiyöz anemi, immün trombositik purpura gibi otoimmün hematolojik hastalıklar eşlik edebilir (13, 88).

Genitoüriner Sistem Üzerine Etkisi: Hipertiroidide üriner inkontinans ve noktüri sık görülür (113).

Hipertiroidi, GFR'de artma ve serum kreatininde azalma ile ilişkilidir (45). Yapılan çalışmalar GFR ve serum kreatinindeki bu değişikliklerin geri dönüşümlü olduğunu göstermektedir (114).

Kadınlarda; oligomenore ve amenore, erkeklerde libido azalması, jinekomasti ve erektil disfonksiyon görülebilir. Spermatogenez azalır. Aynı zamanda hipertiroidizmde görülen kilo kaybı ve psikolojik problemler de cinsel işlev bozukluklarına katkıda bulunabilir (49, 115).

Kas - İskelet Sistemi Üzerine Etkisi: Tiroid hormonunun osteoklast aracılı kemik rezorbsiyonunu artırarak kemik turnoverını artırdığı gösterilmiştir. Bu durum kemik mineral dansitesinde azalmaya neden olur. Hastalarda osteopeni, osteoporoz ve kırık riski artmıştır (116, 117). Radyografik olarak kemik değişiklikleri, hastaların %3.5-50'sinde görülmektedir (118). Hipertiroidide miyopati de sık görülen bir semptomdur (119).

Nöropsikiyatrik Etkileri: Hipertiroidisi olan hastalarda anksiyete, huzursuzluk, sinirlilik, ajitasyon ve depresyon gibi belirtiler görülebilir. Önceden varolan psikiyatrik rahatsızlığı olan hastalarda semptomlar genelde daha da kötüleşir (120).

2.5.2. Hipertiroidinin Endokrin Sistem Üzerine Etkisi

Hipertiroidi hastalarında düşük total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol seviyeleri mevcuttur. Yapılan çalışmalar, tiroid hormon eksikliğinin LDL kolesterol, HDL kolesterol ve total kolesterol seviyelerinde artışa neden olduğunu ve tiroid hormon replasmanı ile durumun düzeldiğini göstermektedir (121, 122). Alexander Iwen ve arkadaşlarının (123), yaptığı bir metaanaliz de bu bulguları desteklemektedir.

Aşık hipertiroidide yüksek açlık glukoz düzeyi ve insülin direnci sık görülen bulgulardır (124). Hipertiroidide vücut metabolik hızı belirgin şekilde

artmaktadır. Yüksek enerji ihtiyacı nedeniyle glukoneogenez ve glukojenoliz artar. Ayrıca T4, pankreas beta hücrelerinin glukozla olan sensitivitesini artırır (91). Yapılan çalışmalar da hipertiroidide artmış insülin direnci ve açlık glukoz seviyelerini desteklemektedir (125, 126).

Yapılan bir çalışmada pankreas adacık hücrelerinin T3 reseptörüne sahip olduğu ve tiroid hormonlarının insülin salınımı üzerine direkt etkili olduğu gösterilmiştir (127).

Bech ve arkadaşlarının (128) yaptığı bir çalışmada verilen bir öğüne yanıt olarak artan proinsülin seviyeleri gözlenmiştir. Hipertiroidili hastalarda hipergliseminin bir diğer nedeni ise artan tiroid hormonları ile bağırsaktan glikoz emiliminin artmasıdır (129).

Hipertiroidide, androjenlerin östrojenlere daha hızlı aromatize edilmesi ve artan SHBG seviyeleri erkeklerde jinekomastiye ve total testosteron seviyelerinde artışa neden olur. Aynı zamanda GnRH ve gonadotropin aksını etkileyerek ovulasyon döngüsü bozulabilir. Bunun sonucu olarak hipertiroidi, infertilite ve amenoreye neden olabilir (13).

2.5.3. Hipertiroidinin Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları bağırsak hareketliliğini artırarak hafif-orta derecede diyareye neden olabilir. Gastrik boşalma hızı normaldir fakat gastrik asit sekresyonu azalmıştır. Ağızdan çekuma kadar azalmış transit zamanı kaydedilmiştir (13, 91). Hipertiroidide iştah artışı yaygındır, yağdan zengin gıdaların alımının artması da steatoreye katkıda bulunabilir (130).

Hipertiroidili hastalarda nadir olarak disfaji görülebilir (131). Bu hastalardaki disfaji guatrın baskısına veya nöromusküler yapılarıdaki değişikliklere bağlı olabilir. Wei-Yih Chiu ve arkadaşlarının yaptıkları bir vaka sunumunda, tirotoksikozlu disfajisi olan üç vaka sunulmuştur. Vaka sunumuna alınan üç hastada da daha önceden varolan kas güçsüzlüğü mevcuttu. Yapılan elektromiyografide miyopatik

veya nöropatik bir patern bulunmuştur. Hastaların tiroid disfonksiyonları tedavi edildikten sonra disfaji şikayetinin gerilediği gözlemlenmiştir (132).

Tiroid hormon fazlalığı ile ortaya çıkan hepatik değişiklikler tipik olarak serum transaminaz düzeylerinde yükselme ile kendini gösterir. ALT %20-30, AST %10-20 oranında artar. Ayrıca serum alkalin fosfataz, gama glutamil transferaz, bilirubin seviyelerinde artış görülebilmektedir (133). Hipertiroidi hastalarında bildirilen karaciğer fonksiyon bozukluklarının prevalansı %15-79 arasında değişmektedir (134). Hepatik anormalliklere katkıda bulunan prosesler arasında aşırı tiroid hormonu alımı, Graves hastalığında yüksek TRAb titresi bulunmaktadır (135). Tedavi altındaki hipertiroidizmi olan bireylerde hepatik anormalliklere katkıda bulunan diğer faktörler arasında kalp yetmezliği, anti-tiroid ilaçların yan etkileri ve eşlik eden karaciğer hastalığı sayılabilir (136, 137).

Yirmi üç tedavi edilmemiş Graves hastası ve 14 tedavi edilmemiş ağrısız tiroidit hastasında yapılan bir çalışmada hem Graves hastalığı hem de ağrısız tiroiditte karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar olduğu gösterilmiştir (138). Gürlek ve arkadaşları (139), 43 hipertiroidili hastada tanı anında ve 6 ay Propiltiourasil kullanımı sonrası karaciğer fonksiyon testlerini değerlendirmiş; karaciğer fonksiyon testi bozukluklarının sıklıkla tanı anında var olduğunu göstermişlerdir. Ruiguo Zhang ve arkadaşları (140) tarafından 289 Graves Hastasında yapılan çalışma ise yeni tanı almış ve tedavi edilmemiş Graves hastasında karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmenin sıklıkla görüldüğünü doğrulamaktadır. Yapılan çalışmalar karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselmenin nedeni olarak aşırı T3'ün apoptozu indükleyerek karaciğer fonksiyon bozukluğuna neden olduğunu göstermektedir (141, 142). Yapılan bir başka çalışmada yüksek TRAb seviyelerinin karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (135). Buna rağmen tiroid hormonları ve karaciğer hasarı arasındaki ilişki tartışmalıdır (143).

2.6. EKZOKRİN PANKREAS YETMEZLİĞİ

Pankreas iki ana fonksiyonu bulunan bir organdır. Ekzokrin pankreas vücudun ana sindirim bezi olarak işlev görürken, endokrin pankreas ise insülin,

glukagon, somatostatin, pankreatik polipeptid ve ghrelin salgılamaktadır (13). Pankreas bezinin %90'ı ekzokrin hücrelerden oluşurken, %10'u endokrin hücrelerden oluşmaktadır. Ekzokrin pankreas, duodenuma pankreatik kanallar aracılığıyla pankreatik sekresyonu salgılayan asinüsler bulundurur. Pankreatik sıvı içerisindeki enzimler yiyeceğin sindirimine yardımcı olurlar (12).

Hergün yaklaşık 1500 ml pankreatik sıvı salgılanmaktadır. Pankreas sıvısının içerisinde su, iyonlar ve pankreatik enzimler bulunmaktadır. Pankreatik enzimler; yağ, protein ve karbonhidratların sindirim ve emilimine yardımcı olurlar. Lipaz, amilaz gibi enzimler asiner hücrelerden aktif formları ile salgılanırken tripsinojen, kimotripsinojen, proelastaz gibi enzimler inaktif salgılanır ve bağırsakta aktive edilirler (12). PEY, pankreas enzim aktivitesinin normal sindirimi sağlayamayacak kadar azalması olarak tanımlanabilir (144).

Birçok klinik durum ekzokrin pankreatik yetmezliğe yol açabilir. PEY ile ilişkili durumlar arasında kronik pankreatit, kistik fibrozis, pankreas rezeksiyonu, pankreas kanseri, benign pankreatik duktal obstrüksiyon, Schwachman- Diamond sendromu, uzun süreli diyabet, akut pankreatit atağı geçirmiş olmak, sigara içmek, alkol kullanmak, çölyak hastalığı, ciddi malnutrisyon, gastrointestinal sistem operasyonu geçirmiş olmak, Zollinger – Ellison sendromu, kronik böbrek hastalığı, HIV enfeksiyonu, yaşlılık sayılabilir (145).

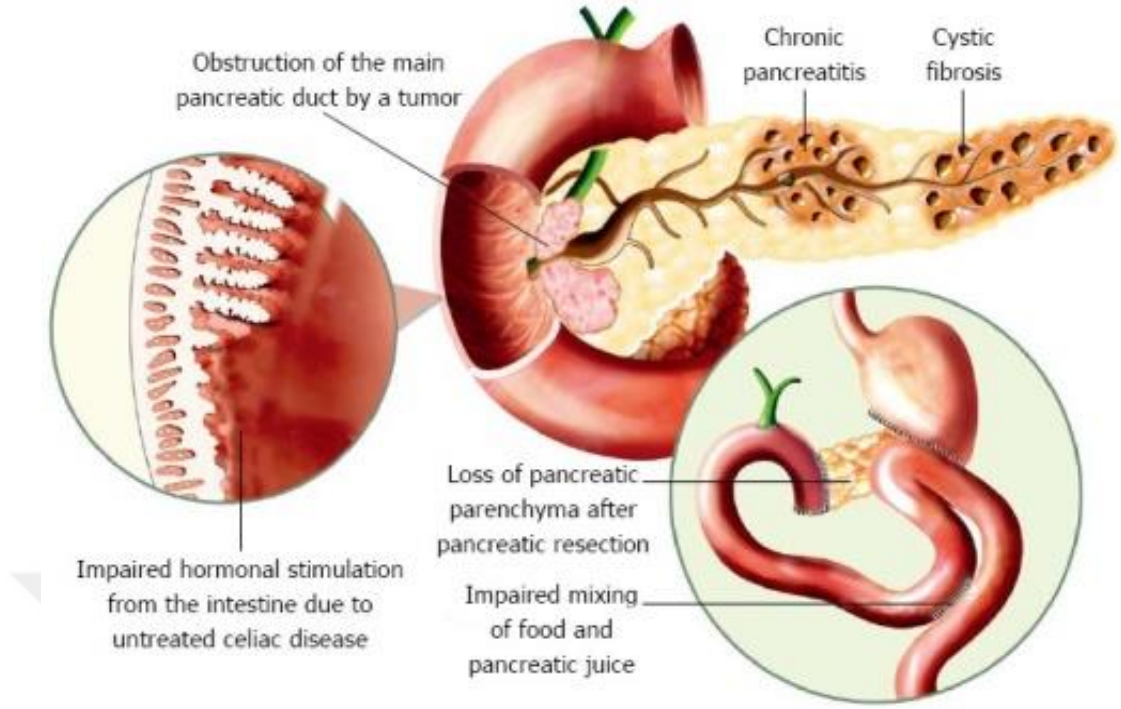
PEY dört ana nedene bağlı ortaya çıkabilir (144, 146). Bunlar:

Pankreasta oluşan parankim hasarı nedeniyle pankreasın gerekli enzimleri sentezleyememesi sonucu PEY gelişebilir. Kronik pankreatit, kistik fibrozis, nekrozitan akut pankreatit bu duruma neden olabilmektedir.

Ana pankreas kanalının tıkanması sindirim enzim ve diğer salgıların duodenuma ulaşmasını engeller. Ampulla vateri tümörü, pankreas tümörleri neden olmaktadır.

İntestinal enzim stimülasyonunun azalması nedeniyle gelişebilir.

Ekstrapankreatik sindirim zincirini kesintiye uğratan durumlar neden olabilmektedir. Bu durum kısa bağırsak sendromu, Chron hastalığı, pankreas rezeksiyonu veya mide bypass operasyonu sonrasında ortaya çıkabilmektedir.



Şekil 3. Ekzokrin Pankreas Yetmezliğinin Nedenleri (144)

2.6.1. Ekzokrin Pankreas Yetmezliğinin Belirti ve Bulguları

Pankreas ekzokrin yetmezliği semptomları spesifik değildir, PEY derecesine ve etiyojisine göre değişiklik gösterir. Hastanın ilk klinik değerlendirilmesinde bağırsak hareketliliğinde değişiklik ve kilo kaybı PEY tanısı açısından anlamlıdır. Klasik klinik tablo, kötü kokulu, yumuşak dışkılama, kilo kaybı, kas kaybı ve karın şişliğidir. Hafif PEY’de hastalar asemptomatik olabilir veya hafif karın şişliği yaşayabilirler. Şiddetli PEY yağ ve protein malabsorbsiyonuna bağlı kilo kaybına neden olur ve steatore görülür. Şiddetli PEY’de hastalarda yağ malabsorbsiyonu nedeniyle yağda eriyen vitamin (A,D,E,K vitamini) eksikliği görülebilir. Bununla beraber sadece klinik semptomlar olması PEY tanısı koymak için yeterli değildir. Tanıyı doğrulamak için morfolojik ve fonksiyonel testler yapılmalıdır (146, 147).

2.6.2. Ekzokrin Pankreas Yetmezliğinin Tanısı

PEY tanısı koyarken hastanın semptom ve bulguları, görüntüleme yöntemleri, pankreas fonksiyon testlerinden yararlanır. Pankreas fonksiyon testleri indirekt ve direkt fonksiyon testleri olarak ikiye ayrılır (148).

Direkt pankreas fonksiyon testleri; sekretin testi, kolesistokinin testi ,sekretin-kolesistokinin testi ve sekretin ile uyarılmış MRCP'dir. Bu yöntemler; pankreas salgılarını toplamak, ölçmek ve pankreas salgılama kapasitesini belirlemek için kullanılır. Bazal pankreas salgılanması oldukça değişken olduğu için, pankreasın sekretin veya kolesitokinin gibi bir uyarıcı ile uyarılması gerekir. Sonrasında pankreas salgıları duodenum içine yerleştirilen bir tüp ile toplanır (149). Direkt pankreas fonksiyon testleri pankreas ekzokrin fonksiyonunu değerlendirmek için altın standart yöntemdir. Hafif, orta ve ileri ekzokrin pankreas yetmezliği tanısını koymada kullanılabilir. Yapılan çalışmalar sekretin stimulasyonundan sonra bikarbonat sekresyonunun tahmin edilmesinin kronik pankreatit tanısında maksimum duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir (148).

Sekretin-kolesistokinin testi: Pankreas ekzokrin fonksiyonunu değerlendirmek için hem bikarbonat hem de enzim üretiminin ölçülmesini sağlayan direkt fonksiyon testidir. Bu testin avantajı hem duktal hem de asinar sekresyonlar hakkında bilgi verir. Sekretin-kolesistokinin testi pankreasın bütün ekzokrin fonksiyonlarını değerlendirebildiğinden sekretin ve kolesistokinin testine göre daha avantajlıdır. Zor uygulanması ve invaziv olması nedeniyle günümüzde daha az tercih edilmektedir. Test skopi eşliğinde, duodenum içerisine tüp yerleştirilerek yapılır. Intravenöz verilen sekretin ve kolesistokinin sonrası amilaz, lipaz, tripsin ve bikarbonat ölçülür. (150, 151).

