



**HİPERTİROİDİZM VE HİPOTİROİDİZM İLE İNSÜLİN LİKE
GROWTH FAKTÖR-I VE İNSÜLİN LİKE GROWTH FAKTÖR
BİNDİNG PROTEİN-3'ÜN İLİŞKİSİ**

Raziye KURŞUNLUOĞLU

**Temmuz
DENİZLİ - 2007**

**HİPERTİROİDİZM VE HİPOTİROİDİZM İLE İNSÜLİN LİKE
GROWTH FAKTÖR-I VE İNSÜLİN LİKE GROWTH FAKTÖR
BİNDİNG PROTEİN-3'ÜN İLİŞKİSİ**

**Pamukkale Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi
Fizyoloji Anabilim Dalı**

Raziye KURŞUNLUOĞLU

Danışman: Doç. Dr. Sebahat TURGUT

**Temmuz
DENİZLİ- 2007**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesindeki katkı ve yardımlarından dolayı **Sayın Prof. Dr. Osman Genç'e** ve **Sayın Doç. Dr. Günfer Turgut'a**, fikir, bilgi ve bilimsel tecrübelerini benimle paylaşan, emeğini ve desteğini benden esirgemeyen, bana ve bu çalışmaya değerli katkılarda bulunan sevgili danışman hocam **Doç. Dr. Sebahat Turgut'a** ayrıca maddi ve manevi destekleriyle daima arkamda olan canım aileme gönülden teşekkür ederim.

Bu tez, Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenen, 2007SBE003 nolu proje kapsamında gerçekleştirilmiştir.

Bu tezin yapılmasına Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından onay verilmiştir (2007/052).

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğini beyan ederim.

İmza :
Öğrenci Adı Soyadı : Raziye KURŞUNLUOĞLU

ÖZET

HİPERTİROİDİZM VE HİPOTİROİDİZM İLE İNSÜLİN LIKE GROWTH FAKTÖR-I VE İNSÜLİN LIKE GROWTH FAKTÖR BİNDİNG PROTEİN-3'ÜN İLİŞKİSİ

Kurşunluoğlu, Raziye

Yüksek Lisans Tezi, Fizyoloji A.D.

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Sebahat Turgut

Temmuz 2007, 72 sayfa

Tiroid hormonları normal büyüme ve iskelet gelişim için önemli bir role sahiptir. İnsülin like growth faktör-I (IGF-I) önemli büyüme faktörlerindedir ve tiroid hücrelerin üremesi ve gelişimi için gereklidir. IGF-I, tiroid bezinde fibroblastları, foliküler hücreleri ve endotel hücrelerini stimüle eder. Tiroid hormonlarının, IGF-I ve IGFBP-3'ün düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. IGF-I (CA)₁₉ ve IGFBP-3 -202 A/C gene polimorfizmlerinin tiroid fonksiyonlarını etkileyebileceğini düşündük. Bu amaçla hipertiroidi ve hipotiroidili hastalarda IGF-I (CA)₁₉ ve İnsülin like growth faktör binding protein-3 (IGFBP-3) 202 A/C gen polimorfizm sıklığı ve bu polimorfizmlerin tiroid fonksiyonlarındaki olası rolünü araştırdık. Bu çalışma 37 hipertiroidili, 76 hipotiroidili hasta ve 50 sağlıklı kontrolde yapılmıştır. Hasta ve kontrollerden elde edilen periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldı. Elde edilen DNA'lardan bu gen bölgelerine ait uygun primerler kullanılarak aranan bölge PCR yöntemiyle çoğaltıldı. Ürünler UV görüntüleme sistemi ile görüntülenerek değerlendirildi. IGF-I (CA)₁₉ gen polimorfizmi hipotiroidi, hipertiroidili hastalar ve kontrol grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır, $\chi^2=11.55$ df=4 p=0.021. Ayrıca kontrol ile hasta grupları arasında IGF-I (CA)₁₉ gen polimorfizm arasında fark bulunmazken, hipotiroidi ve hipertiroidili hastalar arasındaki genotipik farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır, $\chi^2=11.39$ df=2 p=0.003. IGFBP3 -202 A/C gen polimorfizmi hipotiroidi, hipertiroidili hastalar ve kontrol grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak IGFBP3 -202 A/C gen polimorfizmi genotip sıklığı hipotiroidi ve hipertiroidili hastalar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır, $\chi^2=6.24$ df=2 p=0.044. Sonuç olarak IGF-I (CA)₁₉ ve IGFBP3 -202 A/C gen polimorfizmlerinin hipotiroidizm için bir risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidizm, Hipertiroidizm, İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I (IGF-I), İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-3 (IGFBP-3)

ABSTRACT**ASSOCIATIONS OF HYPERTHYROIDISM AND HYPOTHYROIDISM WITH
INSULIN LIKE GROWTH FAKTOR-I AND INSULIN LIKE GROWTH
FAKTOR BINDING PROTEIN-3**

Kurşunluoğlu, Raziye

M. Sc. Thesis in Physiology

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Sebahat Turgut

July 2007, 72 pages

Thyroid hormones have an important role on normal growing and developing of skeletal. Insulin like growth factor-I (IGF-I) is important growing factors and it is necessary for produced and developing of thyroid cells. IGF-I stimulates fibroblast, follicular cells and endothelial cells in thyroid glands. It was shown that thyroids hormones have an important role on regulation of IGF-I and insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3). We thinks that the polymorphisms of IGF-I (CA)₁₉ and IGFBP-3 -202 A/C gene may effects thyroid functions. For this aim, in present study, we investigated the frequencies of IGF-I (CA)₁₉ and IGFBP-3 -202 A/C gene polymorphisms in thyroids diseases with hyperthyroid and hypothyroids and it may be the role of this polymorphisms in thyroid functions. This study was performed of thirty-seven patients with hyperthyroid, seventy-six patients with hypothyroids and fifty healthy controls. Genomic DNA from the patients and controls was prepared from peripheral blood samples. Investigated genomic areas were studied using specific primers by PCR methods. Amplified fragments were separated agarose gel electrophoresis and identified using the UV gel documentation system. The frequencies of IGF-I (CA)₁₉ gene polymorphism were found statistically significant among the patients with hypothyroids, hyperthyroids and healthy controls, $\chi^2=11.55$ df=4 p=0.021. Although we did not found difference between control and patients groups compared to the frequency of IGF-I (CA)₁₉ gene polymorphism, the difference of genotypes between patients with hypothyroid and hyperthyroid is statistically significant, $\chi^2=11.39$ df=2 p=0.003. There is no difference among patients and control groups for the frequency of IGFBP-3 -202 A/C gene polymorphism. But the frequency of IGFBP3 -202 A/C gene polymorphism was found statistically significant difference between hypothyroids and hyperthyroid patients, $\chi^2=6.24$ df=2 p=0.044. In conclusion, IGF-I (CA)₁₉ and IGFBP-3 -202 A/C gene polymorphisms may be a risk factor for hypothyroidism.

Key words: Hypothyroidism, Hyperthyroidism, Insülin like growth factor- I (IGF-I), Insülin like growth factor binding Protein-3 (IGFBP-3)

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür.....	iv
Proje Desteği ve Etik İzin.....	v
Etik sayfası.....	vi
Özet.....	vii
Abstract.....	viii
İçindekiler.....	ix
Şekiller Dizini.....	xi
Tablolar Dizini.....	xii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER VE LİTERATÜR BİLGİLERİ.....	3
2.1. İNSÜLİN LİKE GROWTH FAKTÖR-İ (IGF-I).....	3
2.1.1. Tarihçesi.....	3
2.1.2. IGF-I Nedir?.....	3
2.1.3. IGF-I Sentezi.....	4
2.1.4. IGF-I'ın Etki Mekanizması.....	5
2.1.5. IGF-I Reseptörleri.....	6
2.1.6. IGF-I Geni.....	7
2.1.7. Serbest IGF-I'ın Fonksiyonel Özellikleri.....	8
2.2. İNSÜLİN LİKE GROWTH FAKTÖR BİNDİNG PROTEİN-3.....	8
2.3. SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ.....	10
2.3.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	10
2.3.2. Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....	12
2.3.3. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri.....	14
2.3.4. IGF-I'ın Over Üzerine Etkileri.....	15
2.3.5. IGF-I'ın Testis Üzerine Etkileri.....	16
2.3.6. Boşaltım Sistemi Üzerine Etkileri.....	16
2.3.7. IGF-I ve Kemik Gelişimi.....	17
2.3.8. IGF-I ve Kas Gelişimi.....	18
2.3.9. Kanda IGF-I.....	18
2.3.10. Çocukta IGF-I.....	19
2.3.11. IGF-I'ın Yaş ve Cinsiyet Üzerine Etkileri.....	20
2.3.12. Diet, Beslenme, Fiziksel Aktivite, Egzersiz Üzerine Etkileri.....	20
2.3.13. Alkol ve Sigara ile IGF-I'ın İlişkisi.....	22
2.3.14. IGF-I ve Kanser.....	22
2.4. IGF-I (CA) ₁₉ GEN POLİMORFİZMİ.....	23
2.5. IGFBP-3 -202 A/C GEN POLİMORFİZMİ.....	23
2.6. TİROİD HORMONLARI.....	24
2.6.1. Tiroid Bezi Yapısı ve Fonksiyonu.....	24
2.6.2. Tiroid Bezi Üzerinde Etkili Olan Hormonlar.....	25
2.6.3. Tiroid Hormonlarının Yapımı.....	26
2.6.4. Tiroid Hormonlarının ve Metabolitlerinin Taşınması.....	28
2.6.5. Tiroid Hormonlarının Metabolizması.....	29
2.6.6. Tiroid Hormonlarının Salınımının Düzenlenmesi.....	29
2.6.7. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması.....	30
2.6.8. Tiroid Hormonlarının Periferik Etkileri.....	31

2.7. HİPERTİRODİZM.....	32
2.8. HİPOTİROİDİZM.....	32
2.9. METABOLİZMA ÜZERİNE ETKİLERİ.....	33
2.10. SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİLERİ.....	35
2.10.1. Kardiyo Vasküler Sistem Üzerine Etkisi.....	35
2.10.2. Sinir Sistemi Üzerine Etkisi.....	36
2.10.3. Sindirim Sistem Üzerine Etkileri.....	37
2.10.4. Solunum Sistemi Üzerine Etkisi.....	37
2.10.5. Büyüme ve Gelişim Üzerine Etkisi.....	37
2.10.6. Üreme Sistemi Üzerine Etkisi.....	38
2.10.7. Diğer Steroid Hormonlar Üzerine Etkisi.....	38
2.10.8. Kaslara Etkisi.....	39
2.11. IGF-I, IGFBP-3 VE TİROİD HORMONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİSİ...	39
3. MATERYAL METOD.....	42
3.1. DNA İzolasyonu.....	42
3.2. IGF-I (CA) ₁₉ Polimorfik Bölgenin Analizi.....	43
3.3. IGFBP-3 -202 A/C Polimorfizminin Analizi.....	44
3.4. Biyokimyasal Analiz.....	45
3.5. İstatiksel Analiz.....	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ.....	57
KAYNAKLAR.....	58
ÖZGEÇMİŞ.....	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1: IGF-I sentezi.....	4
Şekil 2: IGF-I (CA) ₁₉ Polimorfizminin PCR Analizi.....	43
Şekil 3: IGFBP-3 -202 A/C Polimorfizminin PCR Analizi.....	44

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1: Hipertiroidizmlİ ve hipotiroidizmlİ hastalarda tiroİd hormon seviyeleri	46
Tablo 2: Tüm gruplar arasında IGF-I ve IGFBP-3 gen polimorfizmi genotip dağılımlı	47
Tablo 3: Hipertiroidli hasta grubunda IGF-I genotiplerine göre hormonal düzeyler	47
Tablo 4: Hipotiroidli hasta grubunda IGF-I genotiplerine göre hormonal düzeyler	48
Tablo 5: Hipertiroidli hasta grubunda IGFBP-3 genotiplerine göre hormonal düzeyler	49
Tablo 6: Hipotiroidli hasta grubunda IGFBP-3 genotiplerine göre hormonal düzeyler	49
Tablo 7: Tüm tiroİd hasta gruplarında IGF-I genotiplerine göre hormonal düzeyler	50
Tablo 8: Tüm tiroİd hasta gruplarında IGFBP-3 genotiplerine göre hormonal düzeyler	50

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

IGF-I	İnsülin Like Growth Faktör-I
IGF-II	İnsülin Like Growth Faktör-II
GH	Büyüme Hormonu
GHR	Büyüme Hormonu Reseptörü
GHBP	Büyüme Hormonu Bağlayıcı Protein
GHIH	Büyüme Hormonu İnhibe Edici Hormon
GHRH	Büyüme Hormonu Releasing Hormon
IL-1	İnterlökin-1
IGF-IR	Tip-1 IGF reseptörü
IGF-IIR	Tip-2 IGF reseptörü
IR	İnsülin Reseptörü
EGF	Epidermal Growth Factor
TGF- α	Transforming Growth Factor
PI3-kinaz	Fosfodiinositol 3-kinaz
ERK-1-2	MAP-kinaz
IGFBP-3	İnsülin-Like Growth Faktör
ALS	Asit Labil Subunit
NO	Nitrik Oksit
BMI	Bady Mass İndexs
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
LH	Lüteinleştirici Hormon
PCOS	Polikistik Over Sendrom
KBY	Kronik Böbrek Yetersizliği
T4	Tiroksin
T3	Triiyodotironin
MIT	Monoiyodotirozin
DIT	Diiyodotirozin
TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
Tg	Tiroglobulin
rT3	Rezerve Triiyodotironin
TBG	Tiroksin Bağlayan Globülin
TTR-TBPA	Tiroksin Bağlayan Prealbümin
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
ORD	Outer Ring
IRD	İner Ring
TR	Tiroid Hormon Reseptörü
TRAb	Tiroid Reseptör Antikorları
BMR	Bazal Metabolik Hızı
D ₂	Tip II Deiyodinasyon
CRF	Kortikotropin Serbestleştirici Faktör
NGF	Sinir Hücresi Büyüme Faktörü

1. GİRİŞ

Tiroid bezi, boynun ön-alt tarafında, nefes borusu üzerinde yer almaktadır. Erişkin tiroid bezi ortalama 15-20 gr ağırlığındadır (1). Tiroid hormonları tiroid bezinin folliküler epitel hücreleri tarafından sentezlenen protein yapısındaki steroidlerdir ve birçok dokunun büyüme ve gelişiminde önemli bir role sahiptir (2). Tiroid hormon üretimi için yeterli miktarda iyot alınması gereklidir (3).

Tiroid bezinden salgılanan tiroid hormonları tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3)'dir. Tiroglobulindeki tirozin kalıntılarının iyodinasyonu sonucu oluşan bu hormonlar, genel metabolik aktivitenin denetimini (3) ve bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır (4). Hücrede çekirdekteki reseptörlerine bağlanarak protein yapımını düzenler. Ayrıca mitokondride oksidasyon olaylarını hızlandırır, membran yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini kontrol etmek gibi diğer fonksiyonları da vardır (5).

Tiroid hormonları normal büyüme ve iskelet gelişim için önemli bir role sahiptir. DNA ve RNA sentezi ile doku büyüme faktörlerinin sentezlerini hızlandıran tiroid hormonları, normal büyüme ve gelişme için gereklidir. Hipofize doğrudan etki ederek büyüme hormonu gen ifadesini uyardıkları ve büyüme hormonu sentezini hızlandırdıkları bilinmektedir (6).

İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF-I), 1978 yılında keşfedilmiş ve farklı doku ve organlarda çeşitli etkilere sahip olan önemli bir hormondur. Dolaşımda bulunan IGF-I'nin çoğu karaciğerde üretilerek diğer dokulara taşınır ve endokrin hormon olarak görev yapar. Ayrıca IGF-I akciğer, böbrek, iskelet kası, kalp, dalak, gastrointestinal alan, ovaryum, testis gibi çeşitli dokularda üretilerek, parakrin ve otokrin hormon olarak görev yapmaktadır (7). IGF-I dolaşımda ve dokularda kendilerine ait farklı IGF-bağlayıcı plazma proteinlerine sıkıca bağlanır. Bu durum IGF-I'nin dolaşımda yarı ömrünü uzatır. Bu bağlayıcı proteinlerin hepsi plazmada var olup IGF-bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3), dolaşımdaki bağlanmanın % 95'inden sorumludur. IGF-I ve IGFBP-3 geç

fetal büyüme gelişimin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. IGF-I kan düzeyleri büyüme döneminde (8), egzersizde (9), gebelikte (10) ve streste (11) artmaktadır.

Tiroid hormonlarının, IGF-I ve IGFBP-3 düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. IGF-I, tiroid hücreleri tarafından sentezlenir ve salınır. Ayrıca IGF-I, in vitro ortamda normal tiroid folliküler hücrelerin gelişiminde ve fonksiyonunda önemlidir (12). Tiroid bezinde IGF-I fibroblastları, folliküler hücreleri ve endotel hücreleri stimüle eder. IGF-I ve Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH) arasındaki etki folliküler hücre büyümesi ve fonksiyonun stimülasyonu için gereklidir. TSH, IGFBP-3 sekresyonunu inhibe eder. Tiroid bezi fonksiyonlarının inhibitörleri IGFBP-3 sentezini genellikle artırır (6).

IGF-I ve IGFBP-3, büyümeyi uyarırlar ve bu faktörlerin tiroid bezi ve hormonları üzerindeki gerçek fizyolojik rolleri henüz saptanmamıştır. IGF-I ve IGFBP-3 gen polimorfizmleri bu faktörlerin fonksiyonlarını etkilemektedir. Bu çalışmada hipotiroidizmi ve hipertiroidizmi hastalarda IGF-I ve IGFBP-3 gen polimorfizmleri çalışılarak ve hormon düzeyleriyle genotip farklılıkları değerlendirilmiştir. Edinilen bilgilerle bu büyüme faktörlerinin tiroid bezi ve fonksiyonları üzerine olabilecek etkilerine ışık tutulacaktır. Böylece bu hastalıkların fizyopatolojisinde adı geçen polimorfizmlerin bir etken olup olmadığı açıklığa kavuşacaktır. Araştırmamız, büyüme faktörlerinin bu hastalıkların gelişiminde olası rolünün açıklığa kavuşturulmasına katkıda bulunacaktır. Yukarıdaki bilgilerin ışığında hipotiroidi ve hipertiroidi gelişiminde IGF-I ve IGFBP-3' ün rolünü araştırmayı hedeflemekteyiz. Bu araştırmanın amacı, her iki hastalıktaki bu büyüme faktörlerinin polimorfizm sıklığını belirlemek ve görülen genotipik farklılıkların hormon düzeyleri ile ilişkisine bakmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNSÜLİN LİKE GROWTH FAKTÖR-I (IGF-I)

2.1.1. Tarihçesi

İnsülin benzeri büyüme faktörleri I (IGF-I) ve insülin benzeri büyüme faktörleri II (IGF-II) Rinderknecht ve Humbel tarafından 1978 yılında keşfedildi. IGF-I 70, IGF-II 67 aminoasitten oluşan peptid hormonlardır. Proinsülinle yaklaşık % 50 homolog yapıya sahiptir. IGF-I kıkırdakta büyüme hormonunun (GH) etkilerinin artmasıyla büyümeyi sağladığı ve sülfatın kıkırdak dokuya geçişini uyardığı için sülfatlayıcı faktör olarak adlandırılmıştır. 1972’de insülin benzer yapıya sahip oldukları ve kollajen sentezini de uyardığı için somatomedin C olarak adlandırıldı (13) ve daha sonra 1978’de IGF-I ve IGF-II olarak kabul edilmiştir (14).

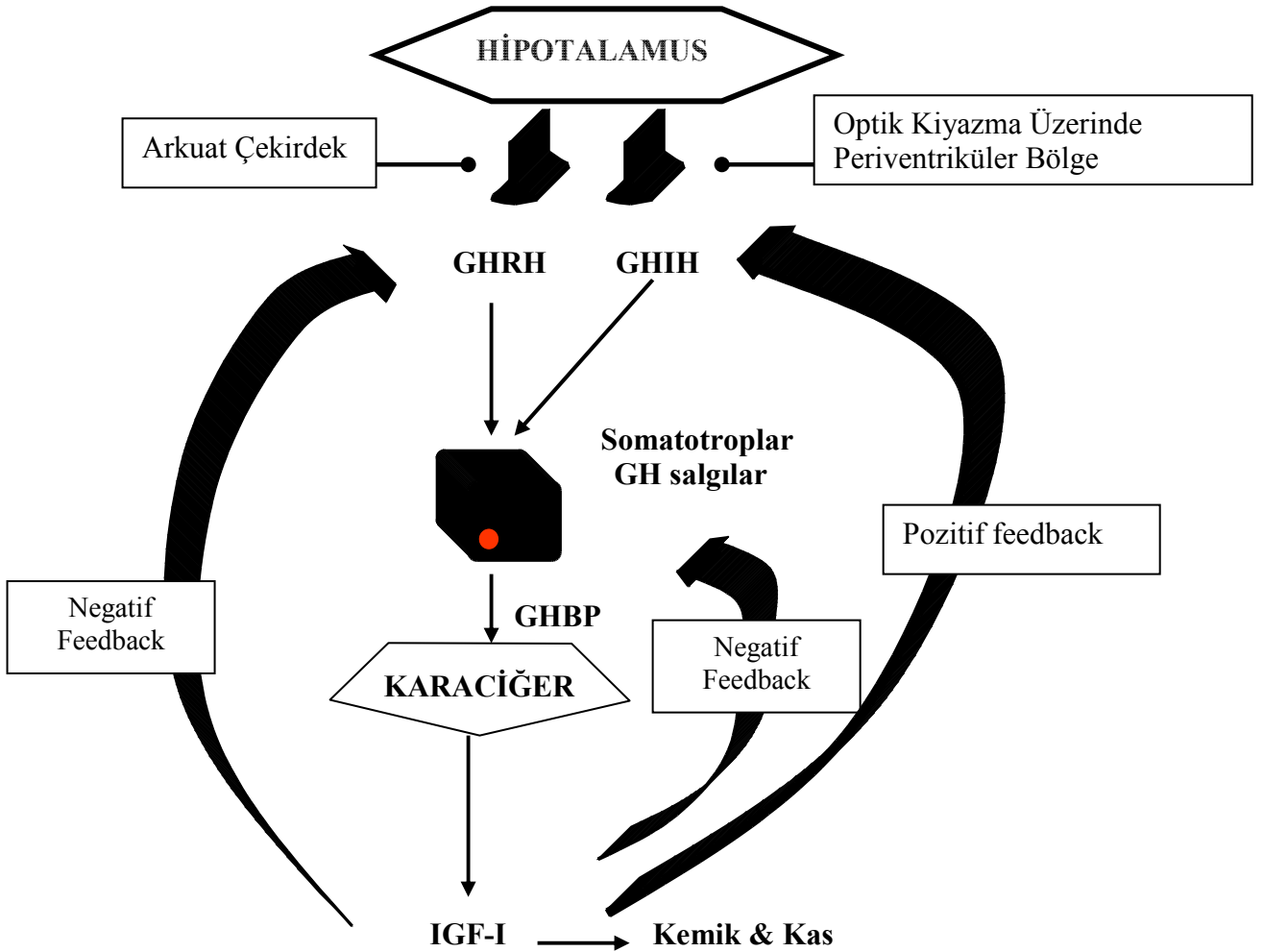
2.1.2. IGF-I Nedir?