Sekretin stimulasyon testi: Bu yöntemde gastrik ve duodenal portlu bir tüp floroskopik olarak yerleştirilir. Tüpün radyopak kısmı pilorda konumlandırılmalıdır. 15 dakika boyunca bazal duodenal ve gastrik PH ölçülür. Sonrasında intravenöz sekretin verilir. Sekretin stimulasyonundan sonra 1 saat boyunca 15 dakika aralıklarla duodenal sıvının PH ve bikarbonat konsantrasyonu ölçülür. Ölçülen bikarbonat miktarı ile ekzokrin pankreas yetmezliği teşhis edilir. Pik bikarbonat

düzeıı 80 mEq/L'den düşük ise hastanın PEY olma ihtimali yüksektir. Uygulanabilirliğinin zor olması ve invaziv bir yöntem olması bu yöntemin dezavantajlarındandır. Yapılan çalışmalarda sekretin stimulasıon testinin erken evre kronik pankreatitte %75 sensitiviteye ileri evre kronik pankreatitte ise %97 sensitiviteye sahip olduğunu göstermektedir (152). Sekretin stimulasıon testini ERCP ile karşılaştıran bir diğer çalışmada testin %66 sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (153). Kronik pankreatit tanısı koymada maksimum duyarlılığa sahiptir (154, 155).

Kolesistokinin Testi: Bu yöntemde de hastaya floroskopik yöntemle gastrik ve duodonal portu olan bir tüp yerleştirilir. İntravenöz kolesistokinin verildikten sonra amilaz, lipaz, kimotripsin ve tripsin düzeyleri ölçülür. İnvasiv bir yöntem olduğu için uygulanması zordur (148).

Sekretin ile Uyarılmış MRCP: MRCP pankreatik kanalların morfolojik özelliklerini tespit eden, invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir. Pankreatik kanalların ve salgı fonksiyonlarının daha iyi değerlendirilmesi için pankreas salgısının uyarılması ile yapılan MRCP protokolleri geliştirilmiştir. Sekretin duodenumda bağırsak mukozası tarafından üretilen bir peptid hormondur. Sekretin ile uyarılma ekzokrin pankreas tarafından salgılanan sıvı hacmini artırır. Bu da pankreatik kanalların genişlemesine neden olarak daha iyi görüntü alınmasını sağlar (156, 157). Sekretin ana pankreatik kanal stenozu, kronik pankreatit gibi ekzokrin pankreas fonksiyon bozukluklarında MRCP'nin tanı gücünü arttırmaktadır (158).

İndirekt pankreas fonksiyon testleri; Lundh testi, Fe-1 testi, fekal kimotripsin, 72 saatlik gaitada yağ ölçümü, serum tripsinojen ölçümü ve trigliserit nefes testidir. Her ne kadar direkt testler pankreas ekzokrin fonksiyonunu değerlendirmenin en güvenilir yöntemi olsa da bu yöntemlerin pahalı ve invaziv olması pankreas fonksiyonunun dolaylı ölçümlerinin geliştirilmesini gerektirmiştir. İndirekt pankreas fonksiyon testleri daha düşük hassasiyete sahiptir ancak doğrudan testlerden daha fazla uygulanabilirliğe sahiptir. İndirekt pankreas fonksiyon testlerinin ileri PEY'de tanı koyma oranı düşmektedir. Direkt pankreas fonksiyon testleri; invaziv, zaman alıcı ve pahalı olması nedeniyle indirekt pankreas fonksiyon testlerine göre daha az tercih edilirler (3, 4).

Lundh Testi: Fizyolojik bir uyarıcı olan yemek kullanımı, Lundh testinin temelidir. Teste başlamadan önce duodenum içeriğinin aspirasyonu için duodenuma bir tüp yerleştirilir. Hastaya sıvı formda %5 protein, % 6 yağ ve %15 karbonhidrat içeren 300 mL test yemeği verilir. Duodenum içeriği 2 saat boyunca aspire edilir ve tripsin çıkışı ölçülür (159, 160). Lundh testinin hassasiyeti %66 ile %94 arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalarda sekretin ve kolesistokinin gibi sekretogon kullanımı Lundh testinden daha hassas ve spesifiktir. Bu nedenle Lundh testi günümüzde tercih edilmemektedir (161).

72 saatlik dışkıda yağ bakma: Bu yöntem, 6 günlük yüksek yağlı bir diyet (100 g/gün) sonrasında 72 saat boyunca dışkının toplanması şeklinde yapılmaktadır. Dışkıda 7 g/dl'den fazla anormal kabul edilmektedir. 72 saatlik dışkıda yağ bakma yöntemi steatorenin ölçülmesinde altın standart olarak kullanılmasına rağmen günümüzde dezavantajlarından dolayı sık kullanılmamaktadır (154). Hastanın test öncesinde diyet uygulama gerekliliği, dışkı toplama süresinin uzun olması ve laboratuvar personeli için testin yüksek miktarda dışkı kullanımını gerektirmesi nedeniyle testin uygulanması zordur. Dışkıdaki yağ miktarı çölyak hastalığı, kısa bağırsak sendromu, aşırı bakteriyel üreme gibi pankreasa özgü olmayan birçok hastalıkta artmaktadır. Aynı zamanda pankreas yetmezliğinin erken döneminde, hafif ve orta dereceli ekzokrin pankreas yetmezliğinde dışkıdaki yağ miktarı artmamaktadır (162).

Fekal kimotripsin testi: Kimotripsin pankreastan salgılanan enzimatik bir üründür. Kimotripsinin intestinal geçiş sırasında miktarında değişiklik olmaz, bu nedenle dışkıda miktarında değişme olmadan ölçülebilir. Oda sıcaklığında birkaç gün stabildir. Ölçüm için hastalardan 72 saat gaita toplamaları istenir. Dışkı kimotripsin testi erken evre kronik pankreatiti saptamak için çok az klinik değere sahiptir, ileri pankreas yetmezliğinde duyarlılığı %49 ve 85'tir (147, 163, 164).

Serum tripsinojen testi: Tripsin pankreas tarafından salgılanan ana proteazdır, ancak distal ince bağırsakta bozulmaya uğrar, bu nedenle pankreas enzim çıkışı için iyi bir fekal belirteç değildir (165). Bu test serumdan bakıldığı için diğer ekzokrin pankreas yetmezliği fonksiyon testlerinden farklıdır ve ucuz bir testtir. 20 ng/dl'den düşük seviyeler PEY tanısı için anlamlıdır. Hafif ve şiddetli kronik

pankreatitli hastalarda duyarlılığı % 33-65 arasında değişmektedir. Bu test ekzokrin pankreas yetmezliğine özgü değildir. Akut pankreatit ve pankreas kökenli olmayan karın ağrısında da yüksekliği saptanmıştır (166, 167).

Trigliserit Nefes Testi: Bu test 13 C'li yağ içeren bir öğünün ardından 4-10 saatlik süre zarfında intraduedonal lipaz aktivitesini ölçer. 13 C etiketli yağ, pankreatik lipaz ile sindirilir, ardından emilir, oksitlenir ve nefeste tespit edilir. Bu testin orta şiddetli ekzokrin pankreas yetmezliğinde sensitivitesi yüksek olmasına rağmen, hafif şiddetli ekzokrin pankreas yetmezliğinde sensitivitesi düşüktür. Bu test uygulanırken şunlara dikkat edilmelidir; test gastrik boşalma ve emilim hızı, CO₂ üretim hızı, pulmoner fonksiyonlardan etkilenebilir. Kronik pankreatitli hastalarda yapılan bir çalışmada, pankreatik steatore tanısı için trigliserit nefes testinin % 89 sensitivite ve %81 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (153).

2.6.3. Ekzokrin Pankreas Yetmezliğinde Fekal Elastaz-1 Testi

Fe-1 testi, pankreas asiner hücreleri tarafından üretilen, safra tuzlarına bağlanan, bağırsaktan miktarında minimum değişime uğrayarak geçen proteolitik bir enzim olan elastaz-1 seviyelerini ölçer (168).

Elastaz-1 pankreastan salgılandıktan sonra duodenuma geçer ve duodenumda tripsin tarafından aktive edilir. Elastaz-1; duodenumda 170-360 µg/g aralığında bulunur, bağırsak boyunca safra tuzlarına bağlı taşınır. Elastaz-1'in safra tuzlarına bağlı olması; intestinal geçişleri sırasında proteolitik veya katalitik yıkımdan korunmasını ve parçalanmamasını sağlar. Böylece elastaz-1 dışkıya miktarı değişmeden ulaşır. Elastaz-1 pankreas sekresyonunun yaklaşık %6'sını oluşturmaktadır ve gaitada yaklaşık 6 kat fazla bulunur (169, 170).

Fe-1'in önemi, intestinal geçiş sırasında miktarında herhangi bir değişiklik olmaması, feçeste pankreatik sıvıdan 5-6 kez daha fazla bulunması, uzun süre stabil kalmasından, dismotiliteden ve ince bağırsak hastalığından etkilenmemesinden kaynaklanır (171, 172).

Fe-1; oda sıcaklığında 1 haftaya kadar, +4 derecede 1 aya kadar, -20 derecede 1 seneye kadar dışkıda bozulmadan kalabilmektedir (168). Fe-1 testinin diğer

pankreas fonksiyon testlerine kıyasla bir diğer avantajı düzeyinin pankreas enzim replasmanından etkilenmemesidir. Fe-1 testi sadece insan elastaz seviyelerini ölçmektedir (169).

Yapılan çalışmalar ELISA yöntemi ile ölçülen gaitada fekal elastaz konsantrasyonunun, kronik pankreatitli hastalarda amilaz, lipaz ve tripsin ile korele olduğunu göstermiştir. Fekal elastazın bir diğer avantajı ise kişide düzey olarak günde güne değişkenlik göstermemesidir (173).

Pankreas ekzokrin fonksiyonunu gösteren en hassas ve spesifik dolaylı testi gaitada fekal elastaz'dır. Hastalarda hafif, orta ve şiddetli ekzokrin pankreatik yetmezlik için Fe-1'in duyarlılığı sırasıyla %63, 100 ve 100'dür. Fe-1, ekzokrin pankreas yetmezliği olan hastalarda %93 özgüllüğe sahiptir (174, 175).

Tipik olarak 100 mcg/g dışkıdan daha az olan Fe-1 değeri ciddi pankreas yetmezliğine işaret eder. 100-199 mcg/g arasındaki bir değer pankreas yetmezliğini gösterir. 200 mcg/g üzerindeki değerler normal olarak kabul edilir (154).

Fe-1'i diğer pankreas fonksiyon testleri ile karşılaştıran birçok çalışma bulunmaktadır (173). Löser ve arkadaşları (174), sekretin stimülasyon testi yapılmış PEY'li hastalarda Fe-1 testi yapmışlardır. Yapılan çalışma sonucunda Fe-1 hafif PEY'de %63, orta PEY'de %100, şiddetli PEY'de %100 sensitiviteye olduğu; tüm PEY hastalarında %93 spesifiteye sahip olduğu göstermişlerdir.

Kronik pankreatitli 11 hasta ve 12 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği bir çalışmada gruplarda duodonal tripsin seviyeleri ölçülmüştür. Aynı zamanda hastalara Fe-1 testi ve fekal kimotripsin testi yapılmıştır. Kronik pankreatitin saptanmasında Fe-1'in sensitivite ve spesifitesi %64 ve %95 iken; fekal kimotripsininki %27 ve %95'tir. Fe-1 ile fekal kimotripsinin karşılaştırıldığı bu çalışmada Fe-1'in, kronik pankreatiti saptamak için fekal kimotripsinden daha sensitif olduğu saptanmıştır (176).

Literatürde az sayıda çalışma, PEY tanısı almış hastalarda 72 saatlik dışkıda yağ bakma testi ile Fe-1 testini karşılaştırmıştır. Kistik fibrozisli çocuklarda yapılan bir çalışmada Fe-1 bakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen çocukların 72 saatlik dışkı örnekleri toplanarak dışkıdaki yağ miktarları da hesaplanmıştır. Yapılan çalışma

sonucunda Fe-1'in kistik fibrozisli hastalarda pankreas ekzokrin fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (177).

Fe-1 ile trigliserid nefes testini karşılaştıran bir çalışmada kronik pankreatitli veya pankreas cerrahisi sonrası hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu alışmada Fe-1 ile 13 C trigliserid nefes testi sonuçları birbirleriyle koreledir. Çalışmada klinik semptomlara göre değerlendirildiğinde Fe-1 testi %90 sensitiviteye sahipken, 13 C trigliserid testi %69 sensitiviteye sahiptir. Bununla beraber Fe-1 testi %52, 13 C trigliserid testi %93 spesifiteye sahiptir (178).

2.7. OTOİMMUN PANKREATİT

Otoimmün pankreatit, otoimmün iltihabi süreç sonucu gelişen safra yolları, lenf nodları, akciğer ve böbreği de tutabilen kronik pankreatittir (179). 6. ve 7. Dekatta erkeklerde daha sık görülmektedir. Otoimmün pankreatinin diğer otoimmün hastalıklarla görülme sıklığı yüksektir. Otoimmün pankreatit pankreas karsinomunu taklit eden bir lezyon şeklinde görülebilir. En sık pankreasın baş kısmında görülmekle beraber gövde ve kuyruk kısmında da görülebilir. İki farklı tipi tanımlanmıştır. Tip 1 otoimmün pankreatit dünyada en sık görülen tipidir. Tip 1 otoimmün pankreatit Ig G4 ykseklıği ile karakterize ve histopatolojik olarak lenfoplazmositik tutulumu mevcuttur. Mikroskopik incelemede Ig G4 pozitif boyanan hücreler ile karakterizedir. Pankreatik kanalda nötrofilik infiltrasyon ve pankreas parankiminde Ig G4 pozitif boyanan hücreler ile karakterizedir. Tip 2 otoimmün pankreatit de ise serum Ig G4 düzeyleri normaldir ve Tip 1 otoimmün pankreatitte göre nüks etme olasılığı daha yüksektir (180).

Otoimmün pankreatit tanısı klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ve patoloji ile koyulur. Klinik olarak sarılık, karın ağrısı, kilo kaybı gibi pankreasa bağlı semptomlar gösterir. Yapılan bir çalışmada Tip 1 otoimmün pankreatitli hastaların %75'inin tıkanma sarılığı, Tip 2 otoimmün pankreatitli hastaların %68'inin karın ağrısı şikayeti ile başvurduğunu göstermiştir (181). Tıkanma sarılığı intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarında tıkanıklık nedeniyle oluşur. Karın ağrısı ise hafiftir ve tekrarlayan pankreatit atakları nedeniyle olabilir (182).

Otoimmün pankreatit diğer otoimmün hastalıklarla beraber görülebilir. Birlikte görüldüğü otoimmün hastalıkların sıklığı çeşitli çalışmalarda farklı belirtilmiştir. Birliktelik gösterdiği otoimmün hastalıkları şu şekilde sıralayabiliriz: Ig G4 ilişkili kolanjit, ülseratif kolit, mikulicz hastalığı, romatoid artrit, siyaloadenit, retroperitoneal fibrozis, tubulointerstitial nefrit (183). Ayrıca klinik olarak pankreas adenokarsinomunu taklid edebilir. Otoimmün pankreatit ve pankreas adenokarsinomunun ayırıcı tanısını yapmak önemlidir çünkü hastalar gereksiz cerrahiden kurtulurlar.

Laboratuvar bulgularında; hipergamaglobulinemi, Ig G veya Ig G4 yüksekliği ve birçok otoimmün antikor da yükselebilir. Serum amilaz ve lipaz düzeyleri otoimmün pankreatitli bazı hastalarda yüksek bulunmuştur ancak otoimmün pankreatit için amilaz ve lipaz yüksekliği spesifik değildir. Antinükleer antikor, romatoid faktör gibi otoimmün antikorlar da otoimmün pankreatitte yüksek saptanabilir. Yapılan bazı çalışmalarda otoimmün pankreatitli hastalarda fekal elastaz düzeylerinin düşük çıktığı gösterilmiştir (184, 185). Erkelens ve arkadaşlarının (185) yayınladığı steroidde cevap veren 4 otoimmün pankreatitli hastada da FE-1 seviyeleri düşük bulunmuştur.

Radyolojik görüntüleme abdomen ultrasonografisi, abdomen bilgisayarlı tomografisi, endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi (ERCP) ve doppler USG'den yararlanılabilir. Otoimmün pankreatitli hastaların %85'inde pankreasta radyolojik görüntüleme anomalisi bulunur (186). Görüntüleme karakteristik bulgusu diffüz genişlemiş pankreas (sosis benzeri görünüm) ve ana pankreas kanalında daralmadır. Otoimmün pankreatit tanısında ERCP'de ana safra kanalında fokal veya diffüz daralma olması ve bu daralmanın steroid tedavisi ile düzelmesi ana tanı kriteridir (187).

Histopatolojik olarak 4 ana bulgusu vardır. Bunlar; lenfoplazmositik infiltrasyon, interstitial fibrozis, periduktal inflamasyon ve flebitir. Organ tutulum derecesi hastadan hastaya değişmektedir.

Otoimmün pankreatitte kortikosteroidler tedavide ilk seçenek ilaçlardır. Prednisone genellikle 0.4/0.6 mg/kg/gün başlanır. Hastaların çoğu 2 ayda remisyona

girer ve Őikayetleri geriler. Çoğu hasta 2 aylık prednisone tedavisi ile remisyona girmesine rağmen bazı hastalarda idame tedaviye devam etmek gerekebilir (188).



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi ve Veri Toplama

Çalışmaya Ocak 2019 – Aralık 2019 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran 34 aşikar hipotiroidi ve 34 hipertiroidili hasta alındı. Kontrol grubu olarak Ocak 2019– Aralık 2019 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniği ve İç Hastalıkları polikliniğine herhangi bir nedenle başvuran tiroid fonksiyon testleri normal bulunan yaşları ve cinsiyetleri uygun 31 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastaların verileri hastane kayıt sisteminden kaydedildi. Tüm katılımcılardan yazılı aydınlatılmış onam formu alındı.

3.2. Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dahil Edilme Kriterleri

- a) Çalışmaya katılmayı kabul etmesi
- b) 18 yaşın üstünde, 80 yaşın altında olması
- c) Aşikar hipertiroidi veya aşikar hipotiroidi tanısı olması
- d) Hipotiroidi veya hipertiroidi tedavisi almıyor olması
- e) Gastrointestinal sistem hastalığı olmaması
- f) Gastrointestinal sistemi etkileyecek ilaç almıyor olması

3.3. Çalışmaya Alınması Planlanan Hastaların Dışlanma Kriterleri

- a) Onsekiz yaşın üstünde, seksen yaşın altında olması
- b) Çalışmaya katılmayı kabul etmemesi
- c) Tiroid fonksiyon bozukluğuna yönelik tedavi alıyor olması
- d) Sigara ve alkol kullanıyor olması
- e) Crohn hastalığı, Çölyak hastalığı, akut pankreatit, kronik pankreatit gibi gastrointestinal sistem hastalığı öyküsü olması
- f) Gastrointestinal sisteme yönelik tedavi alıyor olması

- g) Gebe olması
- h) Diabetes mellitus (DM) tanısı olması
- i) İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) + olması
- j) Bariyatrik cerrahi veya batin cerrahisi geçirmiş olmak
- k) Kistik fibrozis tanısı olması
- l) Pernisyöz anemi tanısı olması
- m) Orlistat kullanımını olması

3.4. Antropometrik Ölçümler

Çalışmaya katılan hastaların boy ölçümleri şapka ve ayakkabı olmadan standart boy cetveli ile ölçülmüştür. Vücut ağırlıkları ölçülürken hastaların üzerinden ağırlık yapabilecek mont, ayakkabı gibi aksesuarları çıkarıldı ve vücut ağırlığı ölçümü yapılarak aşağıdaki formül ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı:

$$VKİ (kg/m^2) = \text{Vücut ağırlığı}(kg) / \text{Boy}(m)^2$$

3.5. Çalışma Gruplarının Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan aşikar hipertiroidi, aşikar hipotiroidi ve sağlıklı kontrol grubunun verileri hastane sisteminden kaydedilmiştir. Hastalardan sabah en az 8 saat gece açlığını takiben sabah 08.00-10.00 saatleri arasında brakial venden biyokimya tüplerine TSH, serbest T4, serbest T3, amilaz, lipaz, 25 OH D vitamini, doku transglutaminaz Ig A ve Ig G için 10 cc kan alındı, santrifüj edildi ve biyokimya laboratuvarına gönderildi.

Hastane sisteminden retrospektif olarak ilk tanı sırasında ölçülen AST, ALT, kreatinin, anti TPO, anti TG, TSH reseptör antikoru, açlık plazma glukozu, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserit değerleri kayıt altına alındı.

Fe-1 ölçümü için katılımcılara 30 cc kapasiteli, sızdırmaz kapaklı, kaşıklı gaita kapları verildi ve katılımcıların gün içerisinde yaptıkları gaita örneklerini kapların içine koymasını istendi. Katılımcılardan alınan gaita örnekleri 30-80 gram

ağırlığında NS 620 Gr. 0,01 Gr. hassas terazide tartılarak eppendorf tüplerine koyuldu. Çalışılana kadar -80 °C’de buzdolabında saklandı.

3.6. Laboratuvar Analiz Yöntemleri

Fekal elastaz düzeyleri; Tıbbi Biyokimya laboratuvarında, ELISA cihazında Pancreatic Elastase ELISA Kit, 96 wells BIOSERV Diagnostic GmbH (Germany) BS-86-01 kiti ile ölçüldü. Elastaz ölçümü başlamadan önce alınan gaitalar çözüldü ve tekniğine uygun olarak ekstraksiyon buffer ile 1 mg/ml olacak şekilde dilüe edildi. Bu karışım vortekslenerek +4°C’de bir gece bekletildi. Örneklerden elde edilen süpernatantlar 1/200 oranında yıkama solüsyonu ile dilue edilerek hazırlandı. Dilue edilen gaita örnek süpernatantlardan, kontrollerden 50 µl alınarak mikrolate kuyucuklarına koyuldu. 60 dakika 37°C’de bekletildi ve 3 kez yıkama solüsyonu ile plate yıkandı. Sonrasında her kuyucuğa 50 µl biotin kaplı anti elastaz antikoru eklendi. 30 dakika 37°C’de bekletildi ve 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Kuyucuklara 50 µl streptavidin peroksidaz konjugatı eklendi. 30 dakika 37°C’de bekletildi ve 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Sonrasında her kuyucuğa 100 µl substrat solüsyonu eklendi ve 37°C’de 20 dakika bekletildi. 100 µl stop solüsyonu da eklenerek 450 nm’de mikrolate okuyucusunda örnekler ve standartların absorbansları alındı. Kontrol ve gaita örneklerinin değerleri standartlarla yapılan grafik eğrisi ile hesaplandı. Numuneler BİO-TEK Mikrolate yıkayıcı (USA) ve BİO-TEK Mikrolate okuyucu (USA) cihazları kullanılarak çalışıldı.

Hastanemiz biyokimya laboratuvarında plazma TSH, serbest T3, serbest T4, 25-OH D vitamini, anti TPO, anti TG, TRAb kalorimetrik yöntem ile Cobas e601 cihazında çalışıldı. Plazma doku transglutaminaz IG A ve IG G, ELİSA yöntemi ile Chemwell cihazında çalışıldı. Plazma amilaz, lipaz, kalorimetrik yöntem ile Roche marka kitler kullanılarak Mindray BS 800M ve BS 2000M cihazında çalışıldı. Plazma AST, ALT, glukoz, kreatinin, total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit değerleri kalorimetrik yöntem ile Roche marka orijinal kitler kullanılarak Mindray BS 800M ve BS 2000M cihazında çalışıldı. LDL kolesterol düzeyi ise trigliserit düzeyi 400 mg/dl’nin altında Friedewald formülü ($LDL = Total\ kolesterol - (VLDL+HDL); VLDL=TG/5$) ile hesaplandı.

3.7. Radyolojik Yöntemler

Çalışmaya dahil edilen tiroid disfonksiyonu olan 68 hastaya tiroid ve batın USG yapıldı. Hastanemiz radyoloji bölümünde yapılan batın USG sonucuna göre hiçbir hastada pankreas patolojisi ve yağlı pankreas saptanmadı.

3.8. Tanı Kriteri

Aşkar hipotiroidi, yüksek serum TSH konsantrasyonu ile düşük serum T4 ve T3 konsantrasyonu ile tanımlanırken, aşkar hipertiroidi düşük serum TSH düzeyi ve artmış serum T4 ve T3 konsantrasyonu ile tanımlanmaktadır. Hastanemizde TSH için referans aralığı 0,27-4,2 μ IU/L, serbest T4 değeri için referans aralığı 1-1,7 ng/dl, serbest T3 değeri için referans aralığı 2-4,4 ng/dl'dir.

FE-1 düzeyi < 100 mcg/g ise şiddetli ekzokrin pankreas yetmezliği, 100-200 mcg/g aralığında ise ılımlı ekzokrin pankreas yetmezliği tanısında anlamlıdır. FE-1'in 200 mcg/g üzerindeki değerleri normal kabul edilir. FE-1 testinin diagnostik sensitivitesi şiddetli kronik pankreatitte %94, orta şiddetli kronik pankreatitte %63, kistik fibroziste %100, pankreas kanserinde ise %61'tir. FE-1 testinin diagnostik spesifitesi %95'tir.

Anti TPO normal referans aralığı 0-34 u/l, anti TG normal referans aralığı 0-115 u/l'dir.

3.9. İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışmanın istatistiksel analizinde Statistical Package for the Social Science (SPSS 20.0) programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma olarak, nominal değişkenler için ise sayı ve yüzdeler olarak ifade edilmiştir. Sayısal değişkenlerde normal dağılımın araştırılması amacıyla Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilks testlerinden faydalanılmıştır. Bağımsız iki grubun sayısal bir değişken için karşılaştırılmasında normal dağılıma

uyup uymamasına göre normal dağılıma uyan ve bağımsız gruplarda t testi (student's t testi) ve normal dağılıma uymayan gruplarda Mann Whitney–U testi kullanılmıştır. Bağımsız üç grubun sayısal bir değişken için karşılaştırılmasında normal dağılıma uyup uymamasına göre; normal dağılıma uyanlarda Varyans Analizi (ANOVA), normal dağılıma uymayanlarda Kruskal Wallis Varyans Analizi testi kullanılmıştır. Nominal değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare (Chi Square) testi kullanılmıştır. İki sayısal değişkenin birbiri ile ilişkisi araştırılırken sayısal değişkenin normal dağılması durumunda Pearson korelasyon analizi, normal dağılmaması durumunda Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Anlamlılık sınır değeri $p<0,05$ olarak alınmıştır.

3.10. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 19.03.2019 tarihinde 06/04 numarası ile yazılı onay alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Populasyonunun Demografik Özellikleri

Çalışmaya yaşları ve cinsiyetleri benzer 34 aşikar hipotiroidili, 34 aşikar hipertiroidili hasta ve tiroid fonksiyon testleri normal 31 gönüllü kontrol grubu dahil edilmiştir.

Aşikar hipotiroidi grubundaki 34 kişinin %28,6 (n=6)'sı erkek ve %82,4 (n=28)'ü kadındır. Aşikar hipertiroidi grubundaki 34 kişinin %23,5 (n=8)'i erkek ve %76,5 (n=26)'i kadındır. Kontrol grubundaki 31 kişinin %22,6 (n=7)'sı erkek ve %77,4 (n=24)'ü kadındır. Çalışma grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,818).

Çalışma gruplarının yaş dağılımı 19-79 yaş aralığındaydı. Yaş ortalaması aşikar hipotiroidi grubunda 44,7±15,1 yıl, aşikar hipertiroidi grubunda 39,5±13,7 yıl ve kontrol grubunda 44,5±10,9 yıldır. Gruplar arasında yaşlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,204).

4.2. Çalışma Grubunun Tiroid Hormon Düzeyleri

TSH değeri ortalaması; aşikar hipotiroidi grubunda 13,2±17,0 µIU/L, aşikar hipertiroidi grubunda 0,02±0,04 µIU/L ve kontrol grubunda 1,9±0,9 µIU/L'dir. FT3 değeri ortalaması; aşikar hipotiroidi grubunda 2,8±0,5 ng/dl, aşikar hipertiroidi grubunda 11,6±7,8 ng/dl ve kontrol grubunda 3,0±0,3 ng/dl'dir. FT4 değeri ortalaması; aşikar hipotiroidi grubunda 0,9±0,4 ng/dl, aşikar hipertiroidi grubunda 3,4±1,8 ng/dl ve kontrol grubunda 1,2±0,1 ng/dl'dir.

TSH düzeyi açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,0001). Bu fark aşikar hipotiroidi-kontrol (p=0,0001), aşikar hipertiroidi-kontrol (p=0,0001) ve aşikar hipotiroidi-aşikar hipertiroidi (p=0,0001) gruplarının ikili karşılaştırmalarında da mevcuttur. FT3 düzeyi açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,0001). Bu fark aşikar hipertiroidi-kontrol (p=0,0001) ve aşikar hipotiroidi-aşikar hipertiroidi (p=0,0001), gruplarının ikili karşılaştırmalarında da mevcuttur. FT3 değeri için aşikar

hipotiroidi-kontrol gruplarının ikili karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,142$). FT4 düzeyi açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,0001$). Bu fark aşikar hipotiroidi - kontrol ($p=0,0001$), aşikar hipertiroidi - kontrol ($p=0,0001$) ve aşikar hipotiroidi - aşikar hipertiroidi ($p=0,0001$) gruplarının ikili karşılaştırmalarında da mevcuttur. Çalışma gruplarının tiroid fonksiyon testi sonuçları tablo 4.'te verilmiştir.

Tablo 4. Aşikar Hipotiroidi, Aşikar Hipertiroidi ve Kontrol Grubunun Tiroid Fonksiyon Testleri Sonuçları

	<i>Aşikar Hipotiroidi Grubu A</i> (n=34)	<i>Aşikar Hipertiroidi Grubu B</i> (n=34)	<i>Kontrol Grubu C</i> (n=31)	<i>P A-C*</i>	<i>P B-C*</i>	<i>P A-B*</i>	<i>P A-B-C**</i>
TSH(μIU/L)	13,2 \pm 17	0,02 \pm 0,04	1,9 \pm 0,9	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
FT3(ng/dl)	2,8 \pm 0,5	11,6 \pm 7,8	3,0 \pm 0,3	0,142	0,0001	0,0001	0,0001
FT4(ng/dl)	0,9 \pm 0,4	3,4 \pm 1,8	1,2 \pm 0,1	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
* Mann Whitney U testi kullanılmıştır ** Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır P <0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır							

4.3. Çalışma Grubunun Antropometrik Özellikleri

Aşikar hipotiroidi grubunda boy ortalaması 161,7 \pm 7,9 cm, aşikar hipertiroidi grubunda 165,2 \pm 7,4 cm, kontrol grubunda 164,9 \pm 7,5 cm'dir. Her üç grupta boy ortalamaları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Aşikar hipotiroidi grubunda kilo ortalamaları 71,3 \pm 13,9 kg, aşikar hipertiroidi grubunda 68,0 \pm 11,0 kg, kontrol grubunda 71,1 \pm 8,8 kg'dir. Her üç grupta kilo ortalamaları açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

VKİ (vücut kitle indeksi) ortalamaları aşikar hipotiroidi grubunda 27,2 \pm 4,9 kg/m², aşikar hipertiroidi grubunda 24,8 \pm 3,6 kg/m² ve kontrol grubunda 26,1 \pm 3,0 kg/m²'dir. Aşikar hipotiroidi grubunun VKİ değeri aşikar hipertiroidi grubunun VKİ değerinden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,021$). Çalışma gruplarının antropometrik özellikleri Tablo 5.'te gösterilmiştir

Tablo 5. Çalışma Gruplarının Antropometrik Özellikleri ve VKİ değerleri

	<i>Aşık Hipotiroidi grubu A (n=34)</i>	<i>Aşık Hipertiroidi grubu B (n=34)</i>	<i>Kontrol grubu C (n=31)</i>	<i>P A-C*</i>	<i>P B-C*</i>	<i>P A-B*</i>	<i>P A-B-C*</i>
Boy (cm)	161,7±7,9	165,2±7,4	164,9±7,5	0,71	0,777	0,066	0,120
Kilo (kg)	71,3±13,9	68,0±11,0	71,1±8,8	0,839	0,159	0,320	0,414
VKİ (kg/m²)	27,2±4,9	24,8±3,6	26,1±3,0	0,511	0,070	0,021	0,056
* Mann Whitney U testi kullanılmıştır ** Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır P <0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır							

4.4. Çalışma Gruplarında Fe-1 Düzeyinin Karşılaştırılması

Fe-1 düzeyi gruplar arasında karşılaştırıldığında; ortalama değer aşık hipotiroidi grubunda 397,8±133,2 mcg/g, aşık hipertiroidi grubunda 385,3±155,4 mcg/g, kontrol grubunda 476,5±169,5 mcg/g'dir. Üç grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (**p=0,039**). Aşık hipotiroidi grubunun Fe-1 düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (**p=0,041**). Aşık hipertiroidi grubunun Fe-1 düzeyi de kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (**p=0,027**). Aşık hipotiroidi ve aşık hipertiroidi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,722). Çalışma gruplarında Fe-1 düzeyi karşılaştırılması Tablo 6.'da verilmiştir.