Büyüme hormonunun, büyüme, kıkırdak ve protein metabolizmasına etkileri somatomedinler aracılığıyla olmaktadır. Somatomedinler büyüme hormonunun uyarıcı etkisiyle, karaciğer ve diğer dokulardan salınan polipeptid yapısındaki büyüme faktörleridir. Daha sonraları büyüme faktörleri adı altında toplanan büyük bir ailenin üyeleri olan ve birçok farklı doku ve organı etkileyen çok çeşitli somatomedinler belirlenmiştir. Yapılan araştırmalar sonucunda en az dört farklı somatomedin ayırt edilmiştir. Bunlardan bazılarının büyüme üzerindeki birçok etkisi insülinin büyüme üzerindeki etkilerine benzediği için insülin benzeri büyüme faktörleri olarak adlandırılmıştır (15). İnsanda kan dolaşımındaki başlıca somatomedinler, IGF-I ve IGF-II’dir. Bu faktörler, molekül yapısındaki C zincirlerinin ayrılmamış olması ve A zincirlerinin ucunda D domeni denilen bir uzantıya sahip olmaları hariç, insülin molekülüne benzer. İnsülinde, C peptid zinciri bulunmamaktadır. IGF-I ve IGF-II’de, A ve B zincirleri (domenleri) birbirlerine C peptidi bağı ile bağlı olup, ayrıca bir D parçasına sahiptir (16). IGF-I büyümeye etkisini hücre zarındaki reseptörlerine

bağlanarak yapar ve hücrel büyüme artırır. IGF-I yetersiz salgılananan kişiler normal büyümezler (16).

2.1.3. IGF-I Sentezi

Büyüme hormonu ön hipofiz bezinde sentezlenir ve büyüme hormonu bağlayıcı proteine bağlanarak kanda dolaşır. Büyüme hormonu farklı dokularda büyüme hormonu reseptörlerine bağlanır ancak çoğu karaciğerde üretilir ve IGF-I'in üretimini ve serbestlenmesini sağlar. Karaciğer dolaşıma katılan IGF-I konsantrasyonunda önemli bir role sahiptir (17).



Şekil 1. IGF-I Sentezi

Dolaşımda bulunan IGF-I'in çoğu karaciğerde üretilerek (7) diğer dokulara taşınır ve endokrin hormon olarak görev yapar. Ayrıca IGF-I akciğer, böbrek, iskelet kası, kalp, dalak, gastrointestinal alan, ovaryum, testis gibi çeşitli başka diğer dokularda da üretilmektedir (18). Bu dokularda parakrin ve otokrin hormon olarak görev yapmaktadır. Büyüme hormonunun üretimini azalmasıyla IGF-I üretimi negatif feedback yoluyla inhibe edilir (19).

2.1.4. IGF-I'in Etki Mekanizması

IGF-I mitojenik ve insülin benzeri metabolik etkilere sahiptir. Normal büyüme ve gelişimde, doku onarımı ve düzenlenmesinde DNA sentezinde ve dokuların çeşitliliğinde, hücre üreme ve farklılaşmasında önemli bir role sahiptir (20).

Serum IGF-I esas olarak karaciğer ve böbreklerden, bunun yanında daha az miktarda endotel, düz kas hücreleri ve kardiyak miyositlerden eksprese olan bir proteindir (21, 22). İnsülin ve GH, IGF-I sekresyonunu stimüle ederken; interlekin-1 (IL-1) ve kortizol, IGF-I'in sekresyonunu inhibe etmektedir (23, 24). Ayrıca IGF-I, insülin seviyesini düşürerek glikoz metabolizmasını düzenlemekte ve aynı zamanda insülin duyarlılığını artırmakta ve lipid profilini etkilemektedir. IGF-I çeşitli reseptörlere bağlanarak çeşitli dokularda etki göstermektedir. IGF-I, kıkırdakta, kemikte ve yumuşak dokularda mitogenezisi artırır (25).

Dolaşımdaki IGF-I'in başlıca kaynağı karaciğerdir. Periferik dokulardaki IGF-I ise hem GH'ya bağımlı, hem de GH'ya bağımsız yollardan lokal parakrin etkiler gösterir. Dışardan GH verilirse, kandaki IGF-I seviyesi artacağı gibi periferik dokulardaki IGF-I ekspresyonu da artacaktır. Plazma IGF düzeyi için yaş önemli bir belirleyicidir. IGF-I konsantrasyonu doğumda düşüktür. Çocukluk ve pubertede iki ile üç kat artar, üçüncü dekatta ise tekrar düşmeye başlar. Serum IGF-I düzeyleri yaşlılarda, genç erişkinlere göre % 20-80 daha düşüktür. Bunun nedeni yaşlı bireylerin daha sedanter yaşayıp, daha az protein ve karbonhidrat tüketiyor olması ve daha da önemlisi yaşla birlikte GH salınımının azalmasıdır (26).

IGF-I lipolizi inhibe eder, adipoz dokuda glukoz oksidasyonunu yükseltir, diyafram ve kalp kasına glukoz ve aminoasit transportunu stimüle eder. Kollajen ve proteoglikan

sentezi IGF-I tarafından arttırılır. Ca^{+2} , Mg^{+2} ve K^{+} homeostazında pozitif etkiye sahiptir. IGF-I, K^{+} kanallarını aktive ederek, vasküler endotelyumdan nitrik oksit ekspresyonunu başlatmaktadır. Ayrıca hücre içi kalsiyum düzeyini azaltmaktadır. Serum seviyelerindeki değişim insüline göre daha sabit olup, IGF-I seviyeleri başta besin alımı ile ilişkilidir. İnsülinin aksine, karbonhidrat alımı ile IGF seviyelerinde kısa süreli ve ani değişim yoktur (27, 28).

2.1.5. IGF-I Reseptörleri

IGF-I ve IGF-II biyolojik fonksiyonlarını tirozin kinaz ailesinin transmembran reseptörlerine bağlanarak sağlamaktadırlar. IGF-I etkisini, hormonun bağlandığı ekstrasellüler iki alfa subunit ve sitoplazmik bölgede tirozin kinaz aktivitesine sahip iki beta subunitten oluşan tetramerik transmembran glikoprotein yapısına sahip reseptörleriyle sağlar. IGF'lere ait Tip-1 IGF (IGF-IR), Tip-2 IGF (IGF-IIR) reseptörleri olarak iki tip reseptöre sahiptir. IGF-IR reseptörleri insülin reseptörlerine çok benzerlik gösterir. Ancak daha yüksek konsantrasyonlara sahiptir ve insülin reseptörü (IR) karaciğerde, yağ ve kas dokusunda baskındır. IGF-IR hemen hemen bütün hücre tiplerinde baskındır ve genellikle fibroblastlar, kontrositler ve osteoblastlarda çok daha yaygın bulunmaktadır (29).

IGF'ler insülin reseptörlerine de bağlanır. IGF-IR insülininden daha yüksek affiniteyle IGF-I'yi bağlar (30). IGF-IR iki ekstraselüler alfa subunit ile iki transmembran beta subunit içermektedir. Alfa subunitler IGF için bağlanma bölgeleridir, ligand bağlayıcı özelliklere sahiptir ve disülfid bağları ile bağlanır. Konumları ligand bağlaması için gerekli olan sisteinden zengin alanlar içermektedir ve yakın bölgeleri insülin bağlayıcı özelliği göstermede sorumludur (31). Alfa subunitinin intraselüler komponenti otofosforilasyon ile aktive edilen tirozin kinazdır. IGF-IR güçlü antiapoptotik sinyaller göndererek hücrelerin gelişmesini, hücrelerin transformasyonunu ve bazı hücre tiplerinde ise farklılaşmayı uyarmaktadır. Son yıllarda IGF-IR ile yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda, bu reseptörün hücre gelişmesi ve farklılaşmasında önemli rol oynadığı gözlenmiştir (32-33). IGF-IR, tirozin kinaz aktivitesine sahip bir hücre membran reseptörüdür. Herhangi bir nedenle IGF-IR aktive edilince, hücre içi tirozin fosforilasyon zinciri indüklenir ve bu da sonuçta hücre proliferasyonu ve transformasyonu için gerekli transkripsiyon faktörlerin aktivasyonuna yol açar. Ayrıca

anjiogenezis faktörlerini (Epidermal Growth Factor = EGF, Transforming Growth Factor = TGF- α) uyararak, yeni damar oluşumunu düzenleyip tümörün büyümesini başlatırlar (34). IGF-IR, steroidler, bazı hormonlar (östrojen, kortikosteroidler, büyüme hormonu, follikül stimüle edici hormon, lüteinleştirici hormon, tiroid hormonları vs.) gibi büyüme faktörleri tarafından uyarılırlar ve bazı tümör hücreleri tarafından inhibe edilirler (35).

IGF-II reseptörü insülin bağlamamaktadır. Yapısının % 90'ı hücre dışına uzanan tek zincirli bir glikoproteindir. Bu reseptör G proteine bağlanarak fonksiyon göstermektedir (36). IGF-IIR, insülin reseptörlerine benzemez. Bu reseptörler yalnız IGF-II'ye affinite gösterirler ve yapıca farklıdır. IGF-II, IGF-IIR'lerine bağlandığında daha az mitojen etkilidir (37). IGF-IIR'leri mannoz 6 fosfat içeren proteinler için iki, IGF-II için bir olan üç ligand bağlayıcı bölge içeren geniş bir ekstraselüler bölge ile kısa bir intraselüler bölgeye sahip monomerlerdir. IGF-IIR, IGF-I'den daha yüksek affinitede IGF-II bağlar ve tirozin kinaz aktivitesinden yoksundur (38, 39).

IGF-I'in iki major yolu bulunmaktadır.

- 1- Ras, Raf-1 Mek ve ERK' nin aktivasyonunu içermektedir. Bu yolun aktivasyonu hücre büyümesi, gelişimi ve çoğalmasına bağlıdır.
- 2- Fosfodiinositol 3-kinaz (PI3-kinaz) ve Akt aktivasyonunu içermektedir. Bu yolun aktivasyonu hücre metabolizması, büyümesi ve antiapoptotik süreçlere bağlıdır (40).

MAP-kinaz (ERK-1-2) transkripsiyon faktörlerini aktive eder ve DNA sentezini ve IGF-I stimülasyonu ve mitogenezisi düzenlediği bilinmektedir. PI3-kinaz glikoz transportunun stimülasyonu, protein ve glikojen sentezi, apoptozisin inhibisyonu, IGF-I ve insülinin metabolik büyüme ve fonksiyonel etkilerinin taşınması için etkilidir (40).

2.1.6. IGF-I Geni

İnsandaki IGF-I geni, birbirinden ayrılabilen intronlar içermektedir ve ayrıca gen ekspresyonunun oluşumunu sağlayan birbirleriyle bağlantılı eksonlardan oluşmaktadır. IGF-I geni bazı faktörler tarafından düzenlenmektedir. IGF-I geni yaklaşık 80 kb uzunluğunda 6 ekson içermektedir ve bunların dördü birbirine bağlanmış durumdadır. Bu bağlanan yapılar, olgun peptidlerin yapılarını değiştirmemelerine rağmen farklı

haberci peptidlerden oluşmaktadır. 1 ve 2. eksonlar farklı transkripsiyon başlangıç bölgelerinden oluşan öncül eksonlardır ve sinyal oluşturan peptidleri kodlarlar. 3 ve 4. eksonlar ise değişmez ve olgun IGF-I peptidlerini kodlarlar. 5 ve 6. eksonlar birbirine bağlanan kısımlarla kompleks bir yapıya sahiptir. 4. ekson genellikle 6. eksona bağlanır. Ancak bazen IGF-I transkriptinin % 1-10 içeren 5. eksona bağlanır. Ayrıca 5 ve 6. eksonlar farklı E alanlarını kodlar (41).

2.1.7. Serbest IGF-I'in Fonksiyonel Özellikleri

Serbest IGF-I, IGF-I'in dolaşan toplam miktarının % 1'den azını oluşturur ve ilk defa tükürük içeriği çalışmalarından elde edilmiştir. Tükürükte IGF-I pikomolar konsantrasyonlarda bulunmaktadır. IGFBP'lerden yoksundur ve normal pubertal değişimler göstermektedir. Başka serbest IGF-I eldesi, üriner IGF-I salınımındaki çalışmalarda görülmüştür (29).

2.2. İNSÜLİN-LİKE GROWTH FAKTÖR BİNDİNG PROTEİN-3 (IGFBP-3)

IGF-I dolaşımında ve dokularda kendilerine ait bağlayıcı plazma proteinlerine sıkıca bağlanır. Bu durum IGF-I'in dolaşımında yarı ömrünü uzatır. Çeşitli dokularda, dağılımları farklı olan altı farklı IGF bağlayıcı protein saptanmıştır. Bunların hepsi plazmada var olup IGF-bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3) çok yaygın ve dolaşan bağlayıcı proteindir ve dolaşımdaki bağlanmanın % 95'inden sorumludur. IGF'ler ve IGFBP'ler dolaşımında üçlü yada ikili kompleksler halinde bulunur. İkili kompleks IGF ve IGFBP den oluşur. IGFBP-3, IGF'ler ve asit labil subunit de (ALS) denilen bir glikoprotein ile de üçlü kompleks oluşur (42). IGFBP-3 geni, 7. kromozom üzerine yerleşmiş, 8,9 kb uzunluğunda 5 ekson içeren, 264 aminoasitten oluşan ve 28,7 kDa molekül ağırlığına sahip kuvvetli bir glikolizdir (42).

ALS lösinden zengin proteindir. Aminoasit içeriğinin % 25'i lösindir. Molekül ağırlığı 63,3 kDa olan 578 aminoasit içeren 85 kDa ağırlığında glikoproteinlerdir. ALS, IGFBP-3'ün karboksiterminal alanlarını bağlar (42). Bu üçlü kompleks yalnız dolaşımında bulunur ve kapiller membranı geçemez. Bu kompleks IGF ve IGFBP'lerin yarılanma süresini uzatır. Normalde IGFBP'lerin yarılanma süresi 30-90 dakika, IGF-I'in ise 10 dakikadır. 150 kDa ağırlığındaki bu üçlü kompleksin yarılanma süresi ise yaklaşık 12

saattir. GH salınımını pulsatif olması nedeni ile bu kompleks sayesinde dolaşıma sürekli IGF salınması sağlanır. Karaciğer IGFBP-3 ve ALS içinde esas kaynaktır. IGFBP-3 karaciğer endotel hücrelerinde ve Kupffer hücrelerinde, ALS ve IGF'ler hepatositlerde üretilir. Üretimin hızı GH tarafından düzenlenir (43).

IGFBP'ler IGFBP-proteazlar tarafından parçalanır. IGFBP'lerin dolaşımında proteolizi IGF'leri dolaşıma serbest olarak verir ve IGF ekstrasvasküler alana geçer. Ekstrasvasküler alanda da IGF'ler çeşitli IGFBP'lere bağlanır. Doku düzeyinde çeşitli proteazlar ile parçalanarak reseptörleriyle bağlanırlar. Bu enzimler hem normal hem de maling dokularda gösterilmiştir (24).

IGFBP-3 proteolitik etkisinin azalması, gebelikte serumda bulunan IGF-I'in üçlü kompleks yapısındaki bağlayıcı proteinin afinitesinin azalmasına neden olur. IGFBP-3 serin yada metal bağlı enzimlerdir ve proteoliz, IGFBP-3'ün yapısında IGF-I özelliğini arttırıcı özel bir mekanizma olduğu bilinmektedir. IGFBP-3 proteolizin düşük seviyeleri sağlıklı yetişkin kişilerde ve fetal serum seviyesinde yada sadece puberte döneminde proteolitik aktivitenin değişmediği görülen normal çocuklarda keşfedildi. Tip-I diyabetes teşhisinde insülin tedavisinde IGFBP-3 proteaz aktivitesinin arttığı görülmektedir. IGFBP-3 proteaz teşhisinde, IGF-I afinitesini arttırmasına neden olan IGFBP-3'ün yapı ve uzunluğundaki değişiklikler araştırılan bölgeyi etkiler ve IGF sisteminin aktivasyonuna ve fizyolojik fonksiyonların tamamına katılır (42).

IGF bağlayıcı proteinler, IGF'lerin yarılanma sürelerini uzatır, hipoglisemik etkilerini önlerler. IGF'lerin intravasküler bölgeden ekstrasvasküler bölgeye geçişini düzenler, serbest IGF'lerin biyoyararlılığını sınırlar. Ayrıca doğrudan kendi reseptörlerine bağlanarak hücreler üzerindeki etkilerini gösterirler (42).

IGFBP-3, IGF-I'e bağımlı yada bağımsız olabilen çok yönlü ve çok kompleks bir yapıya sahiptir. IGF-I'e bağlı fonksiyonda IGFBP-3 IGF-I'in etkilerini aktive yada inhibe edebilir. IGFBP-3'ün IGF-I üzerine zıt etkisi bağlayıcı proteinin moleküler yapıları tarafından gösterilmektedir. IGFBP-3 sadece IGF-I'in mitojenik aktivitesini düzeltmekle kalmaz aynı zamanda antiapoptotik etkilerini de inhibe eder. IGFBP-3 ise apoptozisi uyararak IGF-I'in mitojenik etkisini inhibe eden antiproliferatif etkiye sahip bir proteindir. IGFBP-3 hücre yüzey reseptörlerinden intraselüler sinyalin başlamasıyla

yada direkt olarak nükleer fonksiyonla IGF'den bağımsız inhibitör olarak etki ettiği bilinmektedir. Serbest IGF düzeyini, IGF üretim hızı, klirensi ve IGFBP'lere bağlanma hızı belirler. IGFBP-3'ün etkileri yalnız IGF'leri bağlamak değildir. Dokularda kendilerine ait reseptörleride vardır. Bazı hücre tiplerinde transkripsiyonel düzenlemede IGFBP-3'ün direkt rolü, nükleusta yerleşimine bağlıdır (44).

IGFBP-3 gen transkripsiyonu kompleks bir yapıya sahiptir ve hormonlar (östrojen, glikokortikoidler, paratiroid hormon, follikül stimüle edici hormon, büyüme hormonu, tiroid hormonu, insülin, D vitamini ve kortizol gibi), sitokinler (IL-I, tümör nekrosis faktör- α = TNF- α), büyüme faktörleri tarafından düzenlenmektedir (32). Serum IGFBP-3 düzeyi, seks, pubertal durum ve yaşla değişiklik gösterir. Serum konsantrasyonları doğumdan sonra puberteye kadar artar, pubertede tepe noktasına ulaşır ve sonraki dönemde giderek düşer. IGFBP-3 aynı zamanda nutrisyonel durumdan da etkilenir (45).

GH eksikliği ve GH direnci durumlarında IGF-I üretimi azalırken GH fazlalığında artar (24). IGFBP-1 ve IGFBP-2'nin gün içinde ve metabolik durumla düzeyleri değişir. IGFBP-1 sentezi GH'dan bağımsızdır, insülin tarafından sentezi düzenlenir. IGFBP-4-6 düzeylerinde çeşitli durumlarda değişikliklerin yanı sıra yaşa bağlı değişkenlikler de olduğu bilinmektedir. IGFBP-3 serumda en çok bulunan bağlayıcı proteindir. 2000-5000 ng/ml düzeyindedir (46).

2.3. SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ

2.3.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

IGF-I sadece somatik büyüme değil aynı zamanda kalbin gelişiminde ve fonksiyonunun düzenlenmesinde önemlidir (47). Kalp yapılarının gelişiminde, kasılma fonksiyonunda, kalp atımı ve ejeksiyon fraksiyonu üzerinde IGF-I'in olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. IGF-I kardiyak miyositlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. IGF-I miyokardiyal hasardan sonra miyokardiyal onarımının artmasını sağlayabilir. Ayrıca IGF-I; kalpte, intraselüler sinyaller, mitokondriyal fonksiyonlar, hücre yaşamı ve kalsiyum sinyalinin düzenlenmesini sağladığı gibi kalpteki çeşitli genlerin ekspresyonunu da düzenlediği bilinmektedir. Otokrin IGF-I üretimi kas

büyüme ve gelişiminde önemlidir (48). IGF-I kardiyak DNA ve protein sentezini artırır ve protein yıkımını azaltır. Erken neonatal kardiyomiyosit üreme ve olgunlaşmasını artırır. IGF-I hormonu ve IGF-IR yetişkin ve fetal miyokardiyumda gösterilmektedir. IGF-I eksikliği kardiyak atrofi ve kardiyak fonksiyon bozukluklarına neden olmaktadır. IGF-I miyosit kontraktilesindeki aktivasyona paralel olarak intraselüler Ca^{+2} konsantrasyonunu artırır. Ayrıca IGF-I'in neonatal sıçan ventriküler miyositte kardiyak K^{+} kanallarının ekspresyonunu düzenlediği bilinmektedir. Kalmodulin bağımlı kinazlar ve tirozin kinazlar IGF-I'in kardiyak K^{+} kanal ekspresyonunu artırır (25). IGF-I miyokardiyal hipertrofiyi artırır, kardiyak kontraktilesini artırır ve iskemik, hemodinamik toksik kardiyak hasarında miyosit nekrozis ve apoptozisi azaltır. Yüksek IGF-I seviyesi kalp yetersizliği riskini azaltmaktadır (48).

IGF-I'in artışı, yaşamsal yolların artışı ve apoptotik etkilerin inhibisyonuyla miyosit gelişiminde etkili olabileceği gösterilmiştir. Yaşla birlikte IGF-I seviyelerinin azalması kalp yetmezliği dahil yaşlılarda kalp hastalıklarının artmasına neden olmaktadır. Böylece yüksek serum IGF-I seviyeleri kalp yetmezliğini önlemesine rağmen bazı kanser türlerinin risk faktörlerini artırabileceği düşünülmektedir (48).

Miyokard hücrelerinde GH ve IGF-I reseptörleri eksprese edilebilmektedir. Bu nedenle GH, kalp üzerine hem doğrudan hem de lokal yada sistemik IGF-I indüksiyonu ile etki göstermektedir. Ancak IGF-I etkisini endokrin, parakrin ve otokrin mekanizmalarla yapabilmektedir (49). IGF-I, K^{+} kanallarını aktive ederek, vasküler endoteliumdan nitrik oksit ekspresyonunu başlatmaktadır. Ayrıca hücre içi kalsiyum düzeyini azaltmaktadır. Miyokardiyal iskeminin farklı modellerinde IGF-I, infarktüs boyutunu azaltarak koroner arteriyollerin dilatasyonuna neden olmuştur (50-51).

Karaciğer IGF-I geni olmayan farelerde endotel bozukluğu ile beraber artmış sistolik kan basıncı tespit edilmiştir. Bu farelerde asetilkoline karşı bozulmuş damar gevşemesi ve aortada artmış endotelin-1 mRNA seviyesi tespit edilmiştir (52). Bir başka deyişle, IGF-I eksikliği metabolik sendromun unsurlarından olan hipertansiyona da zemin hazırlamaktadır (53). Otokrin ve parakrin fonksiyonlara sahip bir peptid olan IGF-IR kardiyak miyositlerden eksprese edilir ve IGF-I oluşan sıçan kardiyomiyositlerin hipertrofisine neden olduğu ve kardiyomiyositin apoptozisini

geciktirdiği bilinmektedir. IGF-I intraselüler kalsiyum içeriğini arttıran ve kardiyomiyositlerde miyofibrillerin kalsiyum duyarlılığını arttıran miyokardiyal kasılmada direkt bir etkiye sahiptir (47). Bunun tersine iskemi ve hipertrofi kardiyomiyopatilerde miyokardiyumda IGF-I'lerin etkisi artmaktadır (40).

IGF-I kalpte koruyucu bir etkiye sahiptir. IGF-IR etkisinin azalması iskemi gibi miyokardiyal stres sırasında miyokardiyal hasarı arttırabilir ve böylece diyabetik kardiyomiyopatinin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (40). IGF-I seviyesinin azalması kalp yetersizliği riskini arttırmaktadır. IGF-I dejenerasyon ve hücre yıkımında miyokardiyal hücreleri korumaktadır. Kardiyak hastalıkların önlenmesi ve tedavi edilmesinde önemli görevlere sahiptir (54).

Hipertansiyon ve IGF-I arasındaki ilişki IGFBP-3 seviyesinin düzenlenmesinden sonra kuvvetlenmektedir. Ancak bu vücut kitle indeksi (BMI) düzenlenmesiyle ilişkili değildir. Aynı zamanda IGF-I artması hem diyastolik kan basıncını hem de iki saatlik glikoz seviyelerini azaltır (55). IGF-I azalması vasküler sistemin etkinliğini azaltır ve vazokonstriksiyonu, hipertansiyonu arttırmaktadır. IGF-I'in vazodilatatör etkilerinin bir bölümü endotelial ve vasküler düz kas hücrelerinde nitrik oksit (NO) sentezinin stimülasyonu ile sağlanmaktadır (55).

2.3.2. Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

IGF-I, beyin dahil vücutta birçok dokuda üretilmektedir. IGF-I nöronal işlevlerde ve olgunlaşmada çeşitli etkilere sahiptir. Yapılan çalışmalarda IGF-I sinir sisteminin gelişiminde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. IGF-I kan beyin bariyerini geçer (56). IGF-I, nöron sayılarının artmasını sağlayarak beyin yapısının gelişiminde önemli rol alır. IGF-I ve reseptörünün gen yapısının bozulması, hem hayvanlarda hem de insanlarda beyin büyüme ve gelişiminin gecikmesine neden olmuştur (57). IGF-I nörotransmitter üretimi ve elektriksel aktivite dahil nöronal olgunlaşmanın birçok yönünü etkilemektedir. Beyin gelişiminde IGF-I, nöronal olgunlaşma, gelişme ve üremede önemli bir rol oynamaktadır (58). IGF-I oligodentritik hücrelerin farklılaşması ve üremesinin uyarılmasıyla merkezi sinir sisteminin miyelinizasyonunda önemli bir yere sahiptir. Spesifik hücre tiplerinde nöronların farklılaşmasını sağlar. Nörotransmitterlerin, transmitter reseptörlerinin ve proteinlerinin seviyelerinin

artmasını sağlar. Nöronlarda apoptozisi inhibe eder ve dentritik büyüme ve gelişimini stimüle eder. IGF-I geninin bozulması hipokampusta ve striatumda nöronal kaybı içeren fonksiyonların azalmasına neden olur (58).

Yetişkin beyinde nörogenezis yaş, kronik stres, depresyon ve beyin hasarı gibi birçok faktör tarafından düzenlenmektedir. Yaşın artması hipokampal nörogenezisin azalmasını sağladığı gibi dolaşımdaki IGF-I seviyelerinin de azalmasına neden olduğu bildirilmektedir. Aynı şekilde stres ve depresyon, serotoninde azalma veya dolaşımdaki glikokortikoidlerin artmasıyla nörogenezisi inhibe eder. Bu değişikliklerin tümü nöronal hücrelerde IGF-I üretiminin azalmasına (down regülasyon) neden olmaktadır. Stres IGF-I'in azalmasıyla indirekt olarak nörogenezi inhibe etmektedir. Beyin hasarı nörogenezi stimüle eder ve beyinde IGF-I'in artması (up regülasyonu) ile ilişkilidir. Böylece farklı şartlar altında yetişkin beyinde IGF-I ve nörogenezis arasında sıkı bir bağlantı vardır. Gelişen sinir sisteminde IGF-I'in etkili olduğu ve hücre üremesi, farklılaşması ve yaşamı dahil beyin gelişiminin çoğu durumlarında etkili olabileceği görülmektedir (58).

Merkezi sinir sisteminde plastisite major hücre tipleri, nöronlar, astrositler ve oligodentrositler arasında fonksiyonel karşılıklı etkileşimindeki değişimleri göstermektedir. IGF-I çeşitli yollarla bu hücre tiplerini etkilemektedir (56). Beyinde IGF-I fonksiyonunun rolü nörotransmitterlerin, glukoz metabolizmasının, serebral kan akışının, gap junctional bileşimlerin, dentritik uzantıların, egzersiz, çevre faktörleri, depresyon, öğrenme, bellek ve yaşlanma gibi faktörlere bağlı olarak incelenmektedir. IGF-I beyinde nöronal hücre tiplerinde oldukça yaygındır. Bunun yanında nöronlarda, beyindeki glia hücrelerinde, serebral kortekste ve striatumda bulunduğu bilinmektedir. Merkezi sinir sisteminde eksprese edilen IGF-I, fetal büyüme sırasında yükselir ve ilk iki postnatal haftada pik noktaya ulaşır. IGF-I progenitör hücre üremesini ve yeni nöronlar, oligodentritler ve hipokampusun dentat girusundaki kan seviyelerini arttırmaktadır. IGF-I'in kandan beyne taşınması farklı yollarla olmaktadır (59).

Kan beyin bariyerinden, epitelyum hücrelerine doğru beyin parankiması içine diffüze olabilir. Ancak subaraknoid villi içine taşınır ve direkt yada beyin lenfatik sistem yoluyla kana verilir. IGF-I postnatal gelişim sırasında hipokampal dentat girusta nörogenezis ve sinaptogenezisi arttırmaktadır. Böylece IGF-I nöron sayılarında,

büyüme ve gelişiminde artış sağlamaktadır. Beyinde IGF-IR yetişkin sıçan hipokampusun dentat girusunda, olfaktör bulbusta, hipotalamik bölgelerde, koroid pleksusun ependimal ve epitelyal hücrelerinde konsantre edilmektedir. IGFBP-3 reseptörlere bağlı IGF-I'in etkileşimini düzenlemektedir. IGFBP-2,4,5 beyinde predominant bağlayıcı proteinlerdir. IGFBP-3 ise beyinde daha düşük konsantrasyonlarda bulunduğu bilinmektedir (60). Kan beyin bariyeri beyin damarlarının endotelyumuna bağlı sıkı bağlantı bölgelerinde oluşur ve aynı şekilde ventriküler organ olan koroid pleksusun epitelyumuna bağlı olup normal fenestrelili damarlar içermektedir. Koroid pleksus beyinde IGF-I geçişinin major bir yoludur. Böylece koroid pleksusta IGF-IR, reseptörün dominant negatif formunun viral dağılımıyla inhibe edilir (61).

2.3.3. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

IGF-I salgılanmasını uyarıcı etmenlerden birisi büyüme hormonudur. IGF-I postnatal büyümeden sorumludur ve sentezi büyüme hormonu tarafından uyarılır. GH hipofiz tarafından üretilen bir hormondur. Özellikle çocuklarda ve gençlerde büyüme ve gelişme için çok önemlidir. IGF-I salgılanmasının büyüme hormonu tarafından uyarılması, büyümeyi teşvik edici etkinlik olarak bilinir. Plazma IGF-I düzeyi, normalde pubertede yüksektir, daha sonra azalır, büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda sürekli olarak düşük kalır ancak büyüme hormonu enjeksiyonu ile yükselir. 60 yaşın üzerindeki kişilerde gençlere göre çok düşüktür (62).

Hipofiz bezi olmayan primitif organizmalarda, insüline ve IGF-I'e yapısal benzerliği olan ligandlar beynin olfaktör bölgesinde sentez edilir ve yiyecek alımıyla salgılanır. Bunun sonucunda yiyecek alımıyla karbonhidrat metabolizması ve büyüme direkt olarak birbirine bağlanmıştır ve tek bir reseptör bu cevaplara aracılık eder. Vertebralılarda, IGF-I sekresyonu primer olarak yiyecek alımıyla düzenlenir, ancak bunun yanında salgılanan GH da etki gösterir. GH büyümeyi, IGF-I konsantrasyonlarını düzenleyerek kontrol eder. Benzer şekilde, tip-1 diyabette insülin eksikliği sonucu karaciğerde IGF-I sentezi bozulur ve GH sekresyonuna IGF-I'in yaptığı baskılama ortadan kalktığı için insülinin etkisi de bozulur. Birçok hücre tiplerinde hormon sentezi IGF-I tarafından düzenlenmektedir. IGF-I ile adrenal fasciculata hücrelerinin tedavisi, adenokortikotropik hormon (ACTH) reseptör sayısını ve ACTH'nin salgılanmasından

sorumlu olan steroid hormonların sekresyonunu arttırır. Aynı zamanda IGF-I leyding hücreleri ve tiroid follikül hücrelerinde hormon sekresyonunu stimüle eder (31). GH, IGF-I sekresyonunu ve IGF-I bağlayan proteinin üretimini arttırır. Kasta GH'un anabolik etkilerine aracılık eder. Endojen östrodiol ve GH hedef dokularda IGF-I ekspresyonunu stimüle eder. Düşük doz östrojen, IGF-I'ı arttırırken, yüksek doz östrojen IGF-I'ı azaltır (31).

2.3.4. IGF-I'in Over Üzerine Etkileri

IGF-I, overyal teka ve granüloza hücrelerindeki olayları stimüle etmektedir. İnsan over hücrelerinde, follikül stimüle edici hormon (FSH) ile birlikte IGF-I, steroidogenezi arttırmaktadır. Lüteinleştirici hormon (LH) reseptörleri ortaya çıktıktan sonra, IGF-I, LH uyarımlı progesteron sentezini arttırır ve granüloza-lüteal hücrelerin proliferasyonunu stimüle eder. IGF-I hem östradiol, hem de progesteronun sentezine etkilidir (63). IGF-I'in follikül gelişimi ve salgı bezleri tarafından steroid yapıda hormon oluşturulmasını da içeren over fizyolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Dolaşımdaki IGF-I seviyesinin artması, polikistik over sendromunun oluşmasına ve follikül gelişimi bozukluklarına neden olmuştur. Yapılan bir çalışmada, polikistik over sendromu bulunan kadınların overlerinden alınan follikül sıvısının yüksek konsantrasyonlarda IGF-I içerdiği bulunmuştur. IGF-I, folliküler gelişim ile embriyonun implantasyonu için gerekli olan uyarıcı faktördür (64).

Kadınlarda, menstruel siklus döneminde, IGF-I konsantrasyonunun daha yüksek olduğu ve IGFBP-3 proteolitik aktivitesinin değişmediği gösterilmiştir. Hamilelikte, menstrüel siklusun luteal fazında, postmenopozal kadınlarda progesteron tedavisi sırasında progesteron artışı ile eş zamanlı olarak IGF-I artışı gözlenir (42).

Serum IGF-I normal gebelik döneminde artmaktadır. Dolaşımdaki IGFBP-3 ve ALS seviyeleri, doğumda artmaktadır. Düşük IGF-I seviyeleri, diyabetik gebelerde, preeklamsi yada intrauterin büyümesi geciken kadınların serumlarında görülmüştür. Düşük IGF-I serum seviyeleri fetal gelişim ve metabolizma üzerinde plasental anormalliklerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Serum IGF-I ve IGFBP-3 sağlıklı yetişkin kadınlarda menopoz döneminde yaşın artmasıyla azalmaktadır. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda, IGF-I seviyesi daha düşüktür (42).

2.3.5. IGF-I'in Testis Üzerine Etkileri

IGF-I, testis hücrelerinde üretilmektedir. Testis hücreleri tarafından IGF-I salınımı, leyding ve sertoli hücreleri üzerinde spesifik IGF-IR'lerinin bulunmasıyla sağlandığı bilinmektedir. Sertoli hücrelerinde ve spermatozoidlerde, IGF-I için özel bağlanma bölgeleri bulunmaktadır. IGF-I, sertoli hücrelerinde, seminifer tübüllerde DNA sentezini ve glukoz transportunu ve leyding hücrelerinde ise testosteron üretimini sağladığı bilinmektedir. Ayrıca germ hücrelerinin gelişimi ve üremesinde oldukça önemlidir. Testosteron IGF-I ile birlikte kas büyümesi üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Testosteron sebebiyle artan kas büyümesi GH'undan bağımsız olarak dolaşımdaki IGF-I konsantrasyonunun artmasına neden olmuştur (65).

2.3.6. Boşaltım Sistemi Üzerine Etkileri

IGF ve IGFBP'ler diğer dokularda etkili olduğu gibi böbrekte de etkilidir. GH ve IGF-I normal böbrek büyümesi, gelişimi, yapısı ve fonksiyonunda, böbrek hastalıkları patolojisinde önemli etkilere sahiptir (66). IGF-I renal glomerulusta, IGF-I'in parakrin etkilerini gösteren glomerüler endotelyal, epitelyal ve mezenşimal hücreleri tarafından sentez edilmektedir (67). Renal IGF-I sentezinin yapıldığı Henle kulpunun çıkan kalın kısmında, büyüme hormonu reseptörlerinin (GHR) GH'unun renal IGF-I sentezi üzerinde direkt etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (68). Henle kulpunun çıkan kalın kısmı hem GHR hem de IGF-IR içermektedir. IGF-I glomerulus, distal tübül, henle kulpunun kalın kısmı ve peritübüler kapillerde lokalize edilmektedir (42). Deney hayvanlarında IGF-I oluşumunda, selüler hipertrofi ve hiperplazi sırasında renal büyüme artar ve renal kan akışında, glomerüler filtrasyonda artışa ve renal vasküler direncin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (66). Erişkin böbreğinde IGFBP-3, renal kapiller sistemin endotelyal hücrelerinde bulunmaktadır. IGFBP'ler, böbrekte ve hedef dokulara IGF-I'in dağılmasında önemli etkilere sahiptir. Ayrıca, IGFBP'ler IGF-I'le nefron segmentlerin oluşumunda düzenleyici etkilere sahiptir (69). Bunun yanında IGFBP-3, IGF-I'den bağımsız olarak böbrek tübül hücrelerinde DNA sentezini inhibe ettiği bilinmektedir (70).

IGF-I nefrotik sendromda tubulus sıvısına süzülmemektedir ve burada IGF-I tubulus hücrelerinden kollajen sekresyonuna sebep olur. İnterstisyel ekstraselüler matriks toplanması ve skar formasyonu oluşur. Böylelikle nefrotik sendromda glomerular ultrafiltrattaki IGF-I, kronik nefrotik glomerular hastalıklardaki progresif böbrek yetersizliğini kolaylaştıran tubulointerstisyel fibroza yol açabilmektedir (69).

Böbrek hastalıklarında GH ve IGF-I'in rolü ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır. Diyabetli sıçanlarda, renal hipertrofi başlamadan önce diyabetin ilk birkaç gününde renal IGF-I içeriği artmaktadır. Böbrekte IGF-I artışı gen ekspresyonunda farklılaşmanın olmayışından kaynaklanmaktadır. IGF-I, obez olmayan tip I diyabetik farelerden izole edilen mezenşiyal hücreler tarafından sentezlendiği bilinmektedir (71).

Kronik böbrek yetersizliğinde (KBY) IGF-I reseptöründe tirozin kinaz otofosforilasyonu ve IGF-I tirozin kinaz aktivitesi azalmıştır (62). IGFBP'lerin kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda büyüme inhibitörü olarak rolleri önemlidir. KBY de IGFBP-3 seviyelerinin arttığı görülmüştür. IGFBP artmasına bağlı serbest IGF'lerin azalması durumunda derhal karaciğerde IGFBP üretimi durdurulması gerektiği düşünülmektedir. Ancak KBY de IGF-I, IGFBP-3 ve ALS kompleksinin azalmış proteaz aktivitesi nedeni ile parçalanamaması, üretim hızının azaltılmasına rağmen dolaşımdaki IGFBP-3 düzeyinin artması ile sonuçlanmaktadır (46).

2.3.7. IGF-I ve Kemik Gelişimi

IGF-I normal fetal ve postnatal gelişimde görülen anabolik büyüme faktörüdür ve iskelet metabolizmasında önemli bir regülatör olarak kabul edilmektedir. IGF-I kontrosit artışı ve olgunlaşması, kemiklerin güçlenmesini sağlayarak iskelet gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (72). IGF'ler hem kemik yüzeyinde hem de dolaşımda bulunan peptid yapısında glikoproteinlerdir. Çoğu memelilerin serumlarında yüksek ve düşük molekül ağırlıklı IGFBP'lere bağlanan IGF-I ve IGF-II'nin önemli konsantrasyonlarını içermektedir (73). Kemik yapısında, çeşitli büyüme faktörleri, bağlayıcı proteinler ve bazı proteazlar bulunmaktadır. Ayrıca IGF-IR, hem osteoblast hem de osteoklastlarda bulunmaktadır. IGF-I hem osteoblastlarda hem de osteoklastların farklı fonksiyonların düzenlenmesinde endokrin, parakrin, otokrin yollarla çeşitli etkilere sahiptir. IGF-I, kemiklerde depo edilir ve kemik oluşumu

sırasında serbestlenir. Bazı dokularda, sitokinler, büyüme faktörleri bulunmasına rağmen özellikle osteoblastlarda IGF-I önemli bir farklılaşma faktörüdür. IGF-I kemik formasyonunun düzenleyicisi olarak görev yapar. Osteoblastlar, IGF-I ve insülin reseptörü içerir ve kemik hücrelerine aminoasit alımını ve kollojen sentezini uyarır (73). IGF-I, osteoblastların üremesi ve apoptozisinde de önemli etkilere sahiptir. IGF-I eksikliğinde kemik mineral yoğunluğunun normale göre daha düşük olduğu bulunmuştur (72). GH etkisiyle karaciğer ve dokulardaki somatomedinler kıkırdak ve kemik dokularının büyümesi için gerekli olan kondroitin, sülfat ve kollojen oluşumunu ve depo edilmesini sağlar. Büyüme hormonunun etkisiyle kıkırdaktaki kök hücreler IGF-I'e yanıt verebilen hücrelere dönüşür, daha sonra yerel IGF-I ve dolaşımdaki IGF-I uzun kemik uçlarının kıkırdaklaşmasını kıkırdak dokunun gelişimini ve uzamasını sağlar. Bunu kıkırdağın kemiğe dönüşümü izler. Periost ve trabeküllerde osteoblastların etkinliğini arttırarak yeni trabeküllerin oluşmasını kemiğin kalınlaşmasını sağlar (72).

2.3.8. IGF-I ve Kas Gelişimi

IGF-I iskelet kası gelişimi, büyümesi ve homeostasisin düzenlenmesinde önemlidir. IGF-I embriyonik ve postnatal gelişim sırasında büyümeyi ve metabolizmayı kontrol eder, yetişkinlerde ise IGF-I iskelet kası anabolik yollarını kontrol eder ve kas yenilenmesi, düzenlenmesi sırasında merkezi bir rol oynar (74). Kaslarda IGF-I ve insülin reseptörü olmayan farelerde, ciddi insülin rezistansı ve diyabet geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca IGF-I'in GH ve insülin arasındaki normal karbonhidrat ve lipid metabolizması dengesini sağlamada görev aldığı bildirilmiştir (53).

2.3.9. Kanda IGF-I

Bütün IGF ve IGFBP'ler kanda bulunmaktadır. Ancak serum ve plazma IGF seviyelerinin ölçümleri bağlayıcı proteinden ayrılmasıyla sağlanmaktadır. Ayrılmadığı zaman kanda ölçülen IGF-I dolaşımdaki total IGF-I'in yaklaşık % 1'ini içeren serbest IGF olduğu bilinmektedir. IGF-I sitotoksik T hücre fonksiyonlarını etkilemektedir. IGF-IR bağlanan IGF-I, bazofil hücrelerinden histamin salgılanmasında önemli etkileri olduğu bilinmektedir. IGF-I purkinje hücrelerinden α -amino butirik asitin serbestlenmesiyle stimüle edilen glutamatu inhibe eder. IGF-I, T lenfositlerde, bronşiyal

epitelyal hücrelerde, endotel hücrelerde ve retinal pigment epitelyal hücrelerde kemotaksi oranını arttırır (31).

2.3.10. Çocukta IGF-I

İntrauterin büyüme, plesantal fonksiyona, aminoasitlerin ve substratların sağlanmasına bağlıdır. Fetal IGF-I, fetal büyümenin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Fetal gelişimin yeterliliği için endokrin ortam da önemlidir. Tiroid hormonları, kortikosteroidler, büyüme hormonu, prolaktin postnatal büyümede etkilidirler. İnsülin, IGF-I ve IGF-II'nin fetal büyümenin ve kilo alımının düzenlenmesinde rolü olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. IGF-I, gelişimin erken dönemlerinden itibaren fetusun neredeyse tüm organları tarafından üretilir ve hücre bölünmesi ile farklılaşmasının güçlü uyarıcısıdır. Gebeliğin 18-40. haftalarında fetusun normal büyümesi sırasında fetal serum IGF-I seviyesi artmakta ancak bu IGF-I seviyesinin anneninkinden 4-5 kat daha düşük olmaktadır (75).

IGF-I doğumdan altı aya kadar azalır. Sonraki geç infantil dönemde artar (76). Infantil dönemde IGF-I'de değişme görülmemektedir. Infantillerde yapılan çalışmalarda erkeklerde kızlara göre IGF-I seviyesinin yüksek olduğu görülmüştür. 6-10 aylık dönemlerde çocukluk evresine giren, büyüme gösteren infantlarda IGF-I seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Daha düşük doğum ağırlığına sahip infantlarda, yüksek postnatal büyüme hızı yüksek IGF-I ve IGFBP-3 seviyeleri ile ilişkilidir (42).

IGF-I konsantrasyonu çocuklukta ilerleyen dönemlerde yavaş yavaş artmaktadır. Prepubertal kızlarda IGF-I, kas kitlesi, oksijen artışı ve kemik mineral yoğunluğu ile ilişkilidir. Plazma IGF-I seviyesi kızlarda 14,5 erkeklerde 15,5 yaşlarında, puberta döneminde aşırı artış göstermektedir. Bu cinsiyetler arasındaki farklılık kızlar ve erkekler arasındaki büyüme farklılıklarıyla ilişkilidir. IGF-I ve IGFBP-3 seviyeleri pubertal olgunlaşmanın artmasıyla artar (53). Ergenlik döneminde büyümenin hızlanması kısmen androjenlerin protein anabolik etkisine bağlıdır ve gerek kız gerekse erkeklerde, bu dönemde, böbrek üstü androjenlerin salgılanması artar. Ancak bu durum, cinsiyet hormonları ile büyüme hormonu ve IGF-I arasındaki ilişkilere bağlıdır. Cinsiyet hormonları plazma IGF-I'yi arttırır, ancak büyüme hormonunun yetersizliği olan

kişilerde bu artış olmaz. Bu nedenle, büyüme hormonu salgılanmasında artış, IGF-I salgısının artmasına neden olmaktadır ve bütün bunlar büyümeyi sağlamaktadır (42).

Kısa dönem östrojen reseptör blokajı geç puberteye giren erkeklerde GH sekresyonunu azaltır ve bu durum IGF-I seviyesinin azalmasına neden olmaktadır. IGF-I seviyeleri prepubertal erkek çocuklarda ve sağlıklı yetişkin erkeklerde testosteron tedavisiyle artmaktadır. Erken gelişmiş puberteye giren çocuklarda büyümenin artması, kemik gelişiminin ilerlemesi, ikincil seksüel karakterlerin erken gelişimi, uzun boyluluk gibi özellikler görülmektedir. IGF-I ve IGFBP-3 serum seviyeleri erken dönemde puberteye giren kız ve erkeklerde artmaktadır (42). Prematüre adrenarj dönemindeki kızlarda total ve serbest IGF-I seviyeleri artmaktadır. IGF-I artışı adrenarjin başlamasına neden olabilir (77).