Tablo 6. Çalışma Gruplarında FE-1 Düzeyinin Karşılaştırılması

	<i>Aşık Hipotiroidi grubu A (n=34)</i>	<i>Aşık Hipertiroidi grubu B (n=34)</i>	<i>Kontrol grubu C (n=31)</i>	<i>P A-C*</i>	<i>P B-C*</i>	<i>P A-B*</i>	<i>P A-B-C**</i>
Fe-1 (mcg/g)	397,8±133,2	385,3±155,4	476,5±169,5	0,041	0,027	0,722	0,039
* Student T testi kullanılmıştır ** ANOVA testi kullanılmıştır P <0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır							

Fe-1 düzeyi için 200 mcg/g'ın altında olan değerler pankreas ekzokrin yetmezliği olarak kabul edildiğinde aşikar hipotiroidi grubunda yetmezlik %5,9; aşikar hipertiroidi grubunda %20,6 oranında bulunurken, kontrol grubunda ekzokrin pankreas yetmezliği olan hasta bulunmamıştır. Çalışma grupları arasında yetmezlik açısından istatistiksel farklılık bulunduğu ($p=0,011$) ve ikili grup karşılaştırmaları yapıldığında bu farklılığın hipertiroidi ve kontrol grubu arasındaki farklılıktan kaynaklandığı ($p=0,012$) bulunmuştur (Tablo 7). Hipotiroidi ve hipertirodi gruplarında Fe-1 düzeyi 100 mcg/g'ın altında olan 1'er hasta bulunmaktadır. Hem hipotiroidi ve hem de hipertiroidi grubunda hastaların %2.9'unda Fe-1 düzeyi 100 mcg/g'dan düşük bulunmuştur.

Tablo 7. Çalışma Gruplarında Fe-1 Düzeyine Göre Ekzokrin Pankreas Yetmezliği

Fe-1 Düzeyi	Aşikar Hipotiroidi Grubu A (N=34)		Aşikar Hipertiroidi Grubu B (n=34)		Kontrol Grubu C (n=31)		p A-C*	p B-C*	p A-B*	p A-B-C**
	n	%	n	%	n	%				
200 mcg/g ve üzeri	32	94,1	27	79,4	31	100	0,493	0,012	0,150	0,11
200 mcg/g altı	2	5,9	7	20,6	0	0				

* Fisher Exact testi kullanılmıştır
** Çok gözlü düzeneklerde K-kare testi kullanılmıştır
P<0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır

Çalışma gruplarında cinsiyet ile pankreas ekzokrin yetmezlik durumu karşılaştırıldığında, aşikar hipotiroidi ve aşikar hipertiroidi grubunda erkeklerde yetmezlik oranı kadınlara göre daha fazlayken, kontrol grubunda kadınlarda daha fazladır ama bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma Gruplarında Fe-1 düzeyinin cinsiyet ile ilişkisi

		Fekal Elastaz-1 Düzeyi				p değeri
		200 mcg/g ve üzeri		200 mcg/ altı		
		N	%	n	%	
Aşıkır Hipotiroidi	kadın	27	96,4	1	3,6	1,00
	erkek	5	83,3	1	16,7	
Aşıkır Hipertiroidi	kadın	21	80,8	5	19,2	0,326
	erkek	6	75	2	25,0	
Kontrol Grubu	kadın	24	100	0	0	-
	erkek	7	100	0	0	

* Fisher's Exact testi kullanılmıştır
P<0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır

4.5. Aşıkır Hipotiroidi ve Aşıkır Hipertiroidi Gruplarında Tiroid Otoantikörlerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda, aşıkır hipotiroidi grubu (n=34) ve aşıkır hipertiroidi grubundaki (n=34) tüm hastalarda tiroid otoantikörleri olan anti TG ve anti TPO bakıldı. Aşıkır hipertiroidi grubunda (n=34) TSH reseptör antikoru (TRAb) da çalışılmıştı.

Aşıkır hipertiroidi grubunda TRAb düzeyi $6,9\pm 9,8$ u/ml, anti TPO düzeyi $2,7\pm 209,2$ u/ml, anti TG düzeyi $165,5\pm 231,9$ u/ml olarak ölçülmüştür. Aşıkır hipotiroidi grubunda anti TPO düzeyi $226,1\pm 198,5$ u/ml, anti TG düzeyi $384,1\pm 552$ u/ml olarak ölçülmüştür.

Aşıkır hipotiroidi ve aşıkır hipertiroidi grubunda bakılan otoantikörler her bir parametre için özgün referans değerler gözetilerek negatif ve pozitif olarak kodlanmıştır.

Anti TPO pozitifliği aşıkır hipotiroidi grubunda %70,6 (n=24), aşıkır hipertiroidi grubunda %61,8 (n=21)'dir. Anti TG pozitifliği aşıkır hipotiroidi grubunda %82,4 (n=28), aşıkır hipertiroidi grubunda %70,6 (n=24)'dir. TSH reseptör antikörünün aşıkır hipertiroidi grubunda pozitiflik oranı %70,6'dır. Aşıkır hipotiroidi ve aşıkır hipertiroidi grupları arasında Anti TPO (p=0,152) ve Anti TG

(p=0,189) pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. TSH reseptör antikoru aşikar hipotiroidi grubunda çalışılmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır. Kontrol grubunda otoantikor ölçümleri yoktur. Aşikar hipertiroidi ve aşikar hipotiroidi gruplarında tiroid otoantikörünün karşılaştırılması Tablo 9.'de gösterilmiştir.

Tablo 9. Tiroid Fonksiyon Bozukluğu Olan Hastalarda Otoantikor Değerlerinin Karşılaştırılması

n = 68 (Toplam)		Hipotiroidi Grubu		Hipertiroidi Grubu		p değeri*
		n	%	n	%	
Anti TPO	negatif	10	29,4	13	38,2	0,152
	pozitif	24	70,6	21	61,8	
Anti TG	negatif	6	17,6	10	29,4	0,189
	pozitif	28	82,4	24	70,6	
TRAb (n=34)	negatif	-	-	10	29,4	-
	pozitif	-	-	24	70,6	

* ki-kare testi kullanılmıştır
P <0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır
Anti TPO (tiroid peroksidaz antikoru), Anti TG (anti tiroglobulin antikoru)
TRAb (TSH reseptör antikoru)

4.6. Çalışma Gruplarında Plazma Glukoz, D Vitamini ve Lipid Profiline Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Ortalama açlık plazma glukozu düzeyi aşikar hipotiroidi grubunda 99,5±9,9 mg/dl, aşikar hipertiroidi grubunda 94,5±9,2 mg/dl ve kontrol grubunda 95,7±13,6 mg/dl bulundu. Aşikar hipotiroidi grubunda plazma açlık glukoz seviyeleri aşikar hipertiroidi grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (**p=0,033**). Hastaların hiçbirinde prediyabet saptanmadı.

Ortalama serum 25-OH Vitamin D düzeyi aşikar hipotiroidi grubunda 10,4±6,6 ng/ml, aşikar hipertiroidi grubunda 14,4±8,5 ng/ml ve kontrol grubunda 14,9±6,8 ng/ml'dir. 25-OH Vitamin D düzeyi hipertiroidi grubu ve kontrol grubuna

göre hipotiroidi grubunda göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır (sırasıyla **p=0,032, p=0,007**). Tüm gruplarda 25-OH D vitamini için normal kabul edilen 40 mg/dl altında değerler ölçüldü.

Ortalama total kolesterol düzeyi aşikar hipotiroidi grubunda 202,8±44,5 mg/dl, aşikar hipertiroidi grubunda 142,6±38,1 mg/dl, sağlıklı kontrol grubunda 188,7±40,3 mg/dl'dir. Total kolesterol düzeyi aşikar hipotiroidi ve kontrol grubunda aşikar hipertiroidi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (**sırasıyla p=0,001 p=0,001**)

Ortalama HDL kolesterol düzeyi aşikar hipotiroidi grubunda 55,2±16,0 mg/dl aşikar hipertiroidi grubunda 44,7±13,9 mg/dl kontrol grubunda 57,6±11,9 mg/dl'dir. HDL kolesterol düzeyi aşikar hipotiroidi ve kontrol grubunda aşikar hipertiroidi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (**sırasıyla p=0,0001 p=0,043**)

Ortalama LDL kolesterol düzeyi aşikar hipotiroidi grubunda 144,2±175,4 mg/dl, aşikar hipertiroidi grubunda 75,1±28,7 mg/dl, kontrol grubunda 110,8±37,0 mg/dl'dir. LDL kolesterol düzeyi aşikar hipotiroidi ve kontrol grubunda aşikar hipertirodi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (**sırasıyla p=0,0001 p=0,0001**).

Ortalama trigliserit düzeyi aşikar hipotiroidi grubunda 155,7±122,8 mg/dl, aşikar hipertiroidi grubunda 106,2±52,1 mg/dl ve kontrol grubunda 100,8±37,0 mg/dl'dir. Çalışma grupları arasında trigliserit değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**p=0,012**).

Çalışma gruplarının Açlık plazma glukozu, D vitamini düzeyi ve Lipid profili değerleri Tablo 10.'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Çalışma Gruplarının Plazma Glukoz, 25-OH D vitamini, Lipid Profili Analizleri

	<i>Aşık Hipotiroidi grubu A (n=34)</i>	<i>Aşık Hipertiroidi grubu B (n=34)</i>	<i>Kontrol grubu C (n=31)</i>	<i>P A-C*</i>	<i>P B-C*</i>	<i>P A-B*</i>	<i>P A-B-C**</i>
Glukoz (mg/dl)	99,5±9,9	94,5±9,2	95,7±13,6	0,210	0,664	0,033	0,150
25-OH Vit D (ng/ml)	10,4±6,6	14,4±8,5	14,9±6,8	0,007	0,568	0,032	0,030
Total Kolesterol (mg/dl)	202,8±44,5	142,6±38,1	188,7±40,3	0,189	0,0001	0,0001	0,0001
HDL Kolesterol (mg/dl)	55,2±16,0	44,7±13,9	57,6±11,9	0,229	0,0001	0,043	0,033
LDL Kolesterol (mg/dl)	144,2±175,4	75,1±28,6	110,3±38,1	0,397	0,0001	0,0001	0,031
Trigliserit (mg/dl)	155,7±122,8	106,1±52,1	100,8±37,0	0,143	0,665	0,173	0,012
* Mann Whitney Utesti kullanılmıştır. (glukoz değişkeni için student T testi kullanılmıştır)							
** Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. (glukoz değişkeni için ANOVA testi kullanılmıştır) P < 0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır							

4.7. Tiroid Disfonksiyonu Olan Hastalarda Diğer Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Plazma AST, ALT, kreatinin, amilaz ve lipaz değerleri aşık hipotiroidi ve aşık hipertiroidi gruplarında çalışılmıştır.

AST değeri ortalaması; aşık hipotiroidi grubunda 18,7±8,7 u/l, aşık grubunda 21,7±10,2 u/l'dir. ALT değeri ortalaması; aşık hipotiroidi grubunda 19,2±12,4 u/l, aşık hipertiroidi grubunda 31,2±24,2 u/l'dir. Kreatinin değeri ortalaması; aşık hipotiroidi grubunda 0,8±0,2 mg/dl, aşık hipertiroidi grubunda 0,6±0,1 mg/dl'dir. ALT düzeyi aşık hipertiroidi grubunda (**p=0,01**), kreatinin düzeyi aşık hipotiroidi grubunda (**p=0,009**) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır.

Amilaz düzeyi ortalaması; aşık hipotiroidi grubunda 68,5±26,1 u/l, aşık hipertiroidi grubunda 57,9±16,7 u/l'dir. Lipaz düzeyi ortalaması; aşık hipotiroidi grubunda 30,9±17,9 u/l, aşık hipertiroidi grubunda 29,7±16,4 u/l'dir. Amilaz

düzeği hipotiroidi grubunda hipertiroği grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanırken (p=0,050) lipaz düzeği için aşık ar hipotiroidi ve aşık ar hipertiroği grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,768). (Tablo 11).

Tablo 11. Hipotiroidi ve Hipertiroği Gruplarının Diğer Biyokimyasal Analiz Sonuçları

<i>Değişken Adı</i>	<i>Aşık ar Hipotiroidi</i> (n = 34)*	<i>Aşık ar Hipertiroği</i> (n = 34)*	<i>P değer i</i>
AST (u/l)	18,7±8,7	21,7±10,2	0,195**
ALT (u/l)	19,2±12,4	31,2±24,2	0,01**
Kreatinin (mg/dl)	0,8±0,2	0,6±0,1	0,009***
Amilaz (u/l)	68,5±26,1	57,9±16,7	0,050**
Lipaz (u/l)	30,9±17,9	29,7±16,4	0,768**
* Ortalama ± standart sapma verilmiştir.			
** Mann Whitney U testi kullanılmıştır.			
*** Student T testi kullanılmıştır.			
P <0,05 anlamlılık sınır değer i olarak alınmıştır			

4.8. Çalışma Gruplarının Fe-1 Değer leri ile Yaş ve Antropometrik Özelliklerinin Korelasyon Analizi

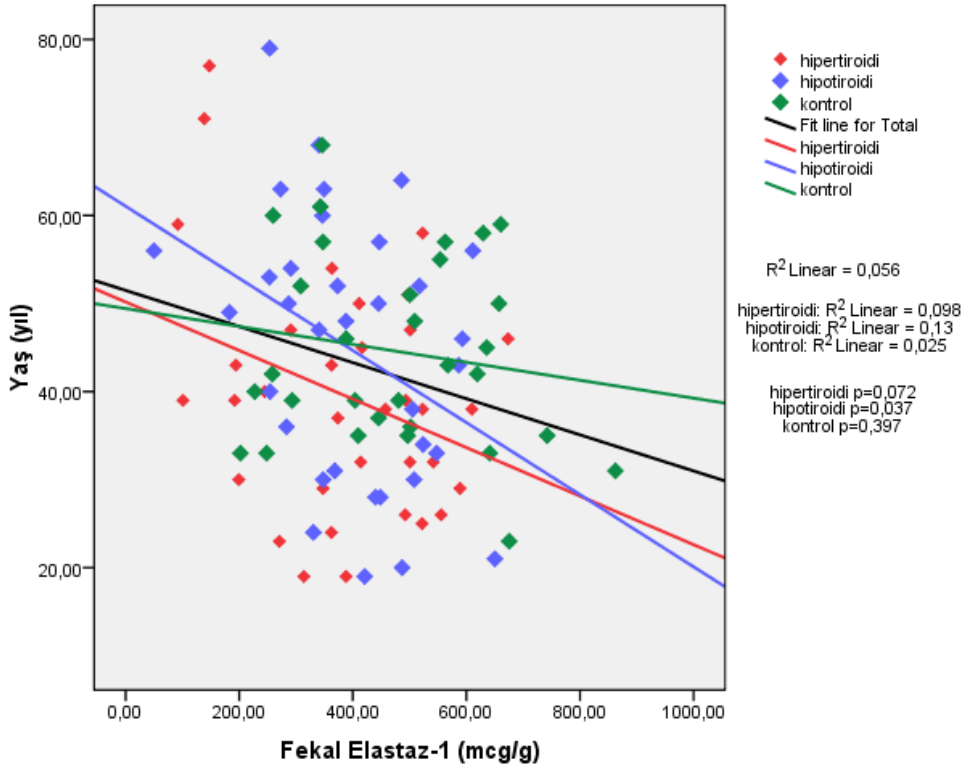
Yaş ile Fe-1 değer i arasındaki korelasyon değer lendirildiğinde; aşık ar hipotiroidi grubunda orta düzeyde negatif korelasyon saptanırken (**p=0,037; r=-0,360**), aşık ar hipertiroği grubunda (p=0,072; r= -0,313) ve sağlıklı kontrol grubunda (p=0,397; r=-0,158) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Çalışma Gruplarında Fe-1 ile Yaş ve VKİ'nin Korelasyon Analizi

Değişken (n=99)		Korelasyon Katsayısı	p değeri
Aşık Hipotiroidi (n=34)	Yaş	-0,360	0,037*
	VKİ	-0,079	0,657**
Aşık Hipertiroidi (n=34)	Yaş	-0,313	0,072*
	VKİ	0,055	0,756**
Kontrol (n=31)	Yaş	-0,158	0,397*
	VKİ	-0,099	0,594**

* Pearson Korelasyon Testi kullanılmıştır.
** Spearman Korelasyon Testi kullanılmıştır.
P <0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır

Şekil 4. Çalışma Gruplarında Fe-1 ile Yaş Arasındaki Korelasyon Grafiği



4.9. Çalışma Gruplarında Fe-1 ile Diğer Biyokimyasal Parametlerinin Korelasyon Analizi Sonuçları

Çalışma gruplarında Fe-1 düzeyi ile glukoz, Vitamin D, total kolesterol, HDL kolesterol, TSH, T3, T4, AST, ALT, kreatinin, değerleri ile korelasyon analizi yapıldığında her üç grupta da herhangi bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Aşık hipotiroidi grubunda Fe-1 ile amilaz düzeyi arasında ($p=0,027$ $r=0,380$); aşık hipertiroidi grubunda Fe-1 ile lipaz düzeyi arasında ($p=0,035$ $r=0,363$) pozitif korelasyon saptanmıştır.

Aşık hipotiroidi grubunda Fe-1 ile trigliserid düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0,037$ $r=-0,360$).

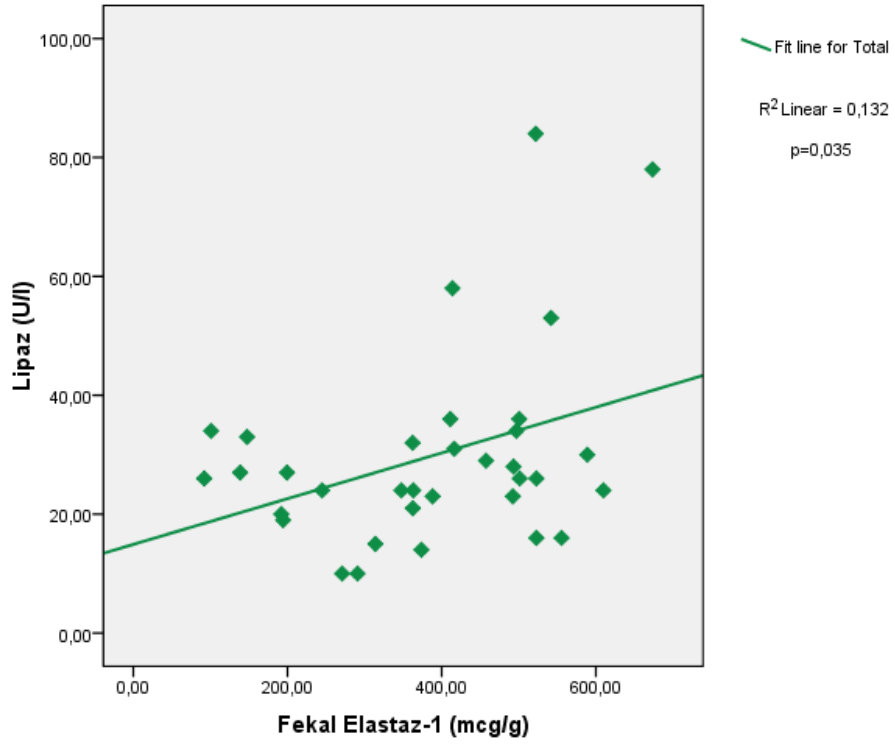
Kontrol grubunda ise Fe-1 ile LDL kolesterol düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,036$ $r=0,370$).

Tablo 13. Çalışma Gruplarında Fe-1 ile Biyokimyasal Parametrelerin Korelasyon Analizi

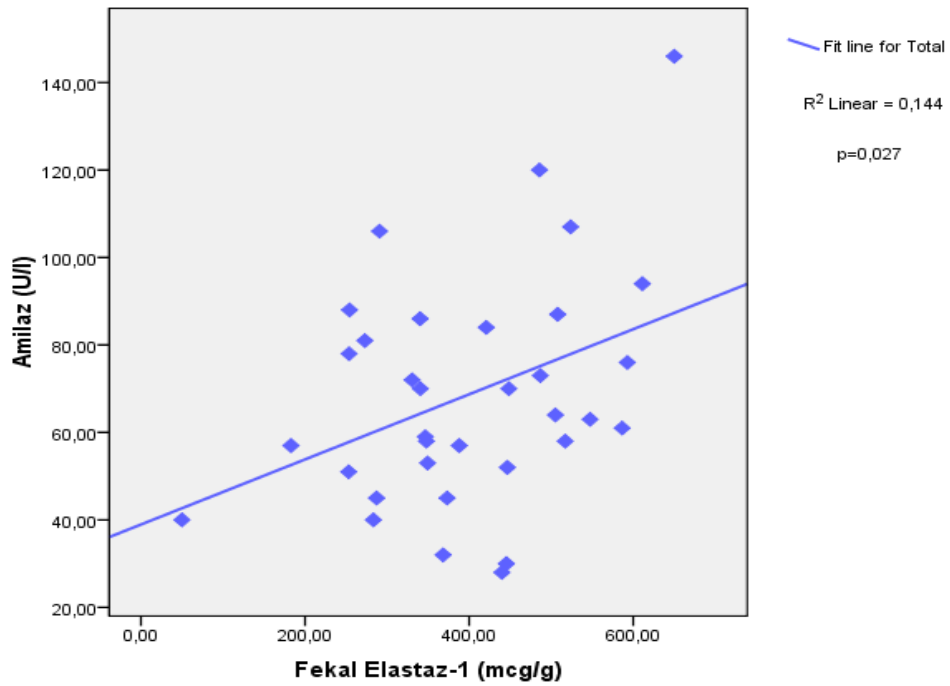
	<i>Aşık Hipotiroidi</i> (n=34)		<i>Aşık Hipertiroidi</i> (n=34)		<i>Kontrol</i> (n=31)	
	<i>R</i>	<i>p değeri</i>	<i>r</i>	<i>p değeri</i>	<i>r</i>	<i>p değeri</i>
Glukoz	-0,239	0,173*	-0,304	0,081*	0,145	0,436*
25-OH Vit D	0,100	0,574**	0,08	0,653**	-0,285	0,120**
Total kolesterol	-0,291	0,096**	-0,01	0,957**	0,349	0,054**
HDL kolesterol	0,022	0,903**	-0,194	0,272**	-0,057	0,759**
LDL kolesterol	0,002	0,991**	-0,016	0,927**	0,379	0,036**
Trigliserid	-0,360	0,037**	-0,002	0,991**	0,028	0,882**
AST	-0,146	0,409**	-0,158	0,371**	-	-
ALT	-0,190	0,182**	-0,039	0,827**	-	-
Kreatinin	-0,170	0,338*	0,099	0,576*	-	-
TSH	-0,098	0,582**	0,146	0,412**	0,001	0,996**
T3	0,290	0,096**	-0,052	0,770**	0,144	0,449**
T4	-0,102	0,506**	-0,047	0,790**	0,111	0,560**
Anti TPO	-0,111	0,530**	-0,231	0,190**		
Anti TG	0,303	0,082**	-0,042	0,813**		
Amilaz	0,380	0,027**	0,081	0,648**	-	-
Lipaz	-0,100	0,573**	0,363	0,035**	-	-

* Pearson Korelasyon Testi kullanılmıştır
** Spearman Korelasyon Testi kullanılmıştır
P <0,05 anlamlılık sınır değeri olarak alınmıştır

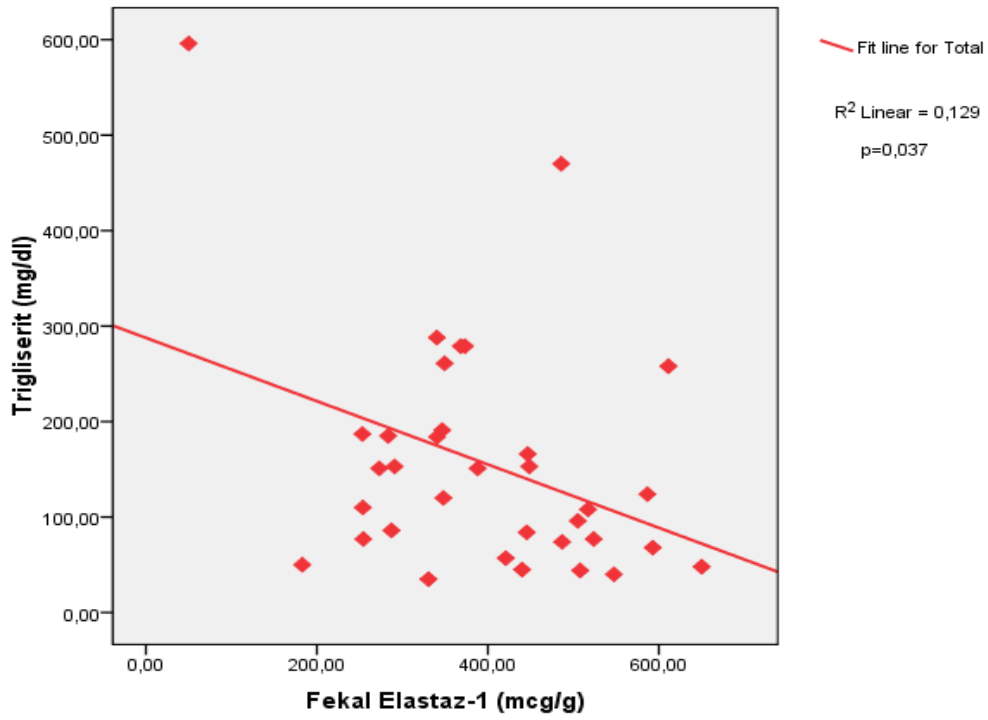
Şekil 5. Hipertiroidi Grubunda Fe-1 ile Lipaz Arasındaki Korelasyon Grafiği
($p=0,035$ $r=0,363$)



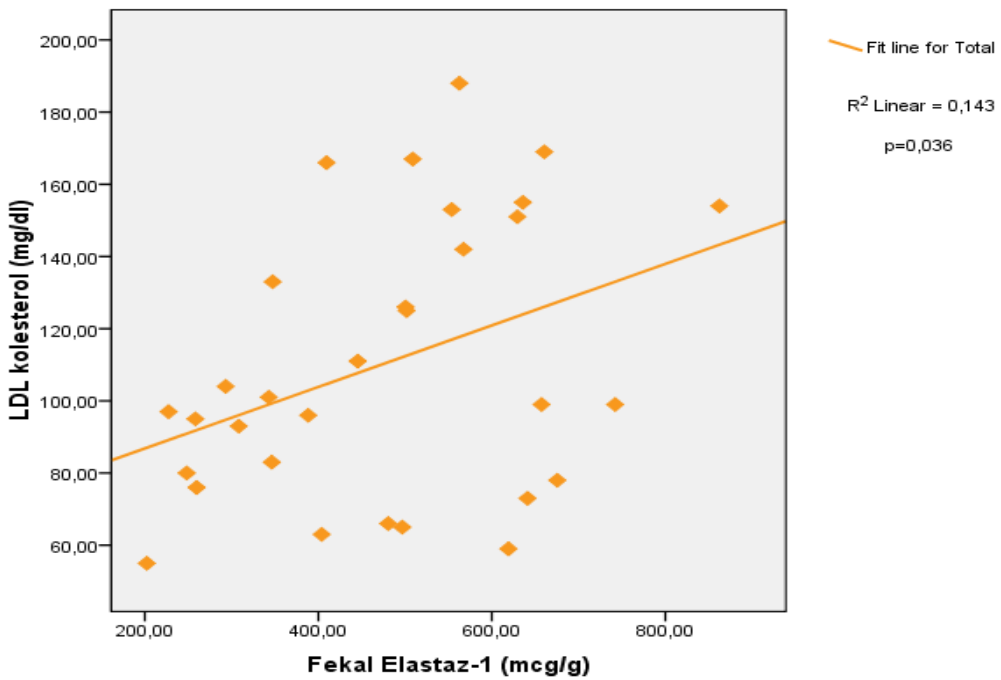
Şekil 6. Hipotiroidi Grubunda Fe-1 ile Amilaz Arasındaki Korelasyon Grafiği
($p=0,027$ $r=0,380$)



Şekil 7. Hipotiroidi Grubunda Fe-1 ile Trigliserit Arasındaki Korelasyon Grafiği (p=0,037 r=-0,360)



Şekil 8. Kontrol Grubunda Fe-1 ile LDL Kolesterol Arasındaki Korelasyon Grafiği (p=0,036 r=0,379)



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada aşikar hipotirodi ve hipertiroidi olan hastalarda PEY varlığı Fe-1 düzeyi kullanılarak araştırılmıştır. Çalışmamızda aşikar hipotiroidi grubunda Fe-1 düzeyi 200 mcg/g altında olan kişi sayısı düşük olmasına rağmen tüm hasta grubunda (aşikar hipotiroidi ve hipertiroidi), ötiroid kontrol grubuna göre Fe-1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur. Tiroid disfonksiyonu olan hastalarda PEY varlığı az sayıda çalışmada bildirilmiştir (1, 189, 190). Bu çalışma aşikar tiroid disfonksiyonu olan hastalarda PEY'i indirekt bir yöntem olan Fe-1 düzeyi ile araştıran ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Liteartürde tiroid disfonksiyonu olan kişilerde yapılan çalışmaların çoğu pankreasın endokrin fonksiyonlarını içermektedir (191). Az sayıda pankreasın ekzokrin fonksiyonlarını araştıran çalışmada ise direkt fonksiyon testleri kullanılmıştır (154). Bilindiği üzere bu testlerin çoğu altın standart olmalarına rağmen klinik pratikte uygulanmaları zordur (153). Son yıllarda PEY için kullanılan indirekt testlerden olan gaitada Fe-1 düzeyi noninvaziv tekrarlanabilen bir test olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmada aşikar tiroid disfonksiyonu olan hastalarda ortaya çıkan tiroid hormonu değişikliklerinin PEY'e sebep olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle de PEY'i saptamak için en uygun indirekt test olan Fe-1 düzeyi hasta ve kontrol grubunda çalışılmıştır.

Fe-1 düzeyinin referans değeri 200 mcg/g olup bu değer altında hafif-orta PEY, 100 mcg/g'ın altında ise şiddetli PEY olduğu bilinmektedir (153). Bizim çalışmamızda aşikar hipertiroidi saptanan hastaların %20,6'sında, hipotiroidi saptanan hastaların %5.9'unda Fe-1 düzeyi 200 mcg/g'nin altında bulunmuştur (192, 193). Lucio Gullo ve arkadaşlarının 15 hipotiroidili ve 15 sağlıklı gönüllüde bir direkt ölçüm yöntemi olan aminoasit tüketim testini kullanarak PEY'ni değerlendirmişlerdir (1). Bu çalışmada hipotiroidili hastalarda ortaya çıkan tiroid hormonu eksikliğinin bikarbonat ve enzim sekresyonlarında azalma yaptığı gösterilmiştir. Bu çalışmada yer alan hipotiroidili 15 hastadan 9'unda levotiroksin tedavisinden sonra pankreasın ekzokrin fonksiyonlarında düzelme olduğu bildirilmiştir. Literatürdeki ilk klinik çalışma olmasının yanısıra direkt fonksiyon

testi olan duodenal intubasyon kullanılması çalışmaya önem katmıştır. Ancak teknik nedenle az sayıda hasta çalışmaya dahil edilebilmiştir (1). İlk klinik çalışma olması ve direkt hassas testler ile tanı konulabilmesi nedeni ile çalışma tarihsel öneme sahiptir. Bu çalışmada yazarlar PEY gelişimi için birkaç olası mekanizma ileri sürmüşlerdir. Bunlardan birincisi hipotiroidili hastalarda bozulan aminoasit uptake'i olup ikincisi pankreatik enzim sekresyonunun tiroid hormonlarınca uyarılabilmesi olasılığıdır. Sonuncusu ise tiroid hormon eksikliği nedeni ile bu hormonların trofik etkinin azalma olasılığıdır. Çalışmada yazarların bu hipotezini destekleyecek kanıtları hala yoktur. Literatür tarandığında ise tiroid hormonlarının pankreasın ekzokrin salgısı üzerine olan etkilerinin altta yatan mekanizmasını değerlendiren klinik çalışmalar bulunmamaktadır.