2.3.11. IGF-I'in Yaş ve Cinsiyet Üzerine Etkisi

Kanda IGF-I ve IGFBP-3 seviyeleri cinsiyet üzerine çok küçük bir değişme gösterirken yaşa bağlı olarak değişiklikler artmaktadır. Serum IGF-I seviyeleri doğumda düşüktür ve puberta sırasında artar. IGF-II serum seviyeleri doğumdan pubertaya kadar olan dönemde artar ancak pubertadan sonra sabittir (59). IGF-I seviyeleri yaşla birlikte düşer. Sağlıklı erkeklerde 18-21 yaşından sonra her 7 yılda % 50 azalır. 30'dan 40 yaşına kadar yaşın artmasıyla linear bir şekilde azalma görülmektedir. Bazı çalışmalarda erkeklerle karşılaştırılan kadınlarda IGF-I seviyeleri düşük bulunurken bazı çalışmalarda özellikle 25-34 yaşlarındaki kadınlarda IGF-I seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bu yüzden IGF-I ve seks steroid seviyeleri arasındaki ilişkide önemli cinsiyet farklılıkları sebebiyle yetişkinlerde serum IGF-I seviyesi üzerinde cinsiyetin etkili olmadığı görülmüştür (78).

2.3.12. Diyet, Beslenme, Fiziksel Aktivite, Egzersiz Üzerine Etkisi

Diyet ve Beslenme: Beslenme ve enerji alımı IGF-I seviyelerinin önemli düzenleyicileridir. IGF-I seviyeleri, kötü ve dengesiz beslenmede azalır. Ancak enerji alımıyla, IGF-I seviyeleri artar. Kalori alımında % 50 azalma yada protein alımında % 30 azalma serum IGF-I ve IGFBP-3 seviyelerinde azalmayla

sonuçlanmaktadır. Beslenmenin sınırlandırılması IGF-I gen transkripsiyonunda yan etkilere sahip olabilir (59).

Serum IGF-I, kırmızı et, hayvansal ve sıvı yağ tüketimiyle pozitif ilişkilidir. Ayrıca karbonhidratlardan elde edilen enerji serum IGF-I üzerinde negatif bir ilişkiye sahipken, yağlardan elde edilen enerji eldesi serum IGF-I’de pozitif bir ilişkiye sahiptir. IGFBP-3 serum seviyeleri doymuş yağ asitlerinden oluşan enerji girişiyle negatif ilişkili ve birbirinden bağımsızdır. Serum IGF-I seviyeleri, vejeteryanlarda % 9 düşük olduğu bulunmuştur. Bununda nedeni vejeteryanlarda enerji protein total yağ alınımının doymuş ve doymamış yağ asitlerinin miktarının düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (42).

Fiziksel Aktivite ve IGF-I: IGF-I ve fiziksel aktivite arasındaki ilişkinin olup olmadığı tartışılmaktadır. Bazı çalışmalarda egzersizin özellikle adolesan dönemdeki kişilerde ve çocuklarda etkili olmadığı ancak yetişkinlerde IGF-I seviyesini arttırdığı gösterilmiştir (59). Yapılan çalışmalarda, gebe sığanlarda gebeliğin 14. ve 20. gününde egzersizle plazma IGF-I, IGFBP-3 ve GH arttığı bulunmuştur (79). IGF-I, intrauterin yaşamda önemli bir büyüme faktörü olarak bilinmektedir. Egzersiz yapan gebe sığanlarda gebeliğin son periyodunda plazma IGF-I seviyelerinin arttığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda, dayanıklılık sporlarından sonra plazma IGF-I seviyesinin arttığı görülmüştür. Böylece egzersiz sırasında özellikle gebeliğin ikinci yarısında IGFBP-3 seviyeleri de artmaktadır. Egzersiz yapan sığanlarda IGF-I ve IGFBP-3 seviyeleri artarken, fetüsün ağırlığında bir azalma olduğu görülmüştür. Bu azalmanın nedeninin egzersiz sırasında fetüste kanın ekstremitelere yönelmesi sebebiyle olabileceği bildirilmektedir. IGF-I ve IGFBP-3’ün pozitif etkileri plasantanın dolaşımdaki kan miktarının azalması sebebiyle baskılanabilir. Bu da fetal büyüme üzerinde yan etkilere sahip olabilir. Bu yüzden gebelik sırasında şiddetli egzersizler önerilmemektedir (10).

IGF-I, kas protein anabolizmasında, protein sentezini ve aminoasit tutulumunu artırarak, transkripsiyon ve translasyon olaylarını hızlandırmaktadır (79). Şiddetli egzersiz ve antrenmanlardaki ağır kuvvet gösterileri hem IGF-I’i arttırabilir hem de kas glukoz transport aktivitesini artırabilir (51). Her durumda yükselmiş IGF-I aktivitesi egzersiz sonrası artmış glikoz düzenlenmesine yardım edebilir. Fiziksel performans çeşidi ve zamanı GH metabolizmasını etkileyebilir. Hareketsiz olarak sürekli oturma

alışkanlığında olan kişiler ve egzersiz yapan kişiler arasındaki metabolik farklılıklar, hormon aktivitelerindeki değişimlere bağlıdır. Son zamanlarda sağlıklı atletlerde yapılan çalışmada üç farklı egzersiz tipinin etkileri araştırılmış ve serum GH, IGF-I, IGFBP-1 ve IGFBP-3 konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. Serum GH tüm egzersiz tiplerinde yükselirken serum IGF-I, IGFBP-1 ve IGFBP-3 düzeylerinde egzersiz tipine göre değişme gösterdiği belirlenmiştir. Egzersizin tipi, şiddeti ve süresiyle birlikte atletlerin antrenman durumu da hesaba alınmalıdır (79). Egzersiz sırasında IGF-I'in potansiyel önemliliği iskelet kas glukoz alınımını ve kardiyovasküler etkileri desteklemektir. Egzersiz sırasında insülin miktarının azalmasına rağmen glikoz iskelet kası tarafından alınır. İnsan kası IGF-I için reseptör içermektedir ve IGF-I insan kasında glikoz transportunu stimüle eder. Egzersiz sırasında insülin bağımsız olarak iskelet kasındaki glikoz transportu IGF-I tarafından sağlanmaktadır. IGFBP-3 proteaz aktivitesinin kısa dönem egzersizde değişmediği görülmektedir (42).

2.3.13. Alkol ve Sigara İle IGF-I'in İlişkisi

Alkol ve IGF-I seviyeleri arasındaki ilişki açık değildir. Alkol tüketiminin farklı seviyeleri IGF-I seviyelerinde zıt etkilere sahip olabilir. Alkolün uzun dönem tüketimi karaciğer fonksiyonlarında bazı hasarlara neden olabilmektedir ve karaciğer fonksiyonlarının kaybolması IGF-I üretiminin azalmasıyla sonuçlanabilir (80). Böylece alkol kullananların düşük IGF-I seviyelerine sahip olduğu görülmüştür. Ancak bazı laboratuvar çalışmalarında ise alkolün IGF-I aktivitesini ve ekspresyonunu arttırdığı görülmüştür. Yapılan bir çalışmada IGF-I ile sigara kullanımı arasında bir ilişki olmadığı bildirilirken (80) bazı çalışmalar ise aralarında pozitif bir ilişkinin olduğu rapor etmektedirler (59, 81).

2.3.14. IGF-I ve Kanser

Dolaşımdaki IGF-I seviyesinin artması, IGFBP-3'ün azalması yada IGF-I/IGFBP-3 oranının artması, göğüs, prostat, akciğer ve kolon kanseri gibi bazı kanser türlerinin gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini bildirmektedirler. Son yapılan epidemiolojik çalışmalarda, nispeten yüksek plazma IGF-I ve düşük IGFBP-3 düzeylerinin, birbirinden bağımsız olarak, erkeklerde prostat kanseri, menopoz öncesi kadınlarda

meme kanseri, erkek ve kadınlarda kolorektal adenom ve muhtemelen akciğer kanseri riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (82).

IGF-I ve IGF-IR normal meme epitelyal hücrelerinde önemli rollere sahip güçlü mitojenlerdir. IGF-I mitojenik ve antiapoptotik fonksiyonlara sahiptir ve epitelyal hücre göçünde potansiyel bir role sahip olan memeli epitel hücrelerinde fokal adezyonda ve aktin yapısının değişiminde önemli bir role sahiptir (83). IGF-IR inhibisyonu tümör hücrelerinin büyümesini geciktirir ve insanlarda kanser hücrelerinin üremesini engellemektedir (84). Yüksek IGF-I seviyeleri ile 55 yaşından önce over kanser gelişimi arasında güçlü bir ilişki ortaya konmuştur. Endometriyum kanserli kadınların serum IGF-I düzeylerinin, kontrol grubuna nazaran daha yüksek olarak bulunduğu belirtilmiştir. Serviks kanseri hücrelerinde IGF-I reseptör sentezinin arttığı rapor edilmiştir (52). Bu kanser tipleri, erken yaşamda vücut kitle indeksi, fiziksel aktivite ve büyüme gibi enerji serbestleştirici faktörlerle ilişkilidir. IGF-I, enerji serbestleştirici bir peptiddir. Bunun yanında hastalık ve risk faktörleri arasında anahtar bir rol oynadığı tahmin edilmektedir (85). IGFBP-3'ün artması yada rekombinant insan IGFBP-3 ile tedavisi sadece kanser hücre büyümesini inhibe etmekle kalmaz aynı zamanda çeşitli alanlarda kanser hücre yıkımına neden olmaktadır (82).

2.4. IGF-I (CA)₁₉ GEN POLİMORFİZMİ

İnsandaki IGF-I geni, birbirinden ayrılabilen intronlar içermektedir ve ayrıca gen ekspresyonunun oluşumunu sağlayan birbirleriyle bağlantılı eksonlardan oluşmaktadır. IGF-I geni bazı faktörler tarafından düzenlenmektedir. IGF-I geni yaklaşık 80 kb uzunluğunda 6 ekson içermektedir (41). IGF-I gen polimorfizmi, sitozin-adenin (CA)₁₉ tekrarlayan kısımdan oluşan promotör bölge yakınlarında tanımlanmaktadır. Bu tekrarlayan alelle Kafkas popülasyonunda, (CA)₁₉ tekrarlayan ortak alel bölgelerine sahip olduğu bulunmuştur. Bu (CA)₁₉ tekrarlayan alellerin uzunlukları, 10-23 arasında değişmektedir ve alel bölgesi diğer çalışmalarda, 192-bp alele denk geldiği görülmüştür IGF-I CA tekrarlayan polimorfizm, IGF-I'nin dolaşımdaki, lokal konsantrasyonunu ve salınımını etkileyebilir. (86). IGF-I polimorfizm, IGF-I geninin transkripsiyonel başlangıç bölgesinin 1 kb yukarısındaki tekrarlayan bir bölgedir. Bu durum ilk kez Rotwein tarafından tanımlanmıştır (87).

2.5. IGFBP-3 -202 A/C GEN POLİMORFİZMİ

IGFBP-3 geni, 7. kromozom üzerine yerleşmiş, 8,9 kb uzunluğunda 5 ekson içeren, 264 aminoasitten oluşmuş ve 28,7 kDa molekül ağırlığına sahip kuvvetli bir glikolizdir (45). Yapılan çalışmalarda, IGFBP3 seviyeleri IGFBP3 geninin promoter bölgesinde -202 A/C bölgesine lokalize olan tek nükleotid polimorfizm, C aleline sahip olan homozigot alellerden, A aleline sahip olan homozigot alellerde daha yüksek bulunmuştur (88). IGFBP-3 geni polimorfizmi, transkripsiyonel başlangıç bölgesine yakın, 202 bp bulunan A/C polimorfizmidir. Bu polimorfizmin sıçanlarda bazal promoter bölgeye yakın bir yerde oluştuğu bilinmektedir. Genleri, insan IGFBP-3 geninde de bulunan GH, östrojen, tiroid hormonları ve glukokortikoidler dahil hormon reseptörleri için bağlayıcı bölgelerce zengindir. Dolaşımdaki IGFBP-3 seviyeleri A alelinin azalmasıyla azalmaktadır. (AA>AC>CC). İn vivo olarak bulunan bu bulgular in vitro olarak ta gösterilmiştir. A aleliyle karşılaştırıldığında C aleli % 50 daha düşük afiniteye sahip olduğu bulunmuştur (89).

2.6. TİROİD HORMONLARI

2.6.1. Tiroit Bezi Yapısı ve Fonksiyonu

Tiroid bezi, boynun ön-alt tarafında, nefes borusu üzerinde yer almaktadır. Sağ ve sol olmak üzere iki kısımdan (lop) ve bunları birleştiren isthmustan oluşmaktadır. Erişkin tiroid bezi ortalama 15-20 gr ağırlığındadır. Salgıladığı hormonlar ile büyüme ve gelişmede temel rol oynamaktadır (1).

Tiroid fibröz bir kapsül ile sarıdır. Bu kapsül bez içine septalar göndererek bezde lobcuk oluşumuna neden olur. Bu lobcuklardan her biri, tiroidin temel yapısı olan folliküllerden oluşur. Her bir follikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur (90). Follikül hücresine tiroisit adı da verilir. Bir tiroid follikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. Bunlar; hem folliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal follikül hücresi ve oksifilik hücreler ve lümenle ilişkide olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafolliküler hücrelerdir (91). Bu hücrelere aynı zamanda A, B ve C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi normal follikül hücresi olup (tiroisit)

tiroid hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur ve tiroid uyarıcı hormonunun (TSH) etkisi altındadır. B hücresi çok miktarda serotonin toplamaktadır, TSH reseptörü içerip tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafoliküler hücre) esas olarak kalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH'nin kontrolünde değildir (92, 93).

2.6.2. Tiroid Bezi Üzerinde Etkili Olan Hormonlar

Tiroid bezinde hormon üretim ve salgılanması beyinde hipotalamustan salgılanan bir tripeptid olan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofizden salgılanan tiroid uyarıcı hormonların (TSH) kontrolü altındadır (94).

Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH), hipotalamusun paraventriküler nükleuslarında bulunan parvosellüler nöronal sistemde yapılır. Aksonlar tarafından median eminesteki primer pleksusa taşınan bu hormon, daha sonra portal ven aracılığıyla anterior hipofize ulaşır. TRH, hipotalamusta proTRH halinde sentezlenir (95). ProTRH, 29000 d molekül ağırlığında olup, glisin-histidin-prolin-glisin aminoasit dizilerinin beş tane kopyasını içerir. Beynin çeşitli bölgelerinde posttranskripsiyonel işlemlerden geçerek, aktif TRH haline gelir. TRH, tirotroplardaki TRH reseptörlerine bağlanarak; TSH geninde transkripsiyon ve translasyon yaparak TSH'nin sentezlenmesini sağlar. Sentezlenen TSH'nin salınması da TRH'nin kontrolü altındadır. TRH'nin yarı ömrü çok kısadır ve hipertiroidili hayvanlarda 3 dakika, hipotiroidili hayvanlarda 6 dakika civarındadır (96).

Tiroid Uyarıcı Hormonların (TSH), glikoprotein yapısında bir hormon olup; anterior hipofizdeki tirotroplarda yapılır ve salgılanır. 28000-30000 d arasında değişen molekül ağırlığına sahiptir. 92 aminoasitten oluşan α ve 118 aminoasitten oluşan β olmak üzere; iki polipeptit zincirinin non-kovalent bağlarla birleşmesi ve bu zincire karbonhidrat moleküllerinin katılması ile meydana gelmiştir. TSH'nin yapım ve salınmasına etki eden birçok uyarıcı vardır. Bunlardan TRH, α reseptör etkili katekolaminler ve vasopressin uyarıcı; somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları baskılayıcı etkiye sahiptir (97). TSH'nin salınması belirli bir ritim içindedir. Sağlıklı bir insanda; uykudan birkaç saat önce serum TSH düzeyi yükselmeye başlar, gece maksimum düzeye ulaşır ve sabaha doğru azalarak öğleye doğru minimum düzeye düşer. Buna TSH'nin sirkadiyen ritmi denir. TSH, tiroidin morfolojisini ve fonksiyonunu etkileyen bir

hormondur. Bir yandan tiroisitlerin gelişmesini kontrol ederken; diğer yandan tiroisitlerde tiroid peroksidaz ve tiroglobulin yapımını, tiroglobulin proteolizisini, iyodun tutulmasını ve organifikasyonunu, iyodotirozinlerin yapımını, triiyodotironin (3'-3,5 triiyodotironin; T3), tiroksin (3',5'-3,5 tetraiyodotironin; T4) hormonlarının yapım ve salınmasını kontrol eder. Tüm bu fonksiyonlar; TSH'nin tiroisit membranındaki TSH reseptörüne bağlanması sonucu ortaya çıkar (94, 98).

2.6.3. Tiroid Hormonların Yapımı

İyot: Tiroid hormon üretiminin normal olarak gerçekleşebilmesi için yeterli miktarda iyot alınması gereklidir (3). Tiroid hormonunun normal üretimi için iyodürler şeklinde her yıl yaklaşık 50 miligram veya 1mg/hafta iyot alınması gerekmektedir. Günlük iyot gereksiniminin % 90'ı gıdalardan, % 10'u içme suyundan sağlanır. Plazmada inorganik iyot halinde bulunur ve düzeyi 0.1–0.5 µg/dl arasındadır. Dolaşımdaki iyotun beşte biri seçici olarak tiroid bezi hücreleri tarafından kandan alınarak tiroid hormonlarının sentezi için kullanılır (99, 100).

Tiroid hormonlarının oluşumunda ilk aşama, iyodürlerin ekstrasellüler sıvıdan tiroid bezi hücreleri ve folliküllere taşınmasıdır. Tiroid hücrelerinin bazal membranı, iyodürü hücre içine taşıyan özel bir yeteneğe sahiptir. Buna iyot tutulması denir. Hücrenin apikal kesiminde mikrozomlar içinde, olasılıkla peroksidaz yardımıyla oksitlenir ve burada iyot atomlarına dönüşür. Etkin durumdaki iyot atomları daha sonra buradan hücrenin follikül boşluğuna pasif taşınım ile geçer (101).

Tiroglobulin (Tg): Tiroglobulin tiroid follikül hücrelerinde oluşup, follikül boşluğuna salınan, yapısında 5800 aminoasit ve yaklaşık % 8-10 kadar karbonhidrat bulunan ve tiroid hormonları oluşumunda gerekli olan bir glikoproteindir. Follikül içindeki tiroglobulinin başlıca işlevi tiroid hormonlarının oluşumunu ve depo edilmesini sağlamaktır (16, 93). Endoplazmik retikulum'da üretilir ve tiroglobulin molekülü olarak kolloid lümene salgılanır. Tiroglobulin salınma hızı yaklaşık olarak 100 mg/gün, yarı ömrü 30 saattir. Tiroglobulinler, kullanılacakları zaman endositoz yoluyla kolloid lümeden lizozomlara gelir. Burada enzimatik aktiviteyle, T3 ve T4 ayrılır ve Tg'nin % 90'ı lizozomal enzimler tarafından aminoasitlere parçalanır. Geriye kalan Tg molekülleri, lenfatik sistem aracılığıyla dolaşıma geçer (94, 102).

T3-T4 Yapısı, Sentezi ve Sekresyonu: Tiroid hormonları protein yapısındadır ve birçok dokuların büyüme ve gelişiminde önemli bir role sahiptir (103). Tiroglobulindeki iyodinin % 30-40'ı T4 üzerinde olup; serumda proteinlere bağlı iyodinin % 90'ı T4'e aittir. T4 hormonunun tamamı tiroidde yapılır. Normalde, ötiroid insanlarda yapım ve salınım hızı ortalama 90-100 µg/gün'dür. Serum normal değeri ortalama 7,5 µg/ml olup, yarı ömrü 7 gündür. T4'ün çok az bir kısmı (% 0.03) serumda serbest halde bulunur (94). T3 hormonunun, tiroidden günlük salınma miktarı ortalama 30 µg'dır. Normalde, ötiroid bir insanda serum total T3 düzeyi 110-180 ng/dl olup, % 0,3'ü serbest halde bulunur. T3'ün yarı ömrü bir gündür. Dolaşımdaki T3'ün % 20'si tiroidden salınırken; % 80'i periferik dokularda 5' iyodinaz enzimi aracılığı ile T4'den oluşur (94). Tiroid bezinden salgılanan hormonun % 90'ı T4, % 10'u ise T3'tür. T3'ün aktivitesi yüksek fakat kısa ömürlüdür, T4 ise aktivitesi düşük, uzun etkilidir ve periferde T3'e dönüşerek aktivitesini arttırabilir. Bu dönüşüm TSH'nin etkisi yada TSH reseptörlerine bağlanan diğer proteinlerle gerçekleşir. T3'ün % 80-85'i periferik dokularda özellikle karaciğer ve böbrekte T4'ün ekstratiroidal dönüşümüyle elde edilmektedir (3). Aktif ve inaktif yollarla T4'ün periferik metabolizması T3'ün aktiflenmesi ve tiroid aktivitesinin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Plazmadaki T4'ün iç halkadan bir iyot yitirmesi sonucu ise depo yani rezerve triiyodotironin (rT3) oluşur yani tiroid hormonları karaciğerde deiyodinasyona (tip I-II-III 5-deiyodinaz'lar) uğrayarak rT3'e çevrilirler. Ters triiyodotironin de denilen rT3 etkin değildir, herhangi bir işlevi yoktur ve kanda eser miktarda bulunur (3).

Tiroid hormonları hücre dışında follikül boşluğundaki kolloid içersinde meydana gelir ve yapılarında iyot bulunur. Bu hormonlar tiroid uyarıcı hormonun etkisi altında ve yeterli miktarda iyot bulunduğunda oluşur. Kolloid içerisindeki tiroglobülin molekülüne peptid bağlarıyla bağlı bulunan tirozinin benzen halkasındaki üç numaralı karbon (C) atomuna bir iyot atomunun bağlanmasıyla monoiyodotirozin (MİT); beş numaralı karbon atomuna bir iyot atomunun daha bağlanmasıyla da diiyodotirozin (DİT) oluşur. Bir molekül MİT ve bir molekül DİT birleşmesiyle T3, iki molekül DİT birleşmesiyle T4 oluşur. (104).

Tiroid Hormonlarının Salınması: Aminoasit türevleri olan ve tiroglobulindeki tirozin kalıntılarının iyodinasyonu sonucu oluşan tiroid hormonları, genel metabolik aktivitenin denetiminden sorumludurlar. Tiroid hormonlarının yapımında olduğu gibi, bu

hormonların tiroidden salınmaları da TSH'nin kontrolü altındadır. Tiroid hormonları salınıncaya kadar tiroglobülin içinde kalırlar. Follikül hücrelerinin kolloide bakan yüzündeki mikrovilluslar TSH ile uyarılması sonucu uzar. Uzayan bu çıkıntılar, tiroglobülin içeren kolloid damlacıklarını kuşatır ve daha sonra bu damlacıkları pinositoz yoluyla follikül hücrelerini veziküller halinde alır yani kolloidte depolanmış olan Tg-hormon kompleksi, apikal membrandan hücre içine alınır. Bu veziküller lizozomlarla hemen kaynaşır (105). Lizozomlardaki enzimlerden proteinazlar, tiroglobulin ve iyot içeren aminoasit arasındaki peptit bağıını çözer. Böylece tiroksin, triiyodotironin DİT ve MİT tiroglobülin molekülünden ayrılır ve serbest hale gelir. Tg'lerin büyük kısmı, lizozomlarda parçalanarak peptidlere ve aminoasitlere ayrılır ve tiroglobulin yapımı için substrat oluştururlar. Bir miktar tiroglobulin parçalanmadan dolaşıma geçebilir. T3 ve T4 serbest halde sitozoller içinde bazolateral membrana gelir ve TSH kontrolünde difüzyonla kapillere geçer (94).