Tiroid hormonlarının özellikle pankreasın embriyolojik gelişiminde önemli roller üstlendiği bilinmektedir. Aiello ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada farelerde embriyolojik pankreas gelişiminin farklı dönemlerinde tiroid reseptör alfa 1 (TR α 1) ve doğuma kadar maksimum seviyelere ulaşan tiroid reseptör beta 1 (TR β 1) mRNA'larının pankreasta eksprese olduğunu bildirmişlerdir (84). Yapılan başka bir çalışmada ise Sahrara ve arkadaşları farklı subtipteki TR α ve TR β mRNA'ların (α 1:4.9 kilobase; α 2:3.2-5.7 kilobase, β : 8 kilobase) insan pankreasında eksprese olduğunu göstermişlerdir (194). Zinke ve ark ise farelerde yaptıkları başka bir çalışmada TR α 1 ve TR β 1'in mRNA'larını ve proteinlerini adacık hücrelerinde saptarken ekzokrin pankreasta saptayamamışlardır (195). Lu RB ve ark, farelerde yaptıkları bir çalışmada tiroksinin fare ekzokrin pankreasının gelişiminde doğrudan etkili olduğunu göstermişlerdir (2). Bizim çalışmamızda aşikar hipotiroidide FT3 ve FT4 seviyeleri kontrole göre düşük olmasına rağmen FT4 ve FT3 ile Fe-1 arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

Çalışmamızda hipertiroidili hastalarda da Fe-1 düzeyleri düşük olarak saptanmıştır. Hipertiroidili 4 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların ekzokrin pankreas fonksiyonunu değerlendirmek için proksimal jejunal tripsin düzeyleri ölçülmüş ve hastalar ötiroid olduktan sonraki değerler ile karşılaştırılmıştır. Pankreas tripsin salgısı hipertiroidili hastalarda ötiroid gruptan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (190). Hipertiroidili 5 hastada yapılan bir diğer çalışmada ise hastalarda karma besin sonrasında duodenal tripsin bakılmıştır. Hipertiroidi, tedavi edilmiş

hipertiroidi ve sağlıklı kontrol grubu arasında tripsin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (189). Hipertiroidili kişilerde meydana gelen ishal ve malabsorbsiyon çoğu kez hipermotilite, gastrik boşalma hızının artması ve transit zamanının kısalması nedeniyle ortaya çıkabilir. Bunlarla birlikte sıklıkla gözlenen Çölyak hastalığı gibi otoimmün patolojiler eklenirse gastrointestinal semptomları artabilir veya belirgin hale gelebilir. Hipertiroidi nedeni ile tiroid hormonlarının düzeyinin artmasının pankreasın duktal ve asiner sistem fonksiyonlarına olan etkisi gözden kaçabilmektedir. Çalışmamızda hipertiroidili hastalarda Fe-1 düzeyleri kontrole göre belirgin düşük bulunmuş olup hipertiroidili hastaların yaklaşık beşte birinde (%20.6) ekzokrin fonksiyon bozukluğu tespit edilmiştir. Hipertiroidili kişilerde hormon stimülasyon ile yapılan direkt yöntemlerin kullanımı tiroid krizi riskini doğurabilmektedir. Kolay uygulanabilir ve indirekt bir yöntem olan Fe-1 düzeyi bu tip hastalarda PEY’i değerlendirmenin güvenilir bir yöntemi olarak kabul edilebilir. Hipertiroidili kişilerdeki sempatik aktivite artışı ile PEY arasında bir ilişki olabileceği ileri sürülmüştür. İzoproteronol verilen köpeklerde pankreas volümlerinde %73 azalma meydana geldiği gösterilmiştir (196). Bu çalışmalar bizim verilerimizi destekler niteliktedir. Hipertiroidili hastalarda nasıl bir mekanizma ile PEY geliştiği halen tam olarak aydınlatılamamıştır. İnsanlarda değil ama zebra balığında tiroid hormonu taşıyıcısı (monokarboksilaz-MCT8)’in pankreasta eksprese olduğu ve T3 uptake’ini yönettiği gösterilmiştir (197). Tiroid hormon taşıyıcı proteinleri hedef dokularda tiroid hormon düzeyinin önemli belirleyicisidir. Bu nedenle tiroid hormon taşıyıcıları da tiroid hormon etkinliğinde önemlidir. OATP’ler; tiroid ve cinsiyet hormonları dahil birçok endojen ve ekzojen bileşiğin hücre içine alımına eşlik eden membran proteinleridir. Kim ve ark.’nın yaptıkları bir çalışmada insan pankreasındaki alfa ve beta hücrelerinde yüksek organik anyon polipeptid taşıyıcısı 1B3 (OATP1B3), OATP2B1, OATP1A2 transkript seviyelerinin olduğu gösterilmiştir (198). Burjuva ve ark, tavuklarda yaptıkları bir diğer çalışmada tavuk pankreasında nötral aminoasit taşıyıcısı (LAT 1) ve monokarboksilaz taşıyıcısı (MCT 10) tiroid hormon taşıyıcı proteinlerini göstermişlerdir (199). Tiroid hormon taşıyıcıları ile yapılan bu çalışmalara rağmen tiroid hormon taşıyıcılarının pankreastaki görevi net olarak bilinmemektedir.

Literatürde, aslında daha sıklıkla pankreasın endokrin fonksiyonları araştırılmış olup dikkatler özellikle diyabetik hastalara yoğunlaşmıştır. Tip 1 ve tip 2 DM’li hastalarda Fe-1 düzeyi ölçülerek, DM ile PEY arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bu çalışmalarda DM ve Fe-1 düzeyi düşüklüğü arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (200). DM ve PEY arasındaki ilişkinin, hem tip1 DM hem de tip 2 DM’li hastalarda ekzokrin pankreasta meydana gelen morfolojik ve histolojik değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmektedir (201). Ayrıca yapılan çalışmalarda bu ilişkinin otoimmünite, pankreas atrofisi veya otonom nöropatiden kaynaklı olabileceği ileri sürülmüştür (191, 202, 203). Hardt ve ark, 1021 DM’li hastayı dahil ettikleri çalışmalarında tip1 DM’li hastalarda PEY prevelansını %52, tip 2 DM’li hastalarda ise %35 oranında bulmuşlardır (204). Larger ve ark, 667 DM’li hastada PEY’i araştırmışlar ve prevelansını tip 1 DM’li hastalarda %55, tip 2 DM’li hastalarda %32 olarak bulmuşlardır (202). Ranka N.Kangra ve ark, 48 DM hastası ve 24 sağlıklı kontrol grubunda Fe-1 düzeyi bakmışlardır (205). DM hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük Fe-1 düzeyi saptamışlardır. Çalışmalarında DM’li hastaların %33’ünde Fe-1 düzeyi 200 mcg/g altında iken kontrol grubunda bu oran %3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmaya tip 1 ve tip 2 DM’li hastalar dahil edilmiştir. Her iki grubun birlikte çalışmada yer alması fizyopatolojiyi aydınlatacak verileri sağlayamamıştır. Rathman ve arkadaşlarının 544 tip 2 DM’li ve 544 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları bir çalışmada tip 2 DM’li hastalarda Fe-1 düzeyi sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (200). Tip 1 DM’li hastalarda yapılan bir diğer çalışmada da Fe-1 düzeyi tip 1 DM’li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (206). Diyabetik hastalarda, hastalığın süresine de bağlı olarak PEY geliştiği bilindiğinden çalışmamıza aşikar diyabeti olanlar dahil edilmemiştir. Hastaların açlık plazma glukozu 126 mg/dl’nin altındadır. Yapılan korelasyon analizinde de Fe-1 düzeyi ve açlık plazma glukozu arasında ilişki saptanmamıştır.

Diyabetik hastalarda pankreastaki otoimmün hasarın ekzokrin fonksiyonlarla da ilişkisi olduğu ileri sürülmüştür (202). Tip 1 DM’li hastalarda, Çölyak hastalığı ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıkların prevelansında artış olduğu bilinmektedir. Yetişkinlerde görülen otoimmün diyabet (LADA)’te anti TPO varlığı progresyonu işaret eden bir parametre olarak bildirilmiştir (207). Bizim

çalışmamızda otoimmunitenin ekzokrin fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi araştırılmış olup Fe-1 ile anti TPO ve anti TG arasında ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızda yeni tanı konulmuş hipotiroidi ve hipertiroidili hastalar araştırıldığı için otoimmun mekanizma, tiroid fonksiyon bozukluğu ve PEY arasında ilişki gösterilememiştir.

Pankreas ekzokrin salgıları, besinlerin emilim ve sindiriminde önemli rol oynamaktadır. Şiddetli PEY varsa yağ malbsorbsiyonu meydana gelmektedir. Buna bağlı olarak yağda eriyen vitaminlerin (A,D,E,K) eksikliği görülebilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerde 25- OH D vitamin düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma gruplarının tümünde ortalama 25-OH D vitamini düzeyini 20 ng/ml altında saptanmıştır. Aşkar hipotiroidi grubunda ise 25-OH D vitamin düzeyi, kontrol grubu ve aşkar hipertiroidi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır. Literatürde Fe-1 düzeyi ile 25-OH D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Teichmann ve ark, 240 hasta ve 80 sağlıklı kontrol grubunu dahil ettikleri bir çalışmada Fe-1 düzeylerini ölçmüşler ve düzeyi düşük hastalarda kalsitriol ve kalsifediol düzeylerini de düşük saptamışlardır (208). Fe-1 ile D vitamini arasındaki ilişkiyi araştıran bir diğer çalışmada ise Şişman ve ark, kronik hiperkalseminin PEY ile ilişkisini araştırmışlardır (4). Bu çalışmada 75 primer hiperparatiroidili hasta ve 30 sağlıklı kontrol grubu incelenmiş olup Fe-1 düzeyi ile 25-OH D vitamin düzeyi arasında korelasyon saptamamışlardır. Biz de çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde Fe-1 düzeyi ile 25-OH D vitamini arasında korelasyon saptamadık.

Hipotiroidili hastalarda, yüksek serum total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit seviyelerinin olduğu, hipertirodi hastalarında ise düşük total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol seviyeleri olduğu bilinmektedir. Göstermektedir (122). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak aşkar hipertiroidi grubunda aşkar hipotiroidi grubuna göre düşük total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyi saptanmıştır. Çalışmamızda hipotiroidi grubunda trigliserit düzeyi ile Fe-1 düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Diğer çalışma gruplarında Fe-1 düzeyi ve trigliserit düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır. Rathmann ve ark.'nın 544 tip 2 diyabetli hasta ile 544 sağlıklı gönüllüyü dahil ettikleri çalışmalarında tokluk trigliserid düzeyi ile Fe-1 düzeyi arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada tip 2 DM'li hastalarda ve kontrol grubunda tokluk

trigliserid düzeyi ile Fe-1 düzeyi arasında pozitif ilişki saptamışlardır. PEY ile trigliserid düzeyi arasında pozitif ilişki saptanmasına rağmen şiddetli PEY olan (Fe-1<100 mcg/g) hastalarda Fe-1 düzeyi ve trigliserit arasında negatif korelasyon bulunmuştur (171).

Çalışmamızda aşikar hipotiroidi ve hipertiroidi arasında amilaz ve lipaz değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm hastalarda serum amilaz ve lipaz değeri normal referans aralığı içinde bulunmuştur. DM’li hastalarda Fe-1 ölçümü ile PEY’nin değerlendirildiği bir çalışmada DM’li hastalarda serum lipaz ve Fe-1 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (205). Biz çalışmamızda hipertiroidi grubunda Fe-1 ile lipaz düzeyi arasında ve hipotiroidi grubunda ise Fe-1 ile amilaz arasında pozitif korelasyon saptadık. Çalışma hastalarımızda steatore veya malabsorbsiyon bulguları saptanmamıştır. Fe-1 düzeyi düşüklüğünün klinik yansımaları belirgin olarak saptanmadığından pankreas enzim replasman tedavisi (PERT) önerilmemektedir.

Çalışmamızda kullanılan Fe-1 düzeyi hafif PEY vakalarında daha az sensitif bir yöntemdir (174). Fakat PEY’i saptamak için kullanılabilir altın standart testlerin kolay uygulanabilir olmaması veya ulaşılamaması nedeni ile günümüzde bu test yaygın kabul görmektedir. Bu çalışmadaki en önemli kısıtlamalardan birisi hasta sayısının azlığıdır. Bu konuda geniş hasta serileri ile yapılacak testlere ihtiyaç vardır. Çalışmamızda hipotiroidi grubunda Fe-1 ile yaş arasında pozitif korelasyon saptadık. Yapılan çalışmalarda yaşlanma ile sağlıklı bireylerde pankreasın ekzokrin fonksiyonlarında bozulma olduğu bildirilmiştir (209). Çalışmamızın ikinci kısıtlaması hasta grubumuzda 65 yaş ve üzerinde bulunan sadece 3 hastanın verileri bulunmasıdır. Üçüncü olarak da çalışmaya subklinik hipotiroidi ve hipertiroidili hastalar dahil edilmemiştir. Bu gruplar ile ilgili ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bu çalışmada PEY’in endokrin fonksiyonlar üzerine etkisi değerlendirilmemiştir.

Sonuç olarak, tiroid hormonlarının ekzokrin pankreas fonksiyonu üzerine etkilerinin değerlendirildiği bu çalışmada; aşikâr hipotiroidili ve hipertiroidili hastalarda, ötiroid gruba göre Fe-1 düzeyi düşük bulunmuştur. Bu durum tiroid fonksiyon bozukluklarının ekzokrin pankreas fonksiyonlarını etkilediğini işaret

etmektedir. Bu hastalardaki düşük Fe-1 düzeylerinin fizyopatolojisinin açıklanabilmesi, PEY'in klinik öneminin anlaşılabilmesi için daha fazla klinik ve deneysel çalışmaya gereksinim bulunmaktadır.



6. SONUÇ

1. Fe-1 düzeyi için 200 mcg/g altındaki değerler PEY kabul edildiğinde aşikar hipotiroidi grubunda %5.9, hipertiroidi grubunda %20,6 PEY saptanmıştır. saptanmamıştır. Aşikar hipotiroidi ve hipertiroidi grubunun Fe-1 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar özellikle hipertiroidi grubunda Fe-1 düzeylerinde etkilenme olduğunu gösterdiğinden önemlidir.

2. Yapılan korelasyon analizlerinde hipotiroidi grubunda Fe-1 ile amilaz düzeyi arasında, hipertiroidi grubunda Fe-1 ile lipaz düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Kontrol grubunda Fe-1 ile LDL kolesterol düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanırken, hipotiroidi grubunda Fe-1 ile trigliserid düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

3. Yaş ile Fe-1 düzeyi arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde; hipotiroidi grubunda orta düzeyde negatif korelasyon saptanırken, hipertiroidi grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

5. Açlık plazma glukozu düzeyi aşikar hipotiroidi grubunda hipertiroidi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

6. Hasta gruplarının hepsinde ortalama 25-OH D vitamin düzeyleri 20 ng/dl altında saptanmıştır. Aşikar hipotiroidi grubunda 25-OH D vitamini düzeyi kontrol grubu ve aşikar hipertiroidi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır.

7. HDL kolesterol, LDL kolesterol ve total kolesterol düzeyi aşikar hipertiroidi grubunda hipotiroidi ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır.

8. Üç grup arasında tiroid otoantikörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

7. KAYNAK

1. Gullo L, Pezilli R, Bellanova B, D'Ambrosi A, Alvisi V, Barbara LJG. Influence of the thyroid on exocrine pancreatic function. 1991;100(5):1392-6.
2. Lu R, Chaichanwatanakul K, Lin C, Lebenthal E, Lee P-CJAJoP-G, Physiology L. Thyroxine effect on exocrine pancreatic development in rats. 1988;254(3):G315-G21.
3. Domínguez-Muñoz JE, Hardt PD, Lerch MM, Löhr MJDD, sciences. Potential for screening for pancreatic exocrine insufficiency using the fecal elastase-1 test. 2017;62(5):1119-30.
4. Sisman P, Avci M, Akkurt A, Sahin A, Gul O, Ersoy C, et al. The effect of primary hyperparathyroidism on pancreatic exocrine function. 2018;41(3):293-8.
5. TİROİD HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ. İşgör A, editor. İstanbul: Avrupa Tıp Yayınları; 2001.
6. J. R. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9 ed. Mosby, China2004.
7. Jameson, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Loscalzo. Endocrinology and Metabolism. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20 ed2018.
8. Ross DSJUaahwuc. Thyroid hormone synthesis and physiology. 2015.
9. Kreisman SH, Hennessey JVJAoim. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. 1999;159(1):79-82.
10. L. GOLDMAN, SCHAFFER AI. CECIL MEDICINE. 2015. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevleri. 24. Baskı. [1450-62].
11. Hall JE. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. Yeğen PDBÇ, Alican PDİ, Solakoğlu PDZ, editors: Güneş Tıp Kitapevleri ; İstanbul; 2017.
12. Stephen J. McPhee. Hastalıkların Patofizyolojisi 6. Baskı. ÇOBAN PDE, editor. Ankara: Palme Yayıncılık; 2012.
13. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic Clinical Endocrinology. 10 ed 2018.
14. Ross DS, Cooper D, Mulder JJU, Cooper, DS , UpToDate, Waltham, MA. Laboratory Assessment of thyroid function. 2013.
15. Centanni M, Benvenga S, Sachmechi IJJoei. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. 2017;40(12):1289-301.
16. Modigliani E, Franc B, Niccoli-sire PJBP, Endocrinology RC, Metabolism. Diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer. 2000;14(4):631-49.
17. Ross D, Cooper D, Mulder JJU, Waltham, MA. Diagnosis of and screening for hypothyroidism in nonpregnant adults. 2015.
18. Ross DSJUW, MA: UpToDate. Disorders that cause hypothyroidism. 2006.
19. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık; 2019.
20. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). 2002;87(2):489-99.
21. Tunbridge W, Evered D, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. 1977;7(6):481-93.
22. Loyal Chaker, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. HHS Author Manuscripts. 2017; 390:1550–62.
23. Surks MI, Ross DS, Mulder JEJUW, MA. Retrieved from" <http://www.uptodate.com>. Clinical manifestations of hypothyroidism. 2012.
24. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. 2012;22(12):1200-35.

25. Freinkel RJDigm. Cutaneous manifestation of endocrine disease. 1993.
26. Bernhard J, Freedberg I, Vogel LJW, fundamental IstTa, text c. The skin in hypothyroidism. 1996;792-5.
27. Heymann WRJJotAAoD. Cutaneous manifestations of thyroid disease. 1992;26(6):885-902.
28. Klein I, Danzi SJC. Thyroid disease and the heart. 2007;116(15):1725-35.
29. Klein I, Ojamaa KJTJoCE, Metabolism. Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. 1994;78(5):1026-7.
30. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, Zaman A, Iervasi G, Razvi SJNRC. Thyroid hormones and cardiovascular disease. 2017;14(1):39.
31. Tribulova N, Knezl V, Shainberg A, Seki S, Soukup TJVp. Thyroid hormones and cardiac arrhythmias. 2010;52(3-4):102-12.
32. Ittermann T, Gläser S, Ewert R, Felix S, Völzke H, Dörr MJBpm. Serum thyroid-stimulating hormone levels are not associated with exercise capacity and lung function parameters in two population-based studies. 2014;14(1):145.
33. Iyer SK, Menon SK, Bahuleyan BJJoc, JCDR dr. An Analysis of Dynamic Pulmonary Functions of Hypothyroid Patients. 2017;11(3):CC10.
34. Schlenker EHJRp, neurobiology. Effects of hypothyroidism on the respiratory system and control of breathing: Human studies and animal models. 2012;181(2):123-31.
35. Martinez FJ, Bermudez-Gomez M, Celli BRJC. Hypothyroidism: a reversible cause of diaphragmatic dysfunction. 1989;96(5):1059-63.
36. Valjevac S, Hadzovic-Dzuvo A, Valjevac A, Kucukalic-Selimovic E, Lepara OJAIM. Assessment of lung dysfunction with spirometry in patients with thyroid disorders. 2011;19(1):16.
37. Rubin DIJUS. Neurologic manifestations of hypothyroidism. 2009.
38. Davis J, Tremont GJMe. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. 2007;32(1):49-65.
39. EASSON WMJAogp. Myxedema with psychosis. 1966;14(3):277-83.
40. Samuels MHJCoie, diabetes,, obesity. Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism. 2014;21(5):377.
41. Bulur O, Dal K, Ertugrul DT, Eser M, Kaplan Efe F, Karakaya S, et al. Renal function improves with the treatment of hypothyroidism. 2017;42(3):246-51.
42. Montenegro J, González O, Saracho R, Aguirre R, González Ó, Martínez IJAJokd. Changes in renal function in primary hypothyroidism. 1996;27(2):195-8.
43. Den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout AJCe. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function. 2005;62(4):423-7.
44. Bräunlich HJPB. Thyroid hormones influencing renal electrolyte excretion in saline loaded rats of different ages. 1984;33(4):303-8.
45. Vargas FI, Moreno JM, Rodríguez-Gómez I, Wangenstein R, Osuna A, Álvarez-Guerra M, et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. 2006;154(2):197-212.
46. Allon M, Harrow A, Pasque CB, Rodriguez MJJotASoN. Renal sodium and water handling in hypothyroid patients: the role of renal insufficiency. 1990;1(2):205-10.
47. Uygur M, Yoldemir T, Yavuz DJC. Thyroid disease in the perimenopause and postmenopause period. 2018;21(6):542-8.
48. Doufas AG, Mastorakos GJAotNYAoS. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis and the female reproductive system. 2000;900(1):65-76.
49. Koutras DAJAotNYAoS. Disturbances of menstruation in thyroid disease. 1997;816:280-4.

50. Onishi T, Miyai K, Aono T, Shioji T, Yamamoto T, Okada Y, et al. Primary hypothyroidism and galactorrhea. 1977;63(3):373-8.
51. Ammar M, HadjKacem F, Maalej A, Abid G, Charfi N, Abid MJLRdmi. Pituitary hyperplasia due to primary hypothyroidism. 2017;38(12):844-6.
52. Kar K, Sinha SJJoc, JCDR dr. Variations of adipokines and insulin resistance in primary hypothyroidism. 2017;11(8):BC07.
53. Gierach M, Gierach J, Junik RJEJ. Insulin resistance and thyroid disorders. 2014;65(1):70-6.
54. Seven RJJot, A EHP. Thyroid status and leptin in Basedow-Graves and multinodular goiter patients. 2001;63(8):575-81.
55. Menendez C, Baldelli R, Camina J, Escudero B, Peino R, Dieguez C, et al. TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. 2003;176(1):7-12.
56. Leong KS, Wallymahmed M, Wilding J, MacFarlane IJPmj. Clinical presentation of thyroid dysfunction and Addison's disease in young adults with type 1 diabetes. 1999;75(886):467-70.
57. Goswami R, Marwaha RK, Gupta N, Tandon N, Sreenivas V, Tomar N, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. 2009;102(3):382-6.
58. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy EV, Dankó K, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. 2011;8(3):243.
59. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F, et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. 2012;42(3):739-41.
60. Ma J, Wu D, Li C, Fan C, Chao N, Liu J, et al. Lower serum 25-hydroxyvitamin D level is associated with 3 types of autoimmune thyroid diseases. 2015;94(39).
61. Nakova VV, Krstevska B, Bosevski M, Dimitrovski C, Serafimoski VJP. Dyslipidaemia and hypertension in patients with subclinical hypothyroidism. 2009;30(2):93-102.
62. Pearce ENJCr. Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. 2004;6(6):451-6.
63. Abdel-Gayoum AAJSmj. Dyslipidemia and serum mineral profiles in patients with thyroid disorders. 2014;35(12):1469.
64. Teixeira PDFDS, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FAA, Buescu A, et al. Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure. 2008;151(4):224-31.
65. Nikkilä EA, Kekki MJTJoci. Plasma triglyceride metabolism in thyroid disease. 1972;51(8):2103-14.
66. LITHELL H, BOBERG J, HELLSING K, LJUNGHALL S, LUNDQVIST G, VESSBY B, et al. Serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and tissue lipoprotein-lipase activity in overt and subclinical hypothyroidism: the effect of substitution therapy. 1981;11(1):3-10.
67. Daher R, Yazbeck T, Jaoude JB, Abboud BJWjogW. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. 2009;15(23):2834.
68. Batke M, Cappell MSJMCoNA. Adynamic ileus and acute colonic pseudo-obstruction. 2008;92(3):649-70.
69. Khan R, Ahmed A, Tulpule S, Regeti K, Sen S, Mathew TJJocmr. Severe hypothyroidism-induced volvulus. 2015;7(12):995.
70. Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Laginestra A, et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. 2007;92(11):4180-4.
71. Goldin E, Wengrower DJJocg. Diarrhea in hypothyroidism: bacterial overgrowth as a possible etiology. 1990;12(1):98-9.

72. Wright RA, Penner DBJDD, sciences. Myxedema and upper esophageal dysmotility. 1981;26(4):376-7.
73. İlhan M, Arabaci E, Turgut S, Karaman O, Danalioglu A, Tasan EJJoei. Esophagus motility in overt hypothyroidism. 2014;37(7):639-44.
74. Gunsar F, Yilmaz S, Bor S, Kumanlioglu K, Çetinkalp S, Kabalak T, et al. Effect of hypo-and hyperthyroidism on gastric myoelectrical activity. 2003;48(4):706-12.
75. Mantovani A, Nascimbeni F, Lonardo A, Zoppini G, Bonora E, Mantzoros CS, et al. Association between primary hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-Analysis. 2018;28(10):1270-84.
76. Ittermann T, Haring R, Wallaschofski H, Baumeister SE, Nauck M, Dörr M, et al. Inverse association between serum free thyroxine levels and hepatic steatosis: results from the Study of Health in Pomerania. 2012;22(6):568-74.
77. Kim D, Kim W, Joo SK, Bae JM, Kim JH, Ahmed AJCG, et al. Subclinical hypothyroidism and low-normal thyroid function are associated with nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. 2018;16(1):123-31. e1.
78. Pearce ENJCOiE, Diabetes, Obesity. Thyroid hormone and obesity. 2012;19(5):408-13.
79. Pacifico L, Anania C, Ferraro F, Andreoli GM, Chiesa CJCCA. Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. 2012;413(3-4):396-405.
80. Waring AC, Rodondi N, Harrison S, Kanaya AM, Simonsick EM, Miljkovic I, et al. Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the Health, Ageing and Body Composition Study. 2012;76(6):911-8.
81. Ferrandino G, Kaspari RR, Spadaro O, Reyna-Neyra A, Perry RJ, Cardone R, et al. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD is driven by intra-and extrahepatic mechanisms. 2017;114(43):E9172-E80.
82. Ajala M, Ogunro P, Fasanmade OJTJNpmj. Relationship between liver function tests and thyroid hormones in thyroid disorders. 2013;20(3):188-92.
83. Lee KW, Bang KB, Rhee EJ, Kwon HJ, Lee MY, Cho YKJC, et al. Impact of hypothyroidism on the development of non-alcoholic fatty liver disease: A 4-year retrospective cohort study. 2015;21(4):372.
84. Aiello V, Moreno-Asso A, Servitja J-M, Martín MJECr. Thyroid hormones promote endocrine differentiation at expenses of exocrine tissue. 2014;322(2):236-48.
85. Utiyama S, De Bem R, Skare T, De Carvalho G, Teixeira L, Bertolazo M, et al. Anti-parietal cell antibodies in patients with autoimmune thyroid diseases. 2018;41(5):523-9.
86. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. 2016;26(10):1343-421.
87. Nayak B, Hodak SP. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36:617-56.
88. Gregory A, Brent MJNEJM. Graves' disease. 2008;358(24):2594.
89. Ross DSJU, Waltham, MA. Accessed. Diagnosis of hyperthyroidism. 2017;20.
90. Davies TFJW, *Fundamental IstTA, Clinical Text.* Edited by Braverman LE URPL-R. The pathogenesis of Graves' disease. 1996:525-36.
91. Ross DS, Cooper D, Mulder JJUo. Overview of the clinical manifestations of hyperthyroidism in adults. 2006;13.
92. Association AT, Hyperthyroidism AAoCETo, Thyrotoxicosis OCo, Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. 2011;21(6):593-646.

93. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, Landrin I, Kadri N, Menard JF, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. 1996;44(1):50-3.
94. Boelaert K, Torlinska B, Holder R, Franklyn JJTJoCE, Metabolism. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. 2010;95(6):2715-26.
95. Mullin G, Eastern JJAfp. Cutaneous signs of thyroid disease. 1986;34(4):93-8.
96. Rook AJBmj. Endocrine influences on hair growth. 1965;1(5435):609.
97. Jabbour SAJajocd. Cutaneous manifestations of endocrine disorders. 2003;4(5):315-31.
98. Kriss JPJE, America mcoN. Pathogenesis and treatment of pretibial myxedema. 1987;16(2):409-15.
99. Stadlmayr WJT. TSH receptor transcripts and TSH receptor-like immunoreactivity in orbital and pretibial fibroblasts of patients with Graves' ophthalmopathy and pretibial myxedema. 1997;7(1):3-12.
100. Schwartz KM, Fatourechi V, Ahmed DD, Pond GRJTJoCE, Metabolism. Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): long-term outcome. 2002;87(2):438-46.
101. Bilezikian JP, Loeb JNJER. The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on α and β -adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. 1983;4(4):378-88.
102. Bahn RSJNEJoM. Graves' ophthalmopathy. 2010;362(8):726-38.
103. ÇELİK T, KÖŞKER MJTKJoO. Tiroid Oftalmopatide Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. 2014;23(2):111-20.
104. Kiran Z, Rashid O, Islam NJJTJotPMA. Typical graves' ophthalmopathy in primary hypothyroidism. 2017;67(7):1104-6.
105. Vargas-Uricoechea H, Bonelo-Perdomo A, Sierra-Torres CHJCeleA. Effects of thyroid hormones on the heart. 2014;26(6):296-309.
106. Mercé J, Ferrás S, Oltra C, Sanz E, Vendrell J, Simón I, et al. Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: a prospective Doppler echocardiographic study. 2005;118(2):126-31.
107. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. 1994;331(19):1249-52.
108. Danzi S, Klein IJE, Clinics M. Thyroid disease and the cardiovascular system. 2014;43(2):517-28.
109. Ayres J, Rees J, Clark T, Maisey MJCe. Thyrotoxicosis and dyspnoea. 1982;16(1):65-71.
110. Sugiura T, Yamanaka S, Takeuchi H, Morimoto N, Kamioka M, Matsumura YJH, et al. Autoimmunity and pulmonary hypertension in patients with Graves' disease. 2015;30(5):642-6.
111. Kahaly GJ, Nieswandt J, Wagner S, Schlegel J, Mohr-Kahaly S, Hommel GJTJoCE, et al. Ineffective cardiorespiratory function in hyperthyroidism. 1998;83(11):4075-8.
112. Goswami R, Guleria R, Gupta AK, Gupta N, Marwaha RK, Pande JN, et al. Prevalence of diaphragmatic muscle weakness and dyspnoea in Graves' disease and their reversibility with carbimazole therapy. 2002;147(3):299-303.
113. Evered D, Hayter C, Surveyor IJM. Primary polydipsia in thyrotoxicosis. 1972;21(5):393-404.
114. Capasso G, De Tommaso G, Pica A, Anastasio P, Capasso J, Kinne R, et al. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions. 1999;25(1-2):56-64.
115. Abalovich M, Levalle O, Hermes R, Scaglia H, Aranda C, Zylbersztein C, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. 1999;9(9):857-63.