2.6.4. Tiroid Hormonlarının ve Metabolitlerinin Taşınması

Tiroid hormon ve metabolitleri, serumda çeşitli proteinlere bağlı olarak taşınırlar. T4'ün % 0.03'ü, T3'ün % 0.3'ü, dokuların hormon gereksinimini karşılamak yada metabolik ürünlere dönebilmek için serbest halde bulunur. Hormon taşıyan serum proteinleri; tiroksin bağlayan globülin (TBG), transtiretin veya tiroksin bağlayan prealbümin (TTR veya TBPA), albümin ve lipoproteinlerdir. Hormonların TTR'ye afinitesi ise TBG'den az, albuminden fazladır (102). TBG, hepatositlerde yapılan ve salınan 54 kDa ağırlığında bir moleküldür. Serum konsantrasyonu 1.5 µg/dl olup; yarı ömrü 5 gündür. T4'ün TBG'ye bağlanma eğilimi T3'e göre on kat fazladır. T4'ün % 70'i, TBG tarafından taşınır. TBG'nin dolaşımdaki konsantrasyonu, TTR'ye göre 20 kat az olmasına karşın; T4'e bağlanma yatkınlığı TTR'ye göre 100 kat fazladır. TBG konsantrasyonundaki değişiklikler, total T4 düzeyini etkiler (16). TTR, büyük bölümü karaciğerde yapılan ancak; pankreas adacık hücrelerinde ve beyin koroid pleksusunda yapıldığı gösterilmiş, 55 kDa ağırlığında bir moleküldür. Yarı ömrü 1-2 gündür. Oligosakkarit içermeyen molekülün polipeptit zincirinde, başta triptofan olmak üzere çok sayıda aromatik halkalı aminoasit vardır. T4'ün TTR'ye bağlanma eğilimi TBG'den az, albuminden fazladır. Ortalama olarak T4'ün % 10'u TTR ile taşınır. T3'ün TTR'ye bağlanma eğilimi T4'den 10 kat daha azdır ve T3'ün TTR'ye bağlandığı tam olarak gösterilememiştir (94).

Karaciğerde yapılan albümin, 66.5 kDa molekül ağırlığında olan bir proteindir. Hormonların albümine bağlanma eğilimi; TBG ve TTR'den azdır. Ancak serum albümin düzeyi çok yüksek olduğundan; T4'ün % 15-20'si, T3'ün % 10'u albüminle taşınır. Tiroid hormonlarının, lipoproteinlere bağlanmasının önemi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu hormonlar, en çok yüksek dansiteli lipoproteinlere bağlanarak taşınır. T4'ün % 6'sı ve T3'ün % 3'ü yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile taşınır. Serum taşıyıcı proteinlerin en önemli görevi; tiroid hormonlarının tiroid dışında depolanmalarını ve hormonların istenilen bölgelere gitmesini temin etmektir (102).

2.6.5. Tiroid Hormonlarının Metabolizması

Tiroid hormonların metabolizmasının düzenlenmesinde önemli aktivasyon süreçleri vardır. Bu önemli süreçlerden biri deiyodinasyon metabolizmasıdır. Deiyodinasyon tiroid hormonlarının inaktivasyonu gibi aktivasyonu sağlayabilen ve değiştirilemeyen bir süreçtir. Başka bir önemli yolu sülfasyondur (106). İki tip deiyodinasyon reaksiyonu vardır. Birincisi; 5'-deiyodinasyon olup, fenolik halkadan 5' yada 3' pozisyonundaki iyot atomunun ayrılmasıdır. Deiyodinasyon reaksiyonunun ikincisi 5-deiyodinasyon'dur. Burada, tirozin halkasından 5 yada 3 pozisyonundaki iyot atomunun ayrılması söz konusudur. Bu reaksiyon, 5-deiyodinaz enzimi tarafından katalize edilir. Serbestleşen iyot dolaşıma geri verilir ve metabolik havuza geri girer. Geride kalan T4 ve T3, suda eriyebilir hale gelip, idrar ve safrayla atılabilmeleri için glukronik asitle konjuge edilir. Atılan iyodotironinlerin bir kısmı, ince bağırsaktan geri emilerek enterohepatik dolaşıma girer. Atılımın yaklaşık üçte biri safrayla olur, ancak tiroksinin % 50'si geri emilir (94).

2.6.6. Tiroid Hormon Salınımının Düzenlenmesi

Tiroid hormonlarının yapımı ve salınması esas olarak hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini ve periferik dokulardaki tiroid hormon miktarı ile belirlenir. Tiroid hormonlarının oluşumu ve salınımı da ön hipofizden salınan TSH ve hipotalamustan salınan TRH denetimi altındadır. TRH ön hipofizdeki tirotrop hücrelerini uyarır, TSH oluşumuna ve salınımına neden olur. TSH salınımı ise kanda serbest halde bulunan tiroid hormonları ile düzenlenir. TSH'nin, TRH üzerine direkt inhibitör etkisi yoktur. Ancak TRH ile dolaşımdaki T3 düzeyleri arasında, ters bir orantı vardır. Yani; TRH

salınımı dolaşımdaki T3 tarafından baskılanabilmektedir. Diğer yandan T3, TSH yapımı üzerine de inhibitör etkilidir. Öyleyse dolaşımdaki TSH miktarını; TRH'nin stimulan ve T3'ün inhibitör etkisi belirler (94). Kanda T4 ve T3 düzeyinin azalımı sonucunda sinirsel uyarıların artması ön hipofizi olumlu geri bildirim mekanizması ile doğrudan uyarır ve TSH salınımı artar. Serbest T4 ve T3 düzeylerinin azalımı yalnız ön hipofizi değil aynı zamanda hipotalamusu uyarmakta ve hipotalamustan TRH salınımına neden olmaktadır. Bunun sonucunda TSH salınımı artmakta ve fazla tiroid hormonları salınmaktadır (107). Buna karşın kanda T4 ve T3 yükselerek belirli bir düzeyi aşınca sinirsel uyarılar karşıt yönde gelişmekte ve olumsuz geri bildirim mekanizması ile ön hipofizi hem doğrudan hem de hipotalamus yoluyla dolaylı olarak uyarmakta, tirotropin ve tiroid hormonları salınımının azalmasına neden olmaktadır. Bu olumsuz geri bildirim mekanizması tiroid hormonlarının aşırı salınımını önleyen ve bunları belirli bir düzeyde tutan bir düzenlemedir. Böylece mekanizma hızının aşırı ölçüde artması engellenir. T3, tirotrop membranında bulunan TRH reseptör sayısını da düzenlemektedir. T3 düzeyindeki artış; TRH reseptör sayısını azaltarak, TSH'nin TRH'ye olan yanıtını zayıflatır. Ayrıca TRH salınması da; tiroid hormonlarının negatif feedback kontrolü altındadır (94). Bunun yanında otonom sinir sistemi, intrinsik ve ekstrinsik değişkenler, antitiroid ajanlar, tiroid dışı hastalıklar, çevre koşulları, çeşitli hormonlar ve sitokinler, bazı büyüme faktörleri tiroidden hormon salınımını düzenlemektedir (108).

2.6.7. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması

Tiroid hormonlarının en önemli işlevi beyin, dalak, retina, uterus, ön hipofiz, akciğer, lenf yumruları ve testisler gibi birkaç organ dışında hemen bütün dokuların metabolizma hızını artırmasıdır. Diğer önemli etkisi, ergenlikten önceki dönemde büyümeyi uyarmasıdır. Ayrıca süt verimi ve üreme üzerine yararlı ve düzenleyici etkileri de vardır. Tiroid hormonları bütün bu etkilerini doğrudan yada dolaylı olarak gösterir. Dolaylı etkilerinin önemli bir bölümü diğer hormonların salınımını, yıkımını ve hedef hücrelerin hormonlara duyarlı hale gelmesini düzenleme biçiminde olmaktadır. T3 ve T4, bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır (4). Tiroid hormonları hedef hücreye pasif difüzyonla veya ATP bağımlı aktif transportla geçer. Hücrede çekirdekteki reseptörlerine bağlanarak protein yapımını düzenler. Ayrıca mitokondrilerde oksidasyon olaylarını hızlandırır, membran yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini kontrol etmek gibi diğer fonksiyonları da vardır. Bu bağlamda

tiroid hormonları yaşam için mutlak gereklidirler. Tiroid hormonları büyüme, gelişmeyi sağladığı gibi çeşitli metabolizmalar üzerinde farklı etkilere de sahiptir (5). Hücrelerde büyüme hormonu reseptörlerinin oluşumu ve sayısını arttırmaktadır. Hücre enzim sistemlerini düzenlemektedir. Hücre zarında aktif iyon taşınımını artıran etkisi de bulunmaktadır (109). Gelişim sırasında tiroid hormonları büyüme, gelişme ve farklılaşmayı stimüle eder. Etkileri direkt, indirekt yada serbest olabilir (106). Bu hormonlar protein sentezi ve mRNA üzerinde önemli etkiye sahiptirler. Yağ asitlerinin oksidasyonunu hızlandırmakta ve serum trigliserid düzeyini azaltmaktadır. Kolesterolün barsaklardan emilimini azaltarak, safra asitlerinin üretimi artırılarak, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) dönüşümü etkileyerek, serum kolesterol düzeyinin azalması sağlanmaktadır (110).

2.6.8. Tiroid Hormonlarının Periferik Etkileri

Hedef hücreye gelen tiroid hormonları, genellikle pasif difüzyonla membrandan geçer. Ancak hücre membranında bulunan T3 reseptörleri aracılığıyla; aktif transportla da geçtiği gösterilmiştir. Sitoplazmaya girdikten sonra tiroid hormonları etkilerini, ligand bağlayıcı transkripsiyonel faktörler içeren, nükleuslardaki tiroid hormon reseptörlerine (TR) bağlanarak etki gösterirler. TR, steroid hormon reseptörleri ile büyük oranda homoloji gösterdiğinden, bunlara steroid-tiroid hormon reseptör süper ailesi adı verilir (111). TR'leri T3'e bağlanır. Tiroid bezinden salınan T4 hormonu TR'lerine düşük afinitede bağlanması sebebiyle inaktif prohormon olarak düşünülmektedir. Aktif ve inaktif yollarla T4'ün periferik metabolizması aktif reseptör T3'ün ve tiroid aktivitesinin düzenlenmesinde çok önemlidir. Böylece T4'ün metabolizması aktif T3 reseptörünün üretimi sonucu periferik dokularda tiroid bezi tarafından sentezlenir (106). TR'lerinin insanın 17 ve 3. kromozomları üzerinde kodlanan, ayrı genlerde üretilen TR α ve TR β olarak adlandırılan iki izoformu bulunmaktadır. TR α geninin RNA transkripti her biri iki protein kodlayan iki olgun mRNA oluşturan, aminoasit kalıntılarından elde edilen TR α -1 ve c-erbAa-2 olarak adlandırılan iki izoformu bulunmaktadır. Yapısında 122 aminoasit karboksi kısımları içermesi sebebiyle c-erbAa-2, T3'e bağlanmaz. Bunlar, TR elementlerine (TRE) bağlanır ve bağlanması tamamlandığında tiroid hormon aktivitesinin bir inhibitörü olarak görev yapar (111).

2.7. HİPERTİROİDİZM

Hipertiroidizm, tiroid bezinden aşırı tiroid hormonu salgılanmasıyla oluşmaktadır ve büyüme hormonu salınımının değişmesiyle ilişkilidir (112). Toksik diffüz guatr (Graves hastalığı), toksik nodüler guatr, toksik multinodüler guatr, stroma ovarı, TSH salgılayan hipofiz adenomu hipertiroidizme yol açan nedenlerdir. Graves Hastalığı, otoimmün adı verilen, bağışıklık sistemindeki bozukluklara bağlı olarak gelişen ve hipertiroidizm ile karakterize bir hastalıktır ve olguların % 80'ini meydana getirir (113). Graves hastalığı ilk kez Galli bir hekim olan Caleb Parry tarafından, 1825'te tanımlanmıştır. Ancak hastalık, 1835'te tanımlayan İrlanda'lı Robert Graves'in adıyla anılır. Graves hastalığı kadınlarda 6 kat fazla görülür. Her yaşta görülebilse de; genç erişkinlerde daha sık ortaya çıkar. Graves hastalığı, tiroid follikül hücrelerindeki TSH reseptörlerine karşı, tiroidi uyaran antikor ve immunglobülinlerin olduğu bir otoimmün hastalıktır (114). Antikor bağlanması, reseptörleri uyarır ve klinik tabloyu ortaya çıkaran tiroid hormon salınımı gerçekleşir. Geçmişte sorumlu antikorun; 1956'da Adams ve Purves'in bulduğu uzun etkili tiroid uyaran antikor olduğu (LATS) sanılmıştır. Ancak bugün; geniş bir grup antikorun bu hastalığı ortaya çıkardığı saptanmıştır. Günümüzde; bu antikorların tümüne birden tiroid reseptör antikorları (TRAb) denilmektedir (115-116). Burada vücudun ürettiği antikorlar TSH benzeri aktivite göstererek tiroid bezini uyarırlar. Bu hastalarda tiroid bezinde büyüme, tiroid bezinin fazla çalışmasına bağlı nabız artışı, terleme, sinirlilik, titreme gibi bulguların dışında; gözlerde dışarı doğru çıkma ve bacaklarda ödem görülür (117). Ayrıca kilo kaybı, kolesterol seviyelerinde azalma hipertiroidizmlilerde hastalarda görülmektedir (111).

2.8. HİPOTİROİDİZM

Tiroid bezinin gerekli olduğu kadar hormon üretememesi durumuna 'hipotiroidizm' denir. Bu hastalarda kilo alımı, uyku eğilimi, egzersiz kapasitesinde azalma ve soğuğa karşı intolerans görülür. Daha ağır hastalarda kabızlık, seste kalınlaşma, saç dökülmesi, tırnaklarda kırılma, kolesterol seviyelerinde artış, miksödem, kretinizm ciltte kuruluk ve guatr görülür. Hipotiroidizm nedenleri arasında en sık görüleni iyot eksikliğidir (118). Hipotiroidizm nontiroidal hastalıklı yaşlı bireylerde tekrarlama olasılığı yüksek olan çok yaygın bir hastalıktır. Kardiyovasküler, gastrointestinal ve metabolik hastalıklar (sinüs bradikardi, gastrointestinal sekresyon ve motilitesinin değişimi gibi)

hipotiroidizmin ana bilinen klinik semptomlarıdır. Bu semptomlar, anatomik bozukluklara, kardiyovasküler, serebrovasküler hastalıklara neden olabilir. Ayrıca iskelet gelişiminin gecikmesine ve mental bozukluklara neden olmaktadır (119).

2.9. METABOLİZMA ÜZERİNE ETKİLERİ

Bazal Metabolik Hızı (BMR): Tiroid hormonları bazal metabolizmayı düzenler ve vücut ısısının dengede kalması için önemlidir ve ayrıca hücre içine giren tiroid hormonlarının bir bölümü sitozoldeki kendine özgü proteine ve mitokondri iç zarındaki reseptöre bağlanarak oksijen tüketimini, mitokondrilerin sayısını ve etkinliğini artırır. Bu yolla hücre işlemi için enerji kaynağı olan ATP oluşumu da hızlanmaktadır (106). Vücutta elde edilen enerjinin % 40'ı, ATP şeklinde mitokondrilerde depo edilir. Tiroid hormon fazlalığında; ATP şeklinde depo edilemeyen enerji, ısı şeklinde açığa çıkar (94). Hipertiroidizmde membran Na-K pompasının aşırı çalışması ile BMR'de artma, yağ dokusu ve kas kitlesinde azalma meydana gelir (16).

Karbonhidrat Metabolizması: Tiroid hormonları, hücrelere glikolizi, glikoneojenolizi, glukoz alınmasını ve sindirim kanalından glukoz ve galaktoz emilimini artırır. Glikojen depolarında katekolaminler tarafından uyarılan glukoz salınımını artırmakta ve insülinin hepatik yıkımını etkilemektedirler. İnsülinin etkisini güçlendirerek hatta salınımını artırarak glikozun sindirim kanalından emilimini, hücre içine girişini, hücreye alınmasını artırır (16).

Yağ Metabolizması: Tiroid hormonları, lipidlerin yapımını, mobilizasyonunu ve yıkımını uyarır. Bu etkisini adenilat siklaz-siklik AMP sistemini uyarmakla ve dokuları diğer yağ yıkılmayan maddelere duyarlı hale getirmekle yapar. Bu şekilde tiroid hormonları, etkisiyle yağların enerji kaynağı olarak kullanımını artırır, kanda ve karaciğerde yağlar azalır. Tiroid hormonları depo edilen yağları hızla eritir ve tüketir. Yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin açığa çıkışını artırmaktadır. Tiroid hormonlarının hem yağ oluşumunun hem de yıkımının artırmasının amacı vücuda ısı sağlamaktır. Bu etkisine termojenik etki denir. Tiroid hormonları karaciğerde kolesterol oluşumunu artırır, fakat oluşan kolesterolün safra asitlerine dönüşümü, safra ile barsaklara geçişini ve buradan da dışkı ile atılmasını kolaylaştırır (16).

Protein Metabolizması: Tiroid hormonları hemen bütün dokularda protein ve özel enzimlerin oluşumunu artırır ve azotlu ürünlerin atılımını azaltır. Bu etki kısa sürede ribozomlarda, daha uzun sürede ise gen düzeyinde protein oluşumunu artırır. Tiroid hormonları, protein yapımı, aktivasyonu ve yıkımında aktif rol oynarlar. Tiroid hormonların protein metabolizmasına etkisi genel metabolizma üzerine olan etkilerin temelini oluşturur. Çünkü protein oluşumunun artması sebebiyle özel enzimlerin, mitokondrilerin oluşumu ve etkinliği de artar (16). Protein ve lipid metabolizması üzerinde tiroid hormonların rolü, etkileri bifazik özelliindedir. Yüksek konsantrasyonlarda katabolikken, düşük konsantrasyonlarda anaboliktirler (106).

Su ve Elektrolit Metabolizmasına Etkisi: Tiroid hormonları böbreklerden potasyum, kalsiyum ve fosfor atılmasını artırır, böbrek işlevini kolaylaştırır ve idrarla fazla su çıkarılmasına neden olur. Böylece hücre dışındaki mukoproteinleri azaltarak bedende depolanmasını önler ve kanın sıvı kesimini artırır. Tiroid hormonun yetersizliğinde böbrekler, akciğerler ve deri yoluyla su kaybı azalır. Bu yüzden organizmada fazla su ve tuz birikmesinden vücutta toplam sıvının artmasına karşın, damarlar içersindeki sıvı ve sodyum düzeyi normalden daha düşüktür. Toplam kan hacminin ve serumdaki sodyumun normalden az olmasının nedeni bağ dokuda hiyaluronatların artması sonucunda hücrelerarası sıvıdaki osmotik basıncın yükselmesi ile su ve sodyumun burada birikerek kan hacminde azalım yaptığı şeklinde yorumlanmaktadır. Hipotiroidizmde, özellikle hücreler arasında müköz bir sıvı birikir ve miksödem oluşur. Hipertiroidizmde, plazma hacmi artmakta ve plazma proteinleri azalmaktadır. İdrarla klorür çıkarılması azalır (16).

Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması ve Kemik Oluşumu: Tiroid hormonları, kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu azaltırken, idrar ve feçesle atılımını hızlandırır. Hipertiroidizm durumunda kandaki proteine bağlı kalsiyum artar ve serbest iyon halindeki kalsiyum azalır. Hipotiroidizmde ise bunun tersi bir durum gözlenmiştir. Tiroid dokusu, tiroksinle bozulan kalsiyum metabolizmasını düzenleyici kalsitonin adı verilen bir hormon salar. Kanda kalsiyum düzeyi yükseldiği zaman bu hormon salınır. Kalsitonin, kalsiyumun kemiklerde yerleşmesini hızlandırarak kandaki yüksek kalsiyum düzeyini normale dönüştürmekte ve tiroksinin istenmeyen etkilerini gidermektedir (16).

Tiroid hormonları kemik büyümesi ve gelişimi için önemlidir. Çocuklarda hipotiroidizm kısa boyluluğa neden olur ve epifizlerin kapanmasını, birleşmesini geciktirir. Tiroid hormonları serumda çeşitli kemik markırların ekspresyonunu etkileyebilir ve kemik bileşimi ve oluşumundaki değişimleri gösterebilir (120). Tiroid hormonları osteoblastlarda alkalik fosfataz ve osteokalsin miktarını artırır. Osteoblast ve osteoklast aktivitesi tiroid hormonları tarafından stimüle edilir. Bunun yanında hipertiroidizmli hastalarda kemik resorpsiyonunda artışla kemik formasyonun birleşimi, gelişimi ve kalsifikasyonunda bir artış vardır. Hipertiroidizmde trabeküler kemik kalınlaşması azalır. Bu hastalarda kortikal kemikte kortikal kalınlaşma azalır (121). Bu etkiler osteoporosise neden olur ve kırıklar artar (122). Kemikte bir yandan osteoblastik aktiviteyi artırırken, diğer yandan kemik rezorpsiyonunda artışa neden olur. Ancak; osteoblastik aktivite, rezorpsiyon hızını geçemez. Bu nedenle; uzun süre tiroid hormon fazlalığı ile seyreden durumlarda; kemikte demineralizasyon gelişir (123).

2.10. SİSTEMLER ÜZERİNE ETKİSİ

2.10.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları kalbin gerim gücünü artırır. Fakat aşırı ve uzun süreli tiroid hormon salınımında aşırı protein yıkımına bağlı olarak kalbin atım gücü de azalır ve dolayısıyla kalp kası zarar görür. Tiroid hormonların yetersizliğinde, oksijen tüketimi, kalbin dakika hacmi, nabız sayısı azalır, kan oluşumu azalır ve hipokrom anemi oluşur, kan basıncı düşer (124). Tiroid hormonları, sistemik vasküler direnci düşürür ve kan hacmini artırır. Dolaşımda ve kalpte tiroid hormonların bu etkileri kardiyak girişin artmasına neden olmaktadır. Hipertiroidizmli hastalarda, kalp debisi artarken hipotiroidizmli hastalarda kalp debisi azalmaktadır. Hipotiroidizmli hastalarda atım volümü, vasküler hacim azalır ve sistemik vasküler direnç artmaktadır (125). Tiroid hormonları tarafından kardiyak fonksiyondaki bu değişimler kalpte hedef genlerin düzenlenmesine bağlıdır. Tiroid hormonları kalpte protein sentezini artırır. T3 total kardiyak protein sentezinde etkili olan vasküler sistemin düzenlenmesinde etkilidir. Bunun yanında miyozin ağır zincir genleri gibi kalp fonksiyonu için önemli olan bazı özel proteinlerin transkripsiyonunu düzenler (126). Atriyal natriüretik faktör kalpte atriyum miyositlerinde üretilir ve T3, atrial natriüretik faktörlerin protein ve mRNA seviyelerini artırır. Tiroid hormonları kalbin metabolik aktivitesini etkiler (127).

Tiroid hormonları gelişme sırasında miyozin izoenzim ekspresyonunu düzenler. T3, voltaj bağımlı K⁺ kanalları, Na⁺-K⁺-ATP-az gibi bazı iyon kanallarının ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bunun yanında tiroid hormonları kalpte β-adrenerjik reseptör sayısını düzenleyebilir ve katekolaminlerin duyarlılığını arttırabilir (128). Hipertiroidizmlı kalpte gevşeme daha hızlıken, hipotiroidizmlı kalpte ise diyostolik gevşeme daha uzun sürelidir. Serbest Ca⁺² konsantrasyonu sistol sırasında düşer ve miyofibrillerin ince filamentine, troponin C tarafından daha az Ca⁺² bağlanır. Bu da diyastolik gevşemeyi sağlayan önemli olaylardan biridir. Ancak bu durum sarkoplazmik retikulumda lokalize olan kalsiyum pompaları tarafından düzenlenmektedir. Sarkoplazmik retikulumun Ca⁺² pompaları için gen kodlaması T3 bağımlıdır ve T3 in vivo koşullarda, sarkoplazmik retikulum Ca⁺² ATPaz geninin ekspresyonunu arttırmaktadır. Sarkoplazmik retikulum Ca⁺² pompaları, iyon kanalları için mRNA kodlanması tiroid hormonları tarafından düzenlenmektedir (127).

2.10.2. Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları, merkezi sinir sistemi ve sempatik sinir sisteminin gelişimini, etkinliğini artırır. Genellikle beyindeki işlemleri hızlandırır ve buradaki merkezler aracılığıyla yapılan çeşitli reflekslerin reaksiyon süresini kıstlar. Tiroid hormonları beyinde oksijen ve glikoz kullanımını değiştirmez, beyin dolaşımını etkilemez. Ayrıca bu hormonlar kan beyin bariyerinden az geçer. Çocuklarda kan beyin bariyeri tam gelişmediğinden bunlarda tiroksin beyin üzerine daha etkilidir. Bu nedenle tiroksinin beyin üzerindeki etkileri kandaki epinefrin ve norepinefrin düzeyinin yükselmesine bağlanmaktadır. Bunların dışında tiroksin sinir sisteminde sinapsları etkiler, sinapslardaki iletiyi kolaylaştırır ve ileti süresini kısaltır (19). İnsanlarda gelişimin ilk 3 ayında tiroid hormon yokluğu, mental bozukluklara neden olabilir. Fetal beyin gelişiminde tiroid hormonunun etkileri vardır. T3-T4 plasental geçiş yoluyla anneden elde edilir (129). Fetal beyinde, T4 gebeliğin sonraki dönemlerinde plazma T4'e paralel olarak artarken T3, fetal beyinde 18 kat artar. Bu da beyinde tip II deiyodinyasyon (D₂) aktivitesinin artmasıyla ilişkilidir. Beyin D₂ aktivitesi bakımından zengindir (130). D₂ aktivitesi, gelişen serabral kortekste tiroid hormonun yokluğunda artar. Beyin hücrelerinde tiroid hormonları tarafından D₂ aktivitesinin ve aktin polimerizasyonun düzenlenmesi beyin gelişiminde önemli bir rol oynayabilir (131).

2.10.3. Sindirim Sistemine Etkisi

Tiroid hormonlarının etkisiyle besinler bağırsaklardan daha çok emilir, sindirim salgıları ve barsak hareketleri artar. Bu nedenle tiroid hormonları aşırı salındığında bağırsaklarda peristaltik hareketler arttığından genellikle aşırı defakasyon, bazen ishal görülür. Bunlardan başka bazal metabolizma artışına bağlı olarak bağırsaklarda salgı ve hareket artması iştahı aşırı ölçüde artırır. Böylece besin alımı artar. Kişi çok yemek yer, çabuk sindirir ve bunları hemen metabolizma olaylarında kullanır. Tiroid hormonların yetersizliğinde ise bağırsak salgısı ve hareketleri azaldığından kabızlık oluşur (16).

2.10.4. Solunum Sistemine Etkileri

Tiroid hormonları etkisiyle bazal metabolizma hızının yükselmesi, dokularda oksijen tüketiminin ve karbondioksit oluşumunun artmasına neden olur. Kandaki oksijen düzeyinin azalımı, karbondioksit düzeyinin yükselmesi solunum merkezini uyararak solunum sayısını ve derinliğini artırır. Solunum sayısının artması, vücudun ısı gereksinimi ile de ilgilidir (16).

2.10.5. Büyüme ve Gelişme Üzerine Etkisi

Gelişim döneminde bir organizmada hipofiz daha çok büyüme, tiroid ise gelişme olgunlaşma için gereklidir. Tiroid hormonlarının büyümeye etkisi gelişim çağında görülür ve bu etkileri protein oluşumunun artmasına bağlıdır. Bu dönemde büyüme, asıl GH etkisiyle gerçekleşmesine karşın tiroid hormonlarının yetersizliği halinde GH etkinliği azalır. GH etkisini gösterebilmesi için tiroid hormonları gereklidir. Söz konusu hormonların hedef hücrelerde büyüme hormonu reseptörünün oluşumunu artırdığı ve böylece GH'un dokular üzerindeki etkisini güçlendirdiği bilinmektedir. Bu nedenle çocuklarda ve gençlerde GH büyümeyi hızlandırır. Hipotiroidizmde büyüme geriler. Hipertiroidizmde ise iskelet aşırı büyür, boy uzar. Doğuştan tiroid yetersizliği olan çocuklarda hipofiz gelişemez ve büyüme hormonu yetersizdir. Epifizlerdeki enzim sisteminin etkinleştirilememesi nedeniyle epifiz kıkırdaklarının gelişmesi geri kalır. Bu durumdaki çocuklar çok yavaş büyür, zekâları gelişemez ve cüce kalır (kretinizm). Yetişkin kişilerde tiroid hormonu yetersizliğinde protein oluşumu yavaşlar ve hücreler arasında proteinden zengin bir sıvı birikir. Bu sıvı hiyaluronik asit içerir ve mükoprotein

yapısında bir sıvıdır. Su tutucu özellikte olan bu sıvı hücreye su ve elektrolitlerin girmesine engel olur. Bundan dolayı hücreler arasında aşırı sıvı birikir ve şişkin bir görünüm alır. Yetişkin kişilerde bu duruma miksödem denir (16).

2.10.6. Üreme Sistemi Üzerine Etkisi

Tiroid hormonlarının üreme üzerine de önemli etkileri vardır. Eşeyssel işlevlerin normal olabilmesi için tiroid hormonlarının normal düzeyde salınması gerekmektedir. Az yada fazla salınımının eşey bezleri (testisler ve ovaryumlar) üzerine değişik etkileri görülür. Genellikle ergenlik, menstrüasyon, gebelik ve menopoza sırasında tiroid büyür ve işlevi artar. Tiroid hormonların yetersizliği FSH ve LH salınımının azalmasına neden olmaktadır. İnsanlarda tiroid hormon yetersizliği, erkek ve kadınlarda cinsel isteğin azalmasına hatta ortadan kalkmasına neden olmaktadır. Ayrıca kadınlarda ise aşırı ve sık sık menstrüal kanamalara, bazılarında menstrüal düzensizliklere bazen de amenore yol açar. Tiroid yetmezliğinde ovulasyon oluşumu azalır ve yumurtalıklar, kısırılık nedeni olan kist oluşumlarına karşı duyarlı bir duruma gelebilir. Tiroid hormonlarının aşırı salınımı ise genç erkeklerde üreme işlevini olumsuz yönde etkileyebilir (132). Östrojenler ve androjenlerde doğrudan yada dolaylı olarak tiroidden hormon salınımını etkiler. Yüksek oranda östrojen verilmesi hipofiz yoluyla tiroid işlevini azaltır. Bu nedenle eşey hormonlarının yüksek oranda sürekli verilmesi gelişim çağında büyümeyi olumsuz etkiler (106).

2.10.7. Diğer Steroid Hormonlar Üzerine Etkisi

Tiroid hormonlarının organizmada tüm metabolizmayı hızlandırması çeşitli hormonlara gereksinimi de arttırmaktadır. Organizmanın artan bu gereksinimi tiroid hormonlarının diğer iç salgı bezlerinin çoğunu metabolik yönde uyarması ve salgılarını artırmasıyla giderilebilir. Örneğin, tiroid hormonların salınımının artması vücudun her yerinde glikoz metabolizmasını artırır ve pankreastan insülin salınımı artar. Aynı zamanda tiroid hormonları kemik oluşu ile ilgili bir metabolizma olayını artırır ve sonuçta paratiroid hormon gereksinimi de artar. Epinefrin ve norepinefrin, tiroid hormonu gibi metabolizmayı hızlandırır, sinir sistemini uyarır ve kalp-damar sisteminde değişiklikler oluşturur. Fakat, epinefrin ve norepinefrin tiroid hormonları bulunmadığında metabolik ve kalorijenik etki göstermez. Tiroid hormonlarının özellikle

merkezi sinir sistemine, kalp ve damarlara etkisi epinefrin ve norepinefrin aracılığıyla gelişir (106). Tiroid hormonları böbrek üstü bezinin korteks tabakasının gelişimi içinde gereklidir. Bu hormonlar, böbrek üstü bezi korteks hormonu olan glikokortikoidlerin karaciğerde etkisiz hale getirilmelerini hızlandırır. Normal koşullarda böbrek üstü bezi korteks hormonları da hipofizden TSH salınımını kısıtlayarak tiroid işlevini azaltmaktadır (133). Kortikotropin serbestleştirici faktör tirotropin sekresyonunu ve tiroidal T4 sekresyonunu stimüle ettiği bilinmektedir. Kortikosteron T4 sekresyonu üzerinde negatif feedback göstermektedir. Bütün periferal seviyelerde kortikosteronun, tip I deiyodinasyon (D₁) ve tip III deiyodinasyon (D₃) aktivitesinin her ikisinin üzerinde etkileri bulunduğu bilinmektedir. Embriyonik dönemde kortikosteronun akut yada uzun süreli etkilerinde plazma T4 azalır ancak plazma T3 artar (134).

2.10.8. Kaslara Etkisi

Tiroid hormonlarının salınımındaki hafif artış enzimleri artırarak genellikle hem kalp hem de iskelet kaslarının kasılmasını güçlendirir. Fakat bu hormonlar aşırı salındığında ise kasta protein yıkımı artar ve bu nedenle kaslar zayıflar. Bu yüzden iskelet ve kalp kasının kasılma gücü azalır. Aşırı hormon salınımı kalıcı ise kasların hafif titremesine (tremor) neden olur. Bu durum tiroid hormonlarının omuriliğin üst boynuzundaki motor hücreleri etkilemesi sonucu ortaya çıkar ve özellikle el parmaklarında görülür. Tiroid hormonlarının yetersizliği kasların aşırı tembelliğine neden olduğundan kasılımdan sonra gevşeme yavaş olmaktadır (16).

2.11. IGF-I, IGFBP-3 ve TİROİD HORMONLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

IGF'lerin parakrin, endokrin ve otokrin etkileri tiroid için de geçerlidir. Tiroid hücreleri, IGFR'lerine sahiptir. Ayrıca bu hücrelerde, IGFBP ile IGF'lerin sentez ve sekrete edildiği bilinmektedir. IGF'lerin tiroid bezi büyüme ve fonksiyonunun düzenlenmesinde görev aldığı bilinmektedir. IGF ve IGFBP'ler tiroid dokularında bulunmaktadır. Örneğin; IGF-I ve 35 ile 45-55 kDa molekül ağırlığına sahip iki tip IGFBP'ler insan tiroid dokularında bulunmaktadır. IGF-I insan tiroid dokuları tarafından sentez edilebilir. IGF'ler yalnız başına yada TSH ile birlikte in vitro olarak tiroid hücrelerin büyümesini düzenler (135). IGF'ler büyüme sırasında TSH'ın stimülatör etkilerini arttırmaktadır. TSH'ın stimülatör etkisi ve IGF-I'in gen

ekspresyonuyla tiroid hücrelerinde bazal DNA sentezi artmaktadır. IGF'ler tiroid hücrelerin üremesinin düzenlenmesinde önemlidir. TSH tiroid hücrelerinin üreme ve farklılaşmasında ve tiroid hormonlarının sentezi ve salınımını sağlayan önemli stimülatördür (136). Bazı mekanizmalar dolaşımdaki IGF-I üzerinde tiroid hormonlarının stimülatör etkilerinden sorumlu olduğunu ileri sürmektedir. Yapılan çalışmalarda, kemirgenlerde dolaşımdaki IGF-I konsantrasyonunun artması, GH üzerinde tiroid hormonunun direkt stimülatör etkilerinin olabildiği gösterilmiştir (137). Sıçanlarda, kültüre edilen hipofiz bezinde ve in vivo durumlarda, GH geni tiroid hormonları tarafından stimüle edilebilir. Bunun yanında IGF-I üzerinde tiroid hormonlarının GH'dan bağımsız stimülatör etkileri olabilir. Sonuç olarak tiroid hormonları IGF-I üretiminde GH bağımlı etkilere sahip olabilir (138). Tiroid hormonlarının GH gen ekspresyonunu düzenlediği ve IGF-I sisteminin, tiroid hormonları üzerindeki etkilerini GH tarafından sağlandığı bilinmektedir. Ayrıca IGF-I/IGFBP-3 sekresyonu ve sentezinin düzenlenmesi dengeli bir şekilde besin alınımına da bağlıdır. Hepatik IGF-I mRNA seviyesinin azalması, beslenme bozukluğu ve diyabetli deneysel hayvanlarda da gözlenmektedir (139). Tiroid hormonları, birçok dokunun gelişimi ve normal büyüme için önemlidir. Hipotiroidizm büyümenin bozulmasına neden olmaktadır. Hipertiroidizm, hiperkatabolik durumun gelişimi ve iskelet kas zayıflamasıyla ilişkilidir. Tiroid fonksiyon bozukluğu görülen kişilerde, hafıza kapasitesinde ve kognitif fonksiyonlarda azalma, depresyon, yorgunluk, vücut yapılarında ve leptin seviyelerinde değişimler gözlenmiştir (99).

IGF sistem tiroid kanser hücrelerin gelişimi ve büyümesinde önemli rollere sahiptir. Tiroid kanser hücrelerinde IGF-II artar ve insülin reseptör-A izoformu bozulur. IGF-I ekspresyonu da tiroid tümörlerinde artar. IGFBP'ler dokularda önemli görevleri olan proteazlar tarafından parçalanır. Tiroid dokularında, bu proteazların eksprese edildiği bilinirken tiroiddeki rolleri bilinmemektedir. İnsan tiroid dokusunda tanımlanan bu proteazlar, IGFBP-3'ün azalmasına neden olmaktadır. Tiroiddeki proteazlar sekrete edilen IGFBP-3'lere bağlanır. Proteolitik etkiler IGF'lerin afinitesinin azalmasına neden olmaktadır (140).

Tiroid hormonları sinir hücresi büyüme faktörleri (NGF), EGF, IGF gibi bazı büyüme faktörlerinin düzenlenmesinde önemlidir. Hipotiroidizmli kişilerde serum IGF-I azalır. Bunun yanında IGF biyoaktivitesi, IGF-II, IGFBP-3 seviyelerinde azalma

görülmektedir. Hipertiroidizmde ise, IGF-I seviyeleri yüksek olmasına rağmen IGF biyoaktivitesi azalır (141). Bu olay somatomedin aktivitesinin özel inhibitörlerinin oluşumu sebebiyle oluşabilir. IGFBP-1 seviyeleri hipertiroidizmde yüksektir ve bu peptid IGF aktivitesini inhibe edici olarak bilinmektedir. Tiroid fonksiyonlarındaki anormallikler, immünoreaktif ve biyoaktif olan IGF'de, GH bağlayıcı aktivitede ve dolaşımdaki IGFBP-3 seviyelerindeki değişimlerle ilişkilidir. GH'un anabolik etkileri IGF tarafından sağlanır ve tiroid dokularında bu peptid hormonlarla direkt etkili olduğuna dair deliller vardır. IGFBP-3 postnatal serumda bulunan predominant bağlayıcı bir proteindir. IGFBP-3 hipotiroidizmli hastalarda azalmaktadır (142). Yapılan bazı çalışmalarda IGFBP-3 seviyesinin normal değerlerde olduğu ve tedavi sırasında herhangi bir değişme görülmediği bulunmuştur. Hipertiroidizmin hiperkatabolik etkileri, dolaşımdaki IGFBP-1 seviyesinin artması sebebiyle IGF biyoaktivitesinin bozulmasına sebep olur. Tedavi sırasında IGF biyoaktivitesi artar. Böylece artan IGFBP-1'in IGF biyoaktivitesi üzerindeki inhibitör etkisi azalır. Hipotiroidizmde, IGF-I ve IGF-II'nin endokrin ve parakrin etkileri bozulur (143).

Tiroid hormonları beynin yapısal biyokimyasal ve fonksiyonel gelişiminde önemlidir. Erkeklerde tedavi edilen konjenital hipotiroidizm, beyinde morfolojik ve biyokimyasal değişimlere neden olur ve mental bozukluklara sebep olmaktadır. Konjenital hipotiroidizm sebebiyle beyinde miyelinizasyon, nöron büyümesi ve dentritik gelişme azalmaktadır. Tiroid hormon aktivasyonu beyinde direkt etkilere sahip olmayabilir. Ancak tiroid hormonları beyinde IGF-I, EGF dahil diğer büyüme faktörleriyle etkili olduğu bilinmektedir (144). IGF-I ekspresyonu ve aktivasyonunun azalması beyin gelişiminde tiroid hormonu etkili olmasını sağlayabilir. Tiroid hormonları ve IGF-I beyinde miyelinizasyonu stimüle eder ve sinaptogenezisin oluşumunu, nöronal büyümeyi sağlamaktadır. IGF-I kortikal nöronlarda nöronal büyüme ve embriyonik nöronal yaşamı sağlamaktadır. Hipertiroidizmde, beyinde purkinje hücre gelişimi, dentritik uzantıların oluşumu azalmaktadır (144). Tiroid hormonlarının serum IGF-I seviyelerini etkiledikleri bilinmektedir. Serum IGF-I seviyelerinde azalma tiroid hormon eksikliğinde, GH salınımının azalmasından kaynaklandığı bilinmektedir (145).

3. MATERYAL- METOD

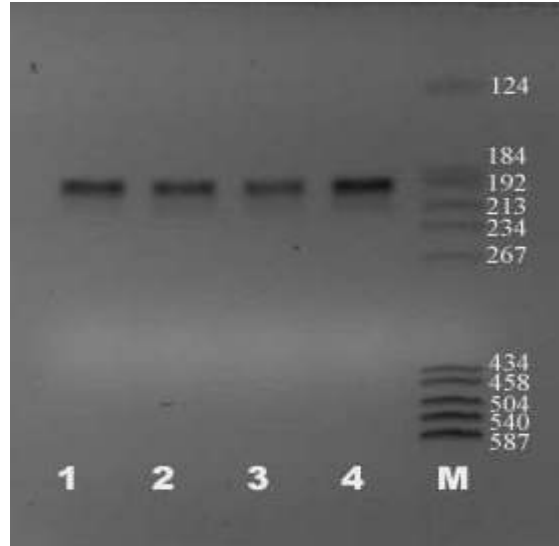
Araştırmamızda Pamukkale Üniversitesi Endokrinoloji kliniğinde tanı alan 37 hipertiroidili ve 76 hipotiroidili hastaya bilgilendirilmiş onay formu okutulup imzalatıldı ve gönüllülük esasına dayalı olarak hastaların kanları toplandı. Hipertiroidi ve hipotiroidi tanısı konma aşamasında ölçülen tiroid hormonları düzeyi esas olarak alındı. DNA izolasyonu için gerekli periferik kan örneği 2 ml'lik EDTA'lı tüplere alındı ve bu kan örneklerinden DNA izolasyonu ve PCR işlemleri yapıldı.

3.1. DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu klasik Fenol-Kloroform ekstraksiyon yöntemi ile yapılmıştır. DNA izolasyonu için örnekler üzerine 10 ml. soğuk lizat (NH_4Cl , KHCO_3 , EDTA) ilave edilerek santrifüj edildi. Elde edilen pellete 500 ml STE (NaCl , Tris, EDTA) tamponu, 1,25 μl proteinaz K, 100 μl SDS (Sodyum dedosil sülfat) ilave edilerek, 37 °C de bir gün boyunca inkübe edildi. İnkübasyondan sonra karışımın üzerine eşit miktarda fenol koyularak karıştırıldı ve santrifüj edildi. Protein oluşumu fazla olduğunda ise fenol fazı tekrar edildi. Daha sonra Kloroform-İzoamil Alkol (24:1, 500:20 μl .) karışımından geçirilip santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant 1000 μl % 100'lük soğuk etil alkol ve % 40'lük 100 μl Amonyum asetat ilave edilerek alkol çöktürmesi yapıldı. Çöken DNA'lar üzerine % 70'lik 1 ml Soğuk etanol ilave edilerek pellet yıkandı. Spicvacta kurutularak alkol uzaklaştırıldı ve elde edilen DNA, 250 μl steril distile suda çözdürüldü. Elde edilen ürünler % 0,7'lik jel elektroforezde görüntülendi. Daha sonra DNA konsantrasyonu; 260 nm'deki optik yoğunlukta OD_{260} değeri spektrofotometrede okunarak değerlendirildi (86).

3.2. IGF-I (CA)₁₉ Polimorfik Bölgenin Analizi

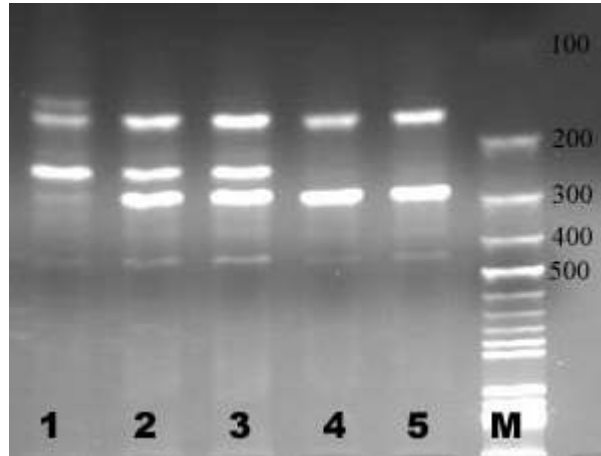
Elde edilen genomik DNA'lerden PCR işlemi, IGF-I (CA)₁₉ bölgesini tanımlayan uygun primerler sırasıyla; forward primer (5'GCTAGCCAGCTGGTGTATT3'), reverse primer (5'ACCACTCTGGGAGAAGGGTA3') kullanılarak yapıldı (86, 88). Bu primerler, insan IGF-I geninin 1 kb üstünde tekrarlayan sitosin-adenin (CA)_n polimorfik bölgeyi genişletmektedir. Reaksiyon karışımına periferal lökositlerden elde edilen 0,5 ng/μL genomik DNA örneği konuldu. Ayrıca karışım 0,5 nmol/L forward primer, 0,5 nmol/L reverse primer, 0,2 mmol/L dNTP, 1,5 mmol/L MgCl₂, 10x PCR buffer, 0,025 units/μL taq DNA polimeraz içermektedir. Toplam PCR volümü 50 μL olarak çalışıldı. Karışımlar termalsaykılta PCR işlemine tabi tutuldu. Termalsaykıl PCR koşulları sırasıyla; denaturasyon işlemi 95 °C'de 3 dk, sonra 94 °C'de 45 sn, enaling 57 °C'de 45 sn, ekstansiyon 72 °C'de 1 dk toplam 30 döngü, 72 °C 10 dk bekleme basamaklarını içermektedir. Örnekler analiz edilinceye kadar 4 °C'de bekletildi. Daha sonra örnekler % 3.5'lük agaroz jele yüklenerek elektroforez yapıldı ve UV görüntüleme sisteminde oluşan bantlar görüntülenerek değerlendirildi (Şekil 2).



Şekil 2. IGF-I (CA)₁₉ Polimorfizminin PCR Analizi

3.3. IGFBP-3 -202 A/C Polimorfizminin Analizi

IGFBP-3 geninin 202 A/C bölgesinde lokalize olan promotor bölgesindeki tek nükleotid polimorfizmi Jernstrom ve ark. (88) tarafından belirtilen metoda göre analiz edildi. Elde edilen genomik DNA'lardan araştırılan bölge, uygun primerler kullanılarak PCR yöntemiyle çoğaltıldı. PCR reaksiyon karışımı; 30 ng genomik DNA, 0,5 nmol/L forward primer (5'CCACGAGGTACACACGAATG3'), 0,5 nmol/L reverse primer (5'AGCCGCAGTGCTCGCATCTGG3'), 0,2 mmol/L dNTP, 1,5 mmol/L MgCl₂, 10x PCR buffer, 0,025 units/μL Taq polimeraz içermektedir. Toplam PCR volümü 50 μL olarak çalışılmıştır. PCR koşulları; 95 °C'de 10 dk Hot start, 96 °C 30 sn, 64 °C 30 sn., 72 °C'de 1 dk toplam 35 döngüde tamamlandı ve bekleme süresi 72 °C 5 dk olarak uygulandı. Elde edilen ürünler % 2'lik agoroz jelde görüntüledi ve daha sonra 459 bp büyüklükteki PCR ürünleri 37 °C'de Alw21I restriksiyon enzimi ile gece boyunca enzim kesimi işlemine tabi tutuldu. Bu enzim kesimi ürünleri ethiyum bromür içeren % 3'lik agoroz jelde elektroforez yapıldı. UV görüntüleme sisteminde jeller görüntülenerek gözlenen bantlar değerlendirildi ve genotipleme yapıldı Alel isimlendirmesi şu şekilde değerlendirildi: 162-242 bp AA, 162-288 bp CC, 162-242-288 bp AC (Şekil 3).



Şekil 3. IGFBP-3 -202 A/C Polimorfizminin PCR Analizi: AA (1), AC (2,3), CC (4,5), M (Marker 100 bp çifti).

3.4. Biyokimyasal Analiz

Hipertiroidizm ve hipotiroidizmlı hastalardan alınan kanın, 6 ml'den serum ayrılmış ve serumda serbest T3 (ST3), serbest T4 (ST4), tiroid stimüle edici hormon (TSH), Anti tiroglobulin (AntiTg) ve Anti tiroperoksidaz (AntiTPO) ölçülmüştür. Bu testler biyokimya laboratuvarında bulunan immulite 2000 (ABD) marka immunanalizörle ticari kitler kullanılarak yapılmıştır.

3.5. İstatiksel Analiz

İstatiksel değerlendirmeler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 10.0 paket programı kullanarak yapılmıştır. Bütün değerler ortalama \pm standart hata şeklinde verilmiştir. Gruplar arası genotip dağılımı ile ilgili değerlendirmeler Ki-Kare testi ile test edilmiştir. Diğer parametreler değerlendirilmesi için, ikiden fazla gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal-Wallis testi ile, ikili grupların karşılaştırılması ise Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır, $p < 0,05$ 'den küçük değerler istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda hipotiroidili ve hipertiroidizimli hastaların ST3, ST4, TSH, Anti-Tg ve Anti-TPO seviyeleri karşılaştırılmıştır (Tablo 1). Bizim sonuçlarımıza göre ST3, ST4 ve TSH düzeyleri bu iki hasta grubu arasında $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı olarak farklıdır. Bunun yanında hipertiroidizm ile hipotiroidizmliler arasında Anti-Tg ve Anti-TPO düzeylerine arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Tablo 1: Hipertiroidizimli ve hipotiroidizimli hastalarda tiroid hormon seviyeleri

	HİPERTİROİD (n=37)	HİPOTİROİD (n=76)	P
ST3	6.79 ± 5.09	2.53 ± 0.73	0.001
ST4	2.69 ± 1.45	0.97 ± 0.33	0.001
TSH	0.01 ± 0.02	17.95 ± 36.48	0.04
Anti TG	266.10 ± 324.54	351.93 ± 506.28	0.349
Anti TPO	188.93 ± 160.23	318.88 ± 319.45	0.22

Bu çalışmada hipertiroidizm, hipotiroidizm ve kontrol grubunda, IGF-I (CA)₁₉ bölgesini tanımlayan (192-194 bp, <192 bp, >194 bp) genotip dağılımları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 2). Bu sonuçlara göre >194 bp genotip sıklığının hipotiroidizm, hipertiroidizm ve kontrol grubunda sırasıyla % 81.6, % 51.4, % 72 olarak gözlenmiştir. 192-194 genotip sıklığı hipotiroidizm, hipertiroidizm ve kontrol grubunda sırasıyla % 3.9, % 13.5, % 6 olarak bulunmuştur. Buna ilaveten <192 genotip dağılımı hipotiroidlerde % 14.5, hipertiroidlerde % 35.1 ve kontrolde ise % 22 olarak görülmüştür. İkili grupların genotip dağılımlarını karşılaştırdığımızda kontrol ile hasta grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, hipotiroidlerle hipertiroidiler arasında IGF-I (CA)₁₉ gen polimorfizmi için genotip dağılımları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ($\chi^2=11.39$ df=2 p=0.003).

Tablo 2: Tüm gruplar arasında IGF-I ve IGFBP-3 gen polimorfizmi genotip dağılımı

	HİPERTİROİD n (%)	HİPOTİROİD n (%)	KONTROL n (%)
IGF-I			
192-194	5 (13.5)	3 (3.9)	3 (6.0)
<192	13 (35.1)	11 (14.5)	11 (22)
>194	19 (51.4)	62 (81.6)	36 (72)
	$\chi^2=11.55$ df=4 p=0.021		
IGFBP-3			
AA	5 (17.2)	5 (10.6)	4 (9.1)
AC	10 (34.5)	30 (63.8)	21 (47.7)
CC	14 (48.3)	12 (25.5)	19 (43.2)
	$\chi^2=7.30$ df=4 p=0.120		

Hipertiroidizmlili hasta grubunda IGF-I'in üç genotipi arasında hormon seviyelerini değerlendirdiğimiz zaman 192-194, <192 ve >194 genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak ikili karşılaştırmalarda, 192-194 ve <192 genotipleri arasında ST4 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3: Hipertiroidili hasta grubunda IGF-I genotiplerine göre hormonal düzeyler

	HİPERTİROİD IGF-I (CA) ₁₉ GENOTİPLERİ		
	192-194	<192	>194
ST3	4.11 ± 1.67	7.87 ± 6.33	6.76 ± 4.66
ST4	1.92 ± 0.80 ^a	2.88 ± 1.57 ^a	2.76 ± 1.53
TSH	0.02 ± 0.02	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.02
Anti TG	132.55 ± 75	340.30 ± 362.43	250.48 ± 335.62
Anti TPO	218.68 ± 201.87	204.16 ± 158.61	170.68 ± 157.35

^a, Aynı harfi taşıyanlar arasındaki anlamlılık p<0.05 düzeyinde anlamlıdır (Mann Whitney U test)

Hipotiroidizmlili hasta grubunda IGF-I'in üç genotipi arasında hormon seviyelerini değerlendirdiğimiz zaman 192-194, <192 ve >194 genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Ayrıca ikili karşılaştırmalarda, gruplar arasında hormon düzeyleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Hipotiroidili hasta grubunda IGF-I genotiplerine göre hormonal düzeyler

HİPOTİROİD IGF-I (CA)₁₉ GENOTİPLERİ			
	192-194	<192	>194
ST3	2.34 ± 0.99	2.42 ± 0.62	2.56 ± 0.74
ST4	0.80 ± 0.57	0.93 ± 0.32	0.99 ± 0.32
TSH	24.93 ± 18.35	24.09 ± 26.67	17.95 ± 38.80
Anti TG	523.66 ± 361.89	362.24 ± 386.54	341.79 ± 533.65
Anti TPO	507.26 ± 531.83	187.80 ± 216.25	333.02 ± 321.69

Hipertiroidizm, hipotiroidizm ve kontrol grubunda, IGFBP-3 -202 A/C bölgesini tanımlayan (AA, AC, CC) genotip dağılımları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 2). Bu sonuçlara göre AA genotip sıklığının hipotiroidizm, hipertiroidizm ve kontrol grubunda sırasıyla % 10.6, % 17.2, % 9.1 olarak gözlenmiştir. AC genotip sıklığı hipotiroidizm, hipertiroidizm ve kontrol grubunda sırasıyla % 63.8, % 34.5, % 47.7 olarak bulunmuştur. Buna ilaveten CC genotip dağılımı hipotiroidlerde % 25.5, hipertroidlerde % 48.3 ve kontrolde ise % 43.2 olarak görülmüştür. İkili grupların genotip dağılımlarını karşılaştırdığımızda kontrol ile hasta grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, hipotiroidlerle hipertiroidliler arasında IGFBP-3 -202 gen polimorfizmi için genotip dağılımları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ($\chi^2=6.24$ df=2 p=0.044).

Hipertiroidizmlili hasta grubunda IGFBP-3'ün üç genotipi arasında hormon seviyelerini değerlendirdiğimiz zaman AA, AC, CC genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Ayrıca ikili karşılaştırmalarda, gruplar arasında hormon düzeyleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 5).

Tablo 5: Hipertiroidili hasta grubunda IGFBP-3 genotiplerine göre hormonal düzeyler

HİPERTİROİD			
IGFBP-3 -202 A/C GENOTİPLERİ			
	AA	AC	CC
ST3	4.95 ± 1.51	5.12 ± 1.97	6.86 ± 4.66
ST4	2.19 ± 0.30	2.20 ± 0.88	2.73 ± 1.32
TSH	0.01 ± 0.006	0.01 ± 0.005	0.01 ± 0.02
Anti TG	206.00 ± 123.96	325.00 ± 433.06	158.19 ± 151.49
Anti TPO	201.60 ± 214.98	188.93 ± 171.63	189 .56 ± 163.35

Hipotiroidizmli hasta grubunda IGFBP-3'ün üç genotipi arasında hormon seviyelerini değerlendirdiğimiz zaman AA, AC ve CC genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak ikili karşılaştırmalarda, AA ve AC genotipleri arasında TSH düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmuştur, p=0.019 (Tablo 6).

Tablo 6: Hipotiroidili hasta grubunda IGFBP-3 genotiplerine göre hormonal düzeyler

HİPOTİROİD			
IGFBP-3 -202 A/C GENOTİPLERİ			
	AA	AC	CC
ST3	2.67 ± 0.53	2.52 ± 0.57	2.76 ± 0.37
ST4	0.86 ± 0.17	1.00 ± 0.24	1.02 ± 0.31
TSH	14.50 ± 7.03 ^a	11.48 ± 16.36 ^a	13.88 ± 14.72
Anti TG	333.20 ± 160.84	426.40 ± 740.38	373.10 ± 292.03
Anti TPO	293.76 ± 119.89	263.23 ± 243.97	269.18 ± 265.18

^a; Aynı harfi taşıyanlar arasındaki anlamlılık p<0.05 düzeyinde anlamlıdır (Mann Whitney U test)

Hipertiroidizmli ve hipotiroidizmli hasta grubunda IGF-I'in 192-194, <192 ve >194 genotipleri arasında ST4 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmuştur, p=0.025, (Tablo 7). Ayrıca ikili karşılaştırmalarda, <192 ve >194 genotipleri arasında ST3, ST4 ve TSH düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmuştur, bu farklıklar sırayla p=0.031, p=0.013, p=0.019 şeklindedir.

Tablo 7: Tüm tiroid hasta gruplarında IGF-I Genotiplerine Göre Hormonal Düzeyler

HİPOTİROİD VE HİPERTİROİD IGF-I (CA)₁₉ GENOTİPLERİ			
	192-194	<192	>194
ST3	3.45 ± 1.65	5.37 ± 5.36 ^b	3.54 ± 2.92 ^b
ST4	1.50 ± 0.72 ^a	1.99 ± 1.52 ^{a,b}	1.40 ± 1.08 ^{a,b}
TSH	9.36 ± 16.19	7.38 ± 19.40 ^b	13.74 ± 34.70 ^b
Anti TG	279.22 ± 285.67	350.36 ± 365.54	320.37 ± 493.97
Anti TPO	326.90 ± 355.54	196.66 ± 183.10	294.94 ± 298.78

^{a,b}; Aynı harfi taşıyanlar arasındaki anlamlılık p<0.05 düzeyinde anlamlıdır (Kruskall Wallis, Mann Whitney U testi)

Hipertiroidizmlili ve hipotiroidizmlili hasta grubunda IGFBP-3'ün AA, AC ve CC genotipleri arasında ST3 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmuştur, p=0.032. Ayrıca ikili karşılaştırmalarda, AC ve CC genotipleri arasında ST3 ve ST4 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmuştur, bu farklıklar sırayla p=0.011 ve p=0.026 şeklindedir (Tablo 8).

Tablo 8: Tüm tiroid hasta gruplarında IGFBP-3 genotiplerine göre hormonal düzeyler

HİPOTİROİD VE HİPERTİROİD IGFBP-3 -202 A/C GENOTİPLERİ			
	AA	AC	CC
ST3	3.81 ± 1.60 ^a	3.17 ± 1.56 ^{a,b}	4.97 ± 3.96 ^{a,b}
ST4	1.52 ± 0.73	1.30 ± 0.70 ^b	1.94 ± 1.30 ^b
TSH	7.26 ± 8.96	8.61 ± 14.97	6.41 ± 12.04
Anti TG	269.60 ± 151.07	407.80 ± 672.27	257.38 ± 247.78
Anti TPO	247.68 ± 171.14	244.65 ± 228.30	226.31 ± 215.53

^{a,b}; Aynı harfi taşıyanlar arasındaki anlamlılık p<0.05 düzeyinde anlamlıdır (Kruskall Wallis, Mann Whitney U testi)

5. TARTIŞMA

GH, IGF-I ve tiroid hormonları büyüme, gelişme ve metabolizmayı düzenleyici steroid hormonlardır (12). Tiroid hormonlarının, IGF-I ve IGFBP-3 düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. IGF-I ve IGFBP-3 in vitro ortamda normal tiroid folliküler hücrelerin gelişiminde ve fonksiyonunda önemlidir. IGF-I, normal tiroid folliküler hücrelerinde, otokrin ve parakrin etkilerle tiroisit gelişimini ve üremesini sağlamaktadır (12).

IGF-I ve IGFBP-3 büyümeyi uyarırlar ve bu faktörlerin tiroid bezi ve hormonları üzerindeki gerçek fizyolojik rolleri henüz tam olarak saptanamamıştır. IGF-I ve IGFBP-3 ile ilgili gen polimorfizmleri bu faktörlerin fonksiyonlarını etkilemektedir. IGF-I (CA)₁₉ ve IGFBP-3 -202 A/C gen polimorfizmlerin tiroid hormonları ve hastalıklarıyla ilişkili çalışmaya literatürde rastlanmamaktadır. Biz bu çalışmada hipotiroidizmi ve hipertiroidizmi hastalarda IGF-I ve IGFBP-3 gen polimorfizmlerinin etkilerini araştırarak, hormon düzeyleri ve genotip farklılıkları arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye çalıştık.

Bu çalışmada hipertiroidizm, hipotiroidizm ve kontrol grupları arasında, IGF-I (CA)₁₉ (192-194 bp, <192 bp, >194 bp) genotip dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi (Tablo 2). İkili grupları karşılaştırdığımızda kontrol ile hipertiroidili hastalar ve kontrol ile hipotiroidili hastalar arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi. Ancak bu üçlü grup arasındaki anlamlılığın özellikle hiper ve hipotiroidili hastalar arasındaki farklılıktan kaynaklandığı yapılan istatistiksel değerlendirmelerle görülmüştür.

Çalışmamızda hipotiroidili hasta grubumuzda >194 genotip sıklığının hipertiroidili hasta grubuna göre daha fazla arttığı görülmüştür. Tiroid hastalarında IGF-I (CA)₁₉ gen polimorfizmi ile ilgili daha önceden yapılmış çalışmalar olmadığından sonuçlarımızı diğer çalışmalarla karşılaştırma şansına sahip değiliz. Ancak başka hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda IGF-I geni alelini taşımayan polimorfik kişilerde, dolaşımdaki total IGF-I seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir. Aynı zamanda 192 bp ve 194 bp alellerine sahip olanlarda serum IGF-I seviyelerinin arttığı, 192 bp'den küçük ve 194 bp'den büyük alellere sahip olanlarda ise serum IGF-I seviyelerinin azaldığı ve 55-75

yaşları arasındaki kişilerde çeşitli hastalık riskinin arttığı gözlenmiştir (146). Bunun yanında, hipotiroidizmlili hastalarda yapılan bir çalışmada plazma IGF-I seviyeleri düşük olduğu ve IGF-I biyoaktivitesinin azaldığı, endokrin ve parakrin etkilerinin bozulduğu bildirilmektedir. Hipotiroidizmlili çocuklarda büyüme ve gelişme bozulmuş ve bu durumun GH/IGF-I aktivitesinin azalması sebebiyle olabileceği düşünülmektedir (99, 100). Bunun yanında IGF-I (CA)₁₉ polimorfizmini tanımlayan ve genotip dağılımlarını gösteren çeşitli literatürler bulunmaktadır. Özellikle Rosen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 192/192 genotipe sahip olan osteoporosisli orta yaşlı erkeklerde, serum IGF-I konsantrasyonunun diğer genotiplere göre % 20 daha düşük olduğunu bulmuştur. Ayrıca 192 ve 194 genotipine sahip olan sağlıklı kadın ve erkeklerde serum IGF-I seviyesinin azaldığını göstermiş ve bu kişilerde kemik mineral yoğunluğunun azalmasını ve osteoporosis riskinin artabileceğini düşünmüştür (147). Allen ve ark. tarafından sağlıklı yetişkin erkeklerde yapılan çalışmada, IGF-I (CA)₁₉ gen polimorfizminin, dolaşımdaki IGF-I konsantrasyonuyla ilişkili olmadığını gözlemlemiştir (148, 149). Daniella ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise prostat kanseri olan hastalarla kontrol grubunu karşılaştırdığında, IGF-I (CA)₁₉ gen polimorfizmi ve serum IGF-I arasındaki ilişkinin sadece kontrol grubunda olduğunu gözlemiştir. (150). Bizim çalışmada >194 genotip sıklığının yüksek olması bu hastalarda IGF-I düzeyinin düşük olabileceğini düşündürmektedir. Bu düşüklüğe bağlı olarak tiroid hormon düzeylerinin az olabileceğini ve bununla hipotiroidizmin gelişiminde rol oynayabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü tiroid bezi hücreleri üzerinde IGF-I bağlanma bölgesi bulunmaktadır. Aynı zamanda IGF-I ve IGF-I reseptörü tiroid bezi hücrelerinde eksprese edilmektedir (135). IGF-I'in tiroid bezi hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanmasıyla, tiroid hücrelerinin gelişimini ve fonksiyonları etkilediği bildirilmiştir (135). Tiroid hormonları, IGF-IR ekspresyonu yada sinyalinin düzenlenmesinde GH'dan bağımsız olarak rol oynayabilir. IGF-I, reseptörlerine bağlanarak hedef dokulara etki eder. Tiroid hormonları, hipofiz bezinden kültüre edilen IGF-IR ve IGFBP'lerin düzenlenmesini artırır ve serum tiroid hormon seviyelerinin artması eritrosit membranına bağlanan IGF-I'i artırır. Hipotiroidizm, hedef dokularda IGF-IR ekspresyonunun bozulmasına neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca hipotiroidizmde, IGF-IR sentezi yada sinyalinin bozulması, rekombinant IGF-I/IGFBP-3 kompleksinin bozulması sebebiyle oluşabileceği düşünülmektedir (137). Hipotiroidizmde, IGF-I ve IGFBP-3 serum seviyeleri azaldığı ve GH yada tiroid hormonların verilmesiyle normal bazal değerlere döndüğü bulunmuştur (137). Bizim çalışmamızda (Tablo 4), hipotroidili

hasta grubunda kendi içerisinde genotip dağılımına göre hormon değerlerini karşılaştırdığımızda genotipleri arasında anlamlı bir fark olmadığını gözlemledik.

Hipertiroidizmlili hastalarda yapılan çalışmada plazma IGF-I seviyeleri yüksek olduğu bildirilmiştir (99). Bu çalışmada ise ikili grupların genotip dağılımlarını karşılaştırdığımızda kontrol ile hipertirodli hasta grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Bunun yanında hipertirodizmlili hastalarda genotiplerine göre hormon seviyelerini karşılaştırdığımızda 192-194 genotipine sahip kişilerle <192 genotipine sahip olanlar arasında ST4 seviyelerinin istatistiksel olarak farklı olduğunu saptadık. <192 genotipli kişilerde ST4 düzeyini anlamlı olarak yüksek bulduk. Ancak literatürde sonuçlarımızı karşılaştırabileceğimiz bir çalışma olmamasına rağmen yapılan bir çalışmada <192 genotipine sahip olan kişilerde IGF-I seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Yine başka bir çalışmada serum T4 seviyelerindeki küçük fizyolojik değişikliklerin plazma IGF-I seviyeleriyle pozitif ilişkili olduğu bildirilmektedir (136).

Hipertiroidizmlili ve hipotiroidizmlili hasta grubunda IGF-I'in 192-194, <192 ve >194 genotipleri arasında ST4 düzeyleri karşılaştırıldığında aralarındaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür ve <192 genotipli grupta ST4 seviyesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca ikili karşılaştırmalarda, <192 ve >194 genotipli bireyler arasında ST3, ST4 ve TSH düzeylerinin anlamlı olarak farklı olduğu saptanmıştır. ST3 ve ST4 seviyeleri <192 genotipe sahip grupta artmaktadır. TSH düzeyi ise >194 genotipli grupta artmış olduğunu gözlemledik. Klinger ve ark. tarafından sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada, bireylere IGF-I verildiğinde, somatostatin serbestlenmesinin arttığı ve serum TSH seviyesinin azaldığı görülmüştür. Ayrıca IGF-I, T4'ün T3'e periferik dönüşümünü stimüle ettiği bilinmektedir (151). Thomas ve ark. tarafından yapılan çalışmada sağlıklı 50 ve 80 yaşlarındaki erkek ve kadınlarda serum ST4 konsantrasyonunun dolaşımdaki IGF-I seviyeleriyle pozitif ilişkili olduğunu bulmuş ve ayrıca bu kadınlarda IGF-I'in ST3/ST4 oranıyla negatif bir ilişkisi olduğunu gözlemlemiştir. Bunun nedenini, plazma IGF-I'in sadece ST4 ile ilişkili olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (152). Yine yapılan başka bir çalışmada T4 ile tedavi edilen hayvanlarda neonatal dönemde, tiroid hormonları ve IGF-II arasında, yetişkinlerde ise tiroid hormonları ve IGF-I arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yetişkinlerde, tiroid hormonlarının IGF-I sekresyonu üzerindeki etkileri, GH tarafından düzenlenirken, neonatal dönemde insülin tarafından

düzenlendiği bilinmektedir (153). Neonatal dönemde tiroidektomizeli sıçanlarda, vücut ağırlığı, kan glukoz seviyesi, serum T3 ve T4'ün azaldığı, GH, insülin ve plazma TSH seviyesinin arttığı görülmüştür. Bu sıçanlara T4 verildikten sonra vücut ağırlığı, serum T3 ve T4 seviyesinde artış bulunmuştur (153). Hipofizektomize ve tiroidektomize sıçanlara T4 verilmesi GH yokluğunda IGF aktivitesini stimüle eder. Böyle bir durumda T4 yokluğunda GH verilen hayvan yada insanlarda büyüme bozuklukları görülmektedir. Ayrıca IGF-I mRNA hipotiroidizmi kişilerde azalır ve tiroid hormonunun IGF-I üretimi üzerinde direkt etkileri in vitro deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (142). Yapılan bir çalışmada dolaşımda artan IGF-I'in guatr oluşumuna neden olduğu bildirilmektedir (154). Bu çalışmada, tiroide IGF-I ve IGF-IR eksprese edilen transgenik farelerde guatr oluştuğu, dolaşımdaki tiroid hormon seviyelerinin arttığı ve TSH konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir (154).

Tiroid hormonları IGF-I seviyelerinde etkili olabilen GH salınımını düzenler. Tiroid hormonlarından T3, çeşitli doku ve organlarda IGF-I üretimini stimüle eder (145). Bazı memeli türlerinde, besin alımının azalması yada yokluğunda plazma GH, T4, kortikosteron, rT3, glukogan ve IGF-II artarken, IGF-I, T3, insülin azalmaktadır. Kısa dönem besin yetersizliğinde bazı memelilerde T3, IGF-I seviyeleri azalır. Ancak D₃ aktivitesi artmaktadır (155).

T3, osteoblastik hücrelerde IGF-I mRNA miktarını artırır ve kemik dokusundan IGF-I serbestlenmesini stimüle eder. Ayrıca kemik dokularında IGF-I protein artışını sağlar. Tiroid bezinde IGF-I fibroblastları, follikül hücreleri ve endotelial hücreleri stimüle eder. IGF-I ve TSH arasındaki etki folliküler hücre büyümesi ve fonksiyonunun stimülasyonu için gereklidir. TSH IGFBP'lerin sekresyonunu inhibe etmektedir. T3 hipertrofik farklılaşmayı azaltırken, IGF-I üremeyi stimüle eder. T4 periferel dokularda T3'e dönüşebilen bir prohormondur ve böylece aktif hale geçer. GH T4'ün T3'e dönüşümünü stimüle eder (145).

Çalışmamızda hipertiroidili hasta, hipotiroidili hasta ve kontrol grupları arasında, IGFBP-3 -202 A/C bölgesini tanımlayan (AA, AC, CC) genotip dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemedik. Ancak ikili grupların genotip dağılımlarını karşılaştırdığımızda kontrol ile hasta grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, hipotiroidililerle hipertiroidililer arasında IGFBP-3 gen polimorfizmi için genotip

dağılımları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Hipotiroidizmlilerde AC genotip sıklığı % 63.8 iken, hipertiroidililerde AC genotip sıklığının % 34.5 olarak saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada, IGFBP-3 -202 A/C polimorfizminin dolaşımdaki IGFBP-3 seviyelerini etki edebileceği bildirilmektedir. Özellikle AA genotipine sahip olan bireylerde IGFBP-3 serum seviyeleri yüksek olduğu, CC genotipinde IGFBP-3 serum seviyesi azaldığı bulunmuştur (148). Çeşitli hasta grupları arasında yapılan bir çalışmada, IGFBP-3 -202 promoter bölgesindeki A/C polimorfizminde hasta ve kontrol grupları arasında önemli bir ilişki bulunmamasına rağmen CC genotipine sahip olanlarda serum IGFBP-3 seviyelerinin düşük olduğunu ve bu da farklı hastalıkların ilerlemesi ve gelişiminde önemli olduğu rapor edilmektedir (156). Ayrıca IGFBP-3 (C -202 A) polimorfizmi dolaşımdaki IGFBP-3 seviyeleriyle ilişkilidir. Al-Zahrani et al. tarafından meme kanseri üzerinde yapılan çalışmada, AA genotipine sahip olan bireylerde hastalık riski azaldığı ve IGFBP-3 seviyesinin artması, çeşitli hastalıklara karşı vücudu koruduğu bulunmuştur (157). Bunun yanında, AC yada CC genotipine sahip olanlarda hastalık riskinin arttığı görülmüştür. IGFBP-3 A/C gen polimorfizminin, çeşitli hastalıklar üzerindeki biyolojik aktivitesi tam olarak bilinmemektedir ve bununla ilgili gelecekte çeşitli çalışmaların yapılması faydalı olacaktır. Tiroid hormon fonksiyonları, hipertiroidizm ve hipotiroidizmi hasta grupları arasında IGF-I (CA)₁₉ ve IGFBP-3 -202 A/C gen polimorfizminin etkisi daha önceki literatür bilgilerinde bulunmamaktadır. Farklı doku ve organlarda, özellikle kanser hücreleri üzerinde bu polimorfizmin etkilerini araştıran oldukça fazla çalışma bulunmaktadır ve çeşitli etkiler görülmüştür. Ayrıca, IGF-I (CA)₁₉ ve IGFBP-3 -202 A/C bölgesini tanımlayan genotip dağılımlarındaki etkilere bağlı olarak bu büyüme faktörlerin dolaşımdaki konsantrasyonunun arttığı ve azaldığını gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.

Çalışmamızda, hipertiroidili hasta grubunda IGFBP-3'ün AA, AC, CC genotipine sahip bireylerin hormon seviyeleri değerlendirildiğinde, ikili ve üçlü karşılaştırmalarda, gruplar arasında hormon düzeyleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Hipotiroidili hasta grubunda da IGFBP-3'ün üç genotipinin hormon seviyeleri arasında fark yoktur. Ancak ikili karşılaştırmalarda, AA ve AC genotipleri arasında TSH düzeylerine bakıldığında; AA genotipinde TSH seviyesinin arttığı gözlenmiştir. Daha önce IGFBP-3 -202 A/C polimorfizmin TSH seviyeleri üzerinde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak yapılan bir çalışmada TSH'ın, IGFBP-3 sekresyonunu inhibe

ettiği ve tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde etkili olan inhibitörlerin IGFBP-3 sentezini arttırdığı bildirilmektedir (6).

Hipotiroidizimli sıçanlarda IGFBP-3 plazma konsantrasyonunun azalması karaciğerde IGFBP-3 mRNA seviyelerinin azalmasıyla ilişkili olduğu görülmüştür (158). IGF-I'in çoğu plazmada IGFBP-3'e bağlanarak dolaşır. Dolaşımında IGFBP-3'ün azalması, dolaşımdan IGF-I'in çok hızlı bir şekilde ayrılmasına neden olmaktadır. Kemik ve kas dokularında IGF-I ilavesinin stimülatör etkileri tiroid fonksiyonlarıyla etkili olabilir (158). Aynı şekilde konjenital hipotiroidizimli çocuklarda serum IGFBP-3 seviyeleri düşüktür ve böyle kişilere tiroid hormonlarının verilmesiyle serum IGFBP-3 seviyelerinde artış bulunmuştur (145).

Belsing ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, total T4, IGFBP-3 arasında negatif bir ilişki olduğu bulunmuştur. IGF serbestleştirici peptidler ve tiroid antikoru ve anti tiroid peroksidazlar (anti TPO) arasında pozitif bir ilişki varken, TSH reseptör antikoru (TRAb) IGFBP-3 ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu farklılıkların sebebi bilinmemektedir. Ancak total yada serbest tiroid hormonlarının farklı kullanımı, IGF-R sayısındaki değişimler, IGF serbestleştirici peptidlerin anabolik etkileri arasındaki etkileşim, katabolik tiro toksik şartlar yada beslenme durumu ve enerji alınımındaki değişiklikler sebebiyle olabileceği düşünülmektedir. Böylece bu hastalarda metabolik olaylar dolaşımdaki IGF-I ve IGFBP-3 tarafından etkilenmektedir (112). Bizim yaptığımız bu çalışmada ise hipertiroidizm ile hipotiroidizmliler arasında Anti-Tg ve Anti-TPO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca bu hasta gruplarında hem IGF-I (CA)₁₉ bölgesini ve IGFBP-3 -202 A/C bölgesini tanımlayan genotip dağılımlarına göre Anti-Tg, Anti-TPO hormon düzeyleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak; IGF-I gen polimorfizminin >194 bp genotip sıklığının artması ve IGFBP-3 gen polimorfizminde AC genotip sıklığının artması hipotiroidizm riskinin artmasına neden olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak araştırmamızda: (1) Hipotiroidizm ve hipertiroidizmlili hasta grubu arasında ST3, ST4 ve TSH düzeylerine bakıldığında hipotiroidililerde, ST3 ve ST4 azalırken, TSH artmış, hipertiroidililerde ise ST3 ve ST4 seviyeleri artarken, TSH seviyesinin azaldığı görülmüştür. Bunun yanında hipertiroidizm ile hipotiroidizmliler arasında Anti-Tg ve Anti-TPO düzeyleri arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. (2) Hipertiroidizm, hipotiroidizm ve kontrol grubunda, IGF-I (CA)₁₉ bölgesini tanımlayan (192-194 bp, <192 bp, >194 bp) genotip dağılımları arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark yoktur. İkili grupların genotip dağılımlarını karşılaştırdığımızda kontrol ile hasta grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, hipotiroidililerle hipertiroidililer arasında IGF-I (CA)₁₉ gen polimorfizmi için genotip dağılımları arasındaki farkın istatikselsel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. (3) İkili karşılaştırmalarda, hipertiroidili hasta grubunda, 192-194 ve <192 genotipleri arasında ST4 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. (4) Hipotiroidili hasta grubunda IGF-I'in üç genotipinin hormon seviyeleri ve ikili karşılaştırmalarda, gruplar arasında hormon düzeyleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. (5) Hipertiroidizm, hipotiroidizm ve kontrol grubunda, IGFBP-3 -202 A/C bölgesini tanımlayan (AA, AC, CC) genotip dağılımları arasındaki farklılık istatikselsel olarak anlamlı değildir. Hipotiroidili ve hipertiroidili hastaların genotip dağılımlarını karşılaştırdığımızda, Hipotiroidililerde AC genotip sıklığı (% 63.8), hipertiroidililere göre (% 34.5) daha fazla olduğu ve bu farkın istatikselsel olarak anlamlı olduğunu bulduk. (6) Hipertiroidili hasta grubunda IGFBP-3'ün üç genotipinin hormon seviyeleri ve ikili karşılaştırmalarda, gruplar arasında hormon düzeyleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. (7) Hipotiroidili hasta grubunda IGFBP-3'ün üç genotipinin hormon seviyeleri arasında fark yoktur. Ancak ikili karşılaştırmalarda, AA ve AC genotipleri arasında TSH düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. (8) Hipertiroidili ve hipotiroidili hasta grubunda IGF-I'in 192-194, <192 ve >194 genotipleri arasında ST4 düzeyleri ve ikili karşılaştırmalarda, <192 ve >194 genotipleri arasında ST3, ST4 ve TSH düzeyleri açısından istatikselsel olarak anlamlıdır. (9) Hipertiroidili ve hipotiroidili hasta grubunda IGFBP-3'ün üç genotipi arasında ST3 düzeyleri ve ikili karşılaştırmalarda, AC, CC genotipleri ve ST3, ST4 hormon düzeyleri arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Hagiuda J, Kuroda I, Tsukamoto T, Ueno M, Yokota C, Hirose T, Deguchi N. Ectopic thyroid in an adrenal mass. a case report *BMC Urology*, 6:18, 2006.
2. Maran RR. Thyroid Hormones Their Role In Testicular Steroidogenesis. Taylor & Francis Inc. *Archives of Andrology*, 49:375–388, 2003.
3. Fountoulakis KN, Kantartzis S, Siamouli M, Panagiotidis P, Kaprinis S, Iacovides A, Kaprinis G. Peripheral thyroid dysfunction in depression. *The World Journal of Biological Psychiatry*; 7(3): 131-137, 2006.
4. Decuyper E, Van Asa P, Van der Geyten S, Darras VM. Thyroid hormone availability and activity in avian species. *Domestic Animal Endocrinology* 29, 63-77, 2005.
5. Wrutniak-Cabello C, Casas F, Cabello G. Thyroid hormone action in mitochondria. *Journal of Molecular Endocrinology* 26, 67-770952-5041/01/026-067, 2001.
6. Vesely D, Astl J, Latuvka P, Matucha P, Betka J. Serum Levels of IGF-I, HGF, TGF β 1, bFGF and VEGF in Thyroid Gland Tumors *Physiol. Res.* 53: 83-89, Czech Republic, 2004.
7. Wang Y, Nishida S, Sakata T, Elalieh HZ, Chang W, Halloran BP, Doty SB, Bikle DD. Insulin-Like Growth Factor-I is Essential For Embryonic Bone Development. *University of California, Endocrine Society* 30,31 (2006).
8. Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth, *Cell* 75, 73–82, 1993.
9. Turgut G, Kaptanoğlu B, Turgut S, Genç O, Tekintürk S. Influence of acute exercise on urinary protein, creatinine, insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF Binding Protein-3 concentration in children, *Tohoku J Exp Med*, 201, 165-170, 2003.
10. Turgut S, Kaptanoğlu B, Emmungil G, Turgut G. Increase plasma levels of growth hormone, insülin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein 3 in pregnant rats with exercise. *Turkey Tohoku J. Exp. Med*, 208, 75-81, 2006.
11. Torres-Aleman I. Insulin-like growth factors as mediators of functional plasticity in the adult brain. *Horm. Metab. Res.* 31, 114–119, 1999.
12. Iglesias P , Bayon C , Mendez J, Gancedo PG, Grande C , Diez JJ . Serum insulin-like growth factor type 1, insulin-like growth factor-binding protein-1,

- and insulin-like growth factor-binding protein-3 concentrations in patients with thyroid dysfunction. Department of Endocrinology Nov;11(11):1043-8, 2001.
13. Daughaday WH, Hall K, Raben MS, Salmon WD, Brande LD. Somatomedin proposed designation for sulphation factor. *Nature*. 235:107, 1972.
 14. Daughaday WH, Hall K, Raben MS, Salmon WD, Brande LD. On the nomenclature of the somatomedins and insulin-like growth factors. *Clin Endocrinol Metab*. 1075-6, 1987.
 15. Ganong WF *Tıbbi Fizyoloji* 20. Baskı 386, 392 İstanbul, 2002.
 16. Yılmaz B. *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi* 1. Baskı 43-44 Ankara, 1999.
 17. Yakar S, Stannard B, Butler A, Accili D, LeRoith D. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. *Endocrine Society Meeting, CA. Oral Session OR6-3*, 1999.
 18. Adamo M, Werner H, Roberts CT, LeRoith D. Regulation by fasting of rat insulin-like growth factor I and its receptor. Effects on gene expression and binding. *J Clin Invest*. 84:619-26, 1989.
 19. Clark R. The somatogenic hormones and insulin-like growth factor-I: stimulators of lymphopoiesis and immune function. *Endocr Rev*. 18:1457-79, 1997.
 20. Baxter RC. Insulin-like growth factor (IGF) binding proteins: the role of serum IGF-BPs in regulating IGF availability. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 372:107-14, 1991.
 21. Li Q, Li B, Wang X, Leri A, Jana KP, Liu Y, Kajstura J, Baserga R, Anversa P. Overexpression of insulin-like growth factor- I in mice protects from myocyte death after infarction, attenuating ventricular dilation, wall stress, and cardiac hypertrophy. *J Clin Invest*; 100: 1991-9, 1997.
 22. Freestone NS, Ribaric S, Mason WT. The effect of insulin-like growth factor-I on adult rat cardiac contractility. *Mol Cell Biochem*; 163/164: 223-9, 1996.
 23. Fan J, Wojnar MM, Theodorakis M, Lang CH. Regulation of insulin-like growth factor (IGF)-I mRNA and peptide and IGF-binding proteins by interleukin-1. *J Physiol*; 270: R621-9, 1996.
 24. Lang CH, Cooney R, Vary TC. IL-1 receptor antagonist attenuates sepsis-induced alterations in the IGF system and protein synthesis. *J Physiol*; 270:E430-7. (1996).
 25. Ren J, Samson WK, Sowers JR. Insulin-like growth factor I as a cardiac hormone. *J Mol Cell Cardiol*; 31: 2049-61, 1999.

26. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders, 1016-1031, 2003.
27. Whitley RJ, Meikle AW, Watts NB. Pituitary Function. Saunders Company 626-61, 1996.
28. Baykal Y, Kılınç R, Kutlu M. İnsülin benzeri büyüme faktörleri ve reseptörleri. Sendrom;10:77-87, 1998.
29. Kritsch KR. Insulin-like growth factor-I system by nutrition and dexamethasone. University of Wisconsin-Madison 2:40, 2000.
30. Wang L. The interaction between insulin-like growth factor and cyclic AMP and gliomas. 2001.
31. Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins: The Endocrine Society: 27599-7170, 1995.
32. Baserga R. The contradictions of the insulin like growth factor 1 receptor. Oncogene; 19: 5574-81, 2000.
33. Chen K, Nezu R, Wasa M, Sando K, Kamata S, Takagi Y, Okada A. Insulin like growth factor-1 modulation of intestinal epithelial cell restitution. J. Parenter. Enteral. Nutr; 23: 89-92, 2000.
34. Czech MP. Signal transmission by the IGF's. Cell. 59: 235-238, 1989.
35. Duncan MD, Korman LY, Bass BL. Epidermal growth factor primes intestinal epithelial cells for proliferative effect of insulin-like growth factor I. Dig. Dis. Sci. 39: 2197-201, 1994.
36. Nguyen UN, Mouglin F, Simon Rigaud ML, Rouillon JD, Marguet P, Regnard J. Influence of exercise duration on serum insulin-like growth factor and its binding proteins in athletes. Eur J Appl Physiol 78 pp. 533-537, 1998.
37. Motomura N, Lou H, Orskov H. Exposure of vascular allografts to insulin-like growth factor-I (IGF-I) increases vascular expression of IGF-I ligand and receptor protein and accelerates arteriosclerosis in rats. Transplantation 65: 1024-30, 1994.
38. Moschos SJ, Mantzoros CS. The role of the IGF system in cancer: from basic to clinical studies and clinical applications. Oncology 63 317-332, 2002.
39. Fryburg A, Jahn LA, Hill SA, Oliveras DM, Barrett EJ. Insulin and insulin-like growth factor-I enhance human skeletal muscle protein anabolism during hyperaminoacidemia by different mechanisms. J Clin Invest 96, 1722-1729, 1995.

40. Saetrum Opgaard O, Wang PH. IGF-I is a matter of heart. *Growth Hormone-IGF Research* 15, 89–94, 2005.
41. Tan DS, Cook A, Chew SL. Nucleolar localization of an isoform of the IGF-I precursor. *BMC Cell Biology*, 3:17, 1471-2121/3/17, 2002.
42. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Denmark Growth Hormone-IGF Research* 13; 113–170, 2003.
43. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocr Rev*, 20, 761–787, 1999.
44. Aberg MA, Aberg ND, Hedbacker H, Oscarsson J, Eriksson PS. Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus. *J. Neurosci.* 20 ;2896–2903, 2000.
45. Çömlekçi A. Doku büyüme faktörleri ve eikozanoidler. İzmir Güven Kitabevi, 45-59, 2004.
46. Collet-Solberg PF, Cohen P. The role of the insulin like growth factor binding proteins and the IGFBP proteases in modulating IGF action. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*; 25 (3): 591-614, 1996.
47. Colao A, Vitale G, Pivonello R, Ciccarelli A, Soma CD, Lombardi G. The heart: an end-organ of GH action. *Journal of Endocrinology*; 151 S93–S101, 2004.
48. Vasan RS, Sullivan LM, Agostino B, Roubenoff R, Harris T, Sawyer DB, Levy D, Wilson P. Serum Insulin-like Growth Factor I and Risk for Heart Failure in Elderly Individuals without a Previous Myocardial Infarction: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 139:642-648, 2003.
49. Volterrani M, Giustina A, Manelli F. Role of growth hormone in chronic heart failure. *Ital Heart J*; 1: 732-8, 2000.
50. Böger RH, Skamira C, Bode-Böger SM. Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency. *J Clin Invest*; 98: 2706-13, 1996.
51. Li B, Setoguchi M, Wang X. Insulin-like growth factor-I attenuates the detrimental impact of nonocclusive coronary artery constriction on the heart. *Circ Res*; 84: 1007-19, 1991.
52. Burger AM, Leyland-Jones B, Benerjee K, Spyropoulos DD, Seth AK. Essential roles of IGFBP-3 and IGFBP-rP1 in breast cancer. *European Journal of Cancer* 41, 1515–1527, 2005.

53. Alyanak A. Psoriasisste serum IGF-I düzeyleri ve insülin direnci. İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği uzmanlık tezi İstanbul, 2005.
54. Shan YX, Liu TJ, Su HF, Samsamshariat A, Mestrl R, Wang PH. Hsp10 and Hsp60 modulate Bcl-2 family and mitochondria apoptosis signaling induced by doxorubicin in cardiac muscle cells, *J. Mol. Cell Cardiol.* 35 (9), 1135–1143, 2003.
55. Hunt KJ, Lukanova A, Rinaldi S, Lundin E, Norat T, Palmqvist R, Stattin P, Riboli E, Hallmans G, Kaaks R. A Potential Inverse Association Between Insulin-Like Growth Factor I and Hypertension. *Epidemiol*;16:563–571, 2006.
56. Anderson MF, Aberg M, Nilsson M, Eriksson P. Insulin-like growth factor-I and neurogenesis in the adult mammalian brain. *Developmental Brain Research* 134, 115–122, 2006.
57. Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin- like growth factors in embryonic and postnatal growth, *Cell* 75, 73–82, 1993.
58. Torres-Aleman I. Insulin-like growth factors as mediators of functional plasticity in the adult brain. *Horm. Metab. Res.* 31, 114–119, 1999.
59. Yu H, Rohan T. Role of the Insulin-Like Growth Factor Family in Cancer Development and Progression. *J Natl Cancer Inst*; 92:1472–89, 2000.
60. Dore S, Kar S, Chabot JG, Quirion R. Impact of neonatal kainate treatment on hippocampal insulin-like growth factor receptors, *Neuroscience* 91,1035–1043, 1999.
61. Carro E, Torres-Aleman I. Serum insulin-like growth factor I in brain function. *J Med* 55 (2): 59–63, 2006.
62. Ding H, Gao XL, Hirschberg R. Impaired actions of insulin-like growth factor 1 on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of rats with chronic renal failure. *J Clin Inves*; 97(4): 1064-1075, 1996.
63. Luigi LD, Conti FG, Casini A. Growth hormone and insulin-like growth factor I responses to moderate submaximal acute physical exercise in man: effects of octreotide, a somatostatin analogue, administration. *J Sports Med.*18,257–263, 1997.
64. Liu JH, Baker J, Perkins A, Robertson E, Efstratiadis A. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor (Igf-1) and Type I IGF receptor (Igf1r). *Cell* 75, 59–72, 1993.

65. Nakayama Y, Yamamoto T, Shinichi A. IGF-I, IGF-II and insulin promote differentiation of spermatogonia to primary spermatocytes in organ culture of newt testes. *Int. J. Dev. Biol.* 43: 343-347, 1999.
66. Rabkin R, Schaefer F. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and the kidney. *Germany Growth Hormone-IGF Research* 14, 270–276, 2004.
67. Ristic C, Flyvbjerg A, Drop LS. The physiological and pathophysiological roles of the GH/IGF-axis in the kidney. *Denmark Growth Hormone-IGF Research* 14, 418–430, 2004.
68. Chin E, Zhou J, Bondy CA. Renal growth hormone receptor gene expression: relationship to renal insulin-like growth factor system. *Endocrinology* 131, 3061–3066, 1992.
69. Sandra A, Boes M, Dake BL, Stokes JB, Bar RS. Infused IGF-I/IGFBP-3 complex causes glomerular localization of IGF-I in the rat kidney. *J. Physiol