116. Ross DS, Muldr JJWU. Bone disease with hyperthyroidism and thyroid hormone therapy. 2006.
117. ROSS DSJT. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. 1994;4(3):319-26.
118. Toh SH, Claunch BC, Brown PHJAoIM. Effect of hyperthyroidism and its treatment on bone mineral content. 1985;145(5):883-6.
119. Cakir M, Samanci N, Balci N, Balci MKJCe. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease. 2003;59(2):162-7.
120. Stern RA, Robinson B, Thorner AR, Arruda JE, Prohaska ML, Prange Jr AJJJoN, et al. A survey study of neuropsychiatric complaints in patients with Graves' disease. 1996;8(2):181-5.
121. Åsvold BO, Vatten LJ, Nilsen TI, Bjørø TJEJoe. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. 2007;156(2):181-6.
122. O'brien T, Katz K, Hodge D, Nguyen T, Kottke B, Hay IDJCe. The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, All and E. 1997;46(1):17-20.
123. Iwen KA, Schröder E, Brabant GJEtj. Thyroid hormones and the metabolic syndrome. 2013;2(2):83-92.
124. Dimitriadis G, Raptis SJE, Endocrinology C, Diabetes. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. 2001;109(Suppl 2):S225-S39.
125. Jenkins RC, Valcavi R, Zini M, Frasoldati A, Heller SR, Camacho-Hubner C, et al. Association of elevated insulin-like growth factor binding protein-1 with insulin resistance in hyperthyroidism. 2000;52(2):187-95.
126. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, Alevizaki M, Tsegka K, Lambadiari V, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. 2010;163(4):625-30.
127. Cortizo A, Chazenbalk G, de Gagliardino E, Garcia M, Pisarev M, Gagliardino JJEJoE. Thyroid hormone binding and deiodination by pancreatic islets. 1987;116(1):66-72.
128. Bech K, Damsbo P, Eldrup E, Beck-Nielsen H, Røder M, Hartling S, et al. β -Cell function and glucose and lipid oxidation in Graves' disease. 1996;44(1):59-66.
129. Beer S, Parr J, Temple R, Hales CJCe. The effect of thyroid disease on proinsulin and C-peptide levels. 1989;30(4):379-83.
130. THOMAS FB, CALDWELL JH, GREENBERGER NJJAoIM. Steatorrhea in thyrotoxicosis: relation to hypermotility and excessive dietary fat. 1973;78(5):669-75.
131. Noto H, Mitsuhashi T, Ishibashi S, Kimura SJIM. Hyperthyroidism presenting as dysphagia. 2000;39(6):472-3.
132. Chiu W-Y, Yang C-C, Huang I-C, Huang T-SJD. Dysphagia as a Manifestation of Thyrotoxicosis: Report of Three Cases and Literature Review. 2004;19(2):120-4.
133. Biscoveanu M, Michaela, Hasinski M, FACE, FACP, Stefan %J Endocrine Practice. ABNORMAL RESULTS OF LIVER FUNCTION TESTS IN PATIENTS WITH GRAVES'DISEASE. 2000;6(5):367-9.
134. ASHKAR F, MILLER R, SMOAK W, GILSON AJSmj. Liver disease in hyperthyroidism. 1971;64(4):462-5.
135. He K, Hu Y, Xu X-H, Mao X-MJE, Endocrinology C, Diabetes. Hepatic dysfunction related to thyrotropin receptor antibody in patients with Graves' disease. 2014;122(06):368-72.
136. Lin TY, Shekar AO, Li N, Yeh MW, Saab S, Wilson M, et al. Incidence of abnormal liver biochemical tests in hyperthyroidism. 2017;86(5):755-9.

137. Kabalak T. *Tiroid Hastalıkları Kitabı*. Çetinkalp PDŞ, Özgen PDAG, editors. İstanbul: Pelikan Kitabevi; 2019.
138. Kubota S, Amino N, Matsumoto Y, Ikeda N, Morita S, Kudo T, et al. Serial changes in liver function tests in patients with thyrotoxicosis induced by Graves' disease and painless thyroiditis. 2008;18(3):283-7.
139. Gürlek A, Çobankara V, Bayraktar MJJocg. Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy. 1997;24(3):180-3.
140. Zhang R, Tian X, Qin L, Wei X, Wang J, Shen JJM. Factors predicting abnormal liver function tests induced by Graves' disease alone: a retrospective cohort study. 2015;94(19).
141. Kumar A, Sinha RA, Tiwari M, Singh R, Koji T, Manhas N, et al. Hyperthyroidism induces apoptosis in rat liver through activation of death receptor-mediated pathways. 2007;46(5):888-98.
142. Upadhyay G, Singh R, Kumar A, Kumar S, Kapoor A, Godbole MMJH. Severe hyperthyroidism induces mitochondria-mediated apoptosis in rat liver. 2004;39(4):1120-30.
143. Huang M-J, Li K-L, Wei JS, Wu S-S, Fan K-D, Liaw Y-FJAJog. Sequential liver and bone biochemical changes in hyperthyroidism: prospective controlled follow-up study. 1994;89(7).
144. Lindkvist BJWJoGW. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. 2013;19(42):7258.
145. Forsmark CEJCoig. Diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. 2018;16(3):306-15.
146. Dominguez-Muñoz JEJCoig. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. 2018;34(5):349-54.
147. Stevens T, Conwell DL. Exocrine pancreatic insufficiency.
148. Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease* 941-3 p.
149. Lagerlof HJAMS. Pancreatic function and pancreatic disease, studied by means of secretin. 1942;128:1.
150. Ceryak S, Steinberg WM, Marks ZH, Ruiz AJP. Feasibility of an endoscopic secretin test: preliminary results. 2001;23(2):216-8.
151. Rolny P, Jagenburg RJSjog. The secretin-CCK test and a modified Lundh test: a comparative study. 1978;13(8):927-31.
152. Steer ML, Waxman I, Freedman SJNEJoM. Chronic pancreatitis. 1995;332(22):1482-90.
153. Chowdhury R, Forsmark CJAp, therapeutics. Pancreatic function testing. 2003;17(6):733-50.
154. Lieb II JG, Draganov PVJWjogW. Pancreatic function testing: here to stay for the 21st century. 2008;14(20):3149.
155. Burton P, Evans D, Harper A, Howat HT, Oleesky S, Scott J, et al. A test of pancreatic function in man based on the analysis of duodenal contents after administration of secretin and pancreozymin. 1960;1(2):111-24.
156. Heverhagen JT, Wagner H-J, Ebel H, Levine AL, Klose KJ, Hellinger AJR. Pancreatic transplants: noninvasive evaluation with secretin-augmented MR pancreatography and MR perfusion measurements—preliminary results. 2004;233(1):273-80.
157. Dumonceau J-M, Delhaye M, Tringali A, Arvanitakis M, Sanchez-Yague A, Vaysse T, et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline—Updated August 2018. 2019;51(02):179-93.
158. Boraschi P, Donati F, Cervelli R, Pacciardi FJlii. Secretin-stimulated MR cholangiopancreatography: spectrum of findings in pancreatic diseases. 2016;7(6):819-29.
159. Lankisch PJG. Exocrine pancreatic function tests. 1982;23(9):777.

160. Mottaleb A, Kapp F, Noguera E, Kellock T, Wiggins H, Waller SLJG. The Lundh test in the diagnosis of pancreatic disease: a review of five years' experience. 1973;14(11):835-41.
161. Gyr K, Agrawal NM, Felsenfeld O, Font RGJTAjodd. Comparative study of secretin and Lundh tests. 1975;20(6):506-12.
162. Weintraub A, Blau H, Mussaffi H, Picard E, Bentur L, Kerem E, et al. Exocrine pancreatic function testing in patients with cystic fibrosis and pancreatic sufficiency: a correlation study. 2009;48(3):306-10.
163. Niederau C, Grendell JHJG. Diagnosis of chronic pancreatitis. 1985;88(6):1973-95.
164. Scotta M, Marzani M, Maggiore G, De Giacomo C, D'Eril GM, Moratti RJCb. Fecal chymotrypsin: a new diagnostic test for exocrine pancreatic insufficiency in children with cystic fibrosis. 1985;18(4):233-4.
165. Adham N, Dyce B, Geokas M, Haverback BJDD, Sciences. Stool chymotrypsin and trypsin determinations. 1967;12(12):1272-6.
166. Couper R, Corey M, Durie P, Forstner G, Moore DJTJop. Longitudinal evaluation of serum trypsinogen measurement in pancreatic-insufficient and pancreatic-sufficient patients with cystic fibrosis. 1995;127(3):408-13.
167. Borgström A, Wehlin LISjog. Correlation between serum concentrations of three specific exocrine pancreatic proteins and pancreatic duct morphology at ERCP examinations. 1984;19(2):220-7.
168. Seiler C, Izbicki J, Varga-Szabó L, Czako L, Fiók J, Sperti C, et al. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension. 2013;37(7):691-702.
169. Lévy P, Barthet M, Mollard BR, Amouretti M, Marion-Audibert A-M, Dyard FJGceb. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications: A prospective survey in adults attending gastroenterologists in France. 2006;30(6-7):838-44.
170. Van de Vijver E, Desager K, Mulberg AE, Staelens S, Verkade HJ, Bodewes FA, et al. Treatment of infants and toddlers with cystic fibrosis-related pancreatic insufficiency and fat malabsorption with pancrelipase MT. 2011;53(1):61-4.
171. Rathmann W, Haastert B, Oscarsson J, Berglind N, Lindkvist B, Wareham NJJP. Association of faecal elastase 1 with non-fasting triglycerides in type 2 diabetes. 2016;16(4):563-9.
172. GÖK Ş, SAYDAM GS, AYDIN C, YAZIHAN N, ÜSKÜDAR O, OĞUZ D. Kronik Pankreatit Tanısında Fekal Elastazın Klinik Önemi. Yeni Tıp Dergisi. 2008; 25:213-6.
173. Stein J, Jung M, Sziegoleit A, Zeuzem S, Caspary W, Lembcke BJCc. Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. 1996;42(2):222-6.
174. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UJG. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. 1996;39(4):580-6.
175. Domínguez-Muñoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malfertheiner PJAJoG. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. 1995;90(10).
176. Katschinski M, Schirra J, Bross A, Göke B, Arnold RJP. Duodenal secretion and fecal excretion of pancreatic elastase-1 in healthy humans and patients with chronic pancreatitis. 1997;15(2):191-200.
177. Cohen JR, Schall JI, Ittenbach RF, Zemel BS, Stallings VAJJopg, nutrition. Fecal elastase: pancreatic status verification and influence on nutritional status in children with cystic fibrosis. 2005;40(4):438-44.
178. Nakamura H, Morifuji M, Murakami Y, Uemura K, Ohge H, Hayashidani Y, et al. Usefulness of a ¹³C-labeled mixed triglyceride breath test for assessing pancreatic exocrine function after pancreatic surgery. 2009;145(2):168-75.

179. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WRJNEJoM. Autoimmune pancreatitis. 2006;355(25):2670-6.
180. DURSUN HJTKG-ST. Otoimmün Pankreatit. 2017;10(3):164-9.
181. Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim M-H, Chung JB, Lee KT, et al. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. 2011;40(6):809-14.
182. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. 2008;134(3):706-15.
183. Greenberger NJ, Toskes P. *HsPolMteNY*, NY: McGraw Hill Medical. Autoimmune pancreatitis. 2008.
184. Czakó L, Hegyközi É, Pálkás A, Lonovics JJWJoGW. Autoimmune pancreatitis: functional and morphological recovery after steroid therapy. 2006;12(11):1810.
185. Erkelens G, Vleggaar F, Lesterhuis W, Van Buuren H, Van Der Werf SJTL. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy. 1999;354(9172):43-4.
186. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, McGrath KM, Khalid A, Sanders M, et al. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. 2009;104(9):2295.
187. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. 2004;233(2):345-52.
188. Zandieh I, Byrne MFJWjogW. Autoimmune pancreatitis: a review. 2007;13(47):6327.
189. Miller LJ, Owyang C, Malagelada J, Gorman C, Go VJG. Gastric, pancreatic, and biliary responses to meals in hyperthyroidism. 1980;21(8):695-700.
190. Wiley ZD, Lavigne ME, Liu KM, MacGregor ILJTAjodd. The effect of hyperthyroidism on gastric emptying rates and pancreatic exocrine and biliary secretion in man. 1978;23(11):1003-8.
191. Nunes AC, Pontes JM, Rosa A, Gomes L, Carvalheiro M, Freitas DJTAjog. Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. 2003;98(12):2672.
192. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MOJCG, Hepatology. Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis. 2018;16(8):1220-8. e4.
193. Chowdhury SD, Kurien RT, Ramachandran A, Joseph AJ, Simon EG, Dutta AK, et al. Pancreatic exocrine insufficiency: Comparing fecal elastase 1 with 72-h stool for fecal fat estimation. 2016;35(6):441-4.
194. SHAHRARA S, Drvota V, Sylven CJB, Bulletin P. Organ specific expression of thyroid hormone receptor mRNA and protein in different human tissues. 1999;22(10):1027-33.
195. Zinke A, Schmoll D, Zachmann M, Schmoll J, Junker H, Grempler R, et al. Expression of thyroid hormone receptor isoform $\alpha 1$ in pancreatic islets. 2003;111(04):198-202.
196. Bennett L, Pap A, Naruse S, Magee DJJoap. Isoprenaline and the pancreas in dogs. 1989;9(6):379-85.
197. Arjona FJ, de Vrieze E, Visser TJ, Flik G, Klaren PHJE. Identification and functional characterization of zebrafish solute carrier Slc16a2 (Mct8) as a thyroid hormone membrane transporter. 2011;152(12):5065-73.
198. Kim M, Deacon P, Tirona RG, Kim RB, Pin CL, Zu Schwabedissen HEM, et al. Characterization of OATP1B3 and OATP2B1 transporter expression in the islet of the adult human pancreas. 2017;148(4):345-57.
199. Bourgeois NM, Van Herck SL, Vancamp P, Delbaere J, Zevenbergen C, Kersseboom S, et al. Characterization of chicken thyroid hormone transporters. 2016;157(6):2560-74.
200. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Giani G, Hennings S, Mitchell J, et al. Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. 2001;36(10):1056-61.

201. Mohapatra S, Majumder S, Smyrk TC, Zhang L, Matveyenko A, Kudva YC, et al. Diabetes mellitus is associated with an exocrine pancreatopathy: conclusions from a review of literature. 2016;45(8):1104.
202. Langer E, Philippe M, Barbot-Trystram L, Radu A, Rotariu M, Nobécourt E, et al. Pancreatic exocrine function in patients with diabetes. 2012;29(8):1047-54.
203. Lundberg M, Lindqvist A, Wierup N, Krogvold L, Dahl-Jørgensen K, Skog OJ. The density of parasympathetic axons is reduced in the exocrine pancreas of individuals recently diagnosed with type 1 diabetes. 2017;12(6):e0179911.
204. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Teichmann J, et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. 2003;3(5):395-402.
205. Kangrga RN, Ignjatović SD, Dragašević MM, Jovičić SŽ, Majkić-Singh NTJ. Pancreatic elastase levels in feces as a marker of exocrine pancreatic function in patients with diabetes mellitus. 2016;47(2):140-8.
206. Icks A, Haastert B, Giani G, Rathmann W. Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus. 2001;39(10):823-30.
207. Pisarev MA. Diabetes, Obesity. Interrelationships between the pancreas and the thyroid. 2010;17(5):437-9.
208. Teichmann J, Mann S, Stracke H, Lange U, Hardt P, Bretzel R, et al. Parathormone levels and Vitamin D metabolism in female patients with various grades of fecal elastase 1 deficiency. 2008;13(12):563-7.
209. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Diez PM. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. 2017;23(39):7059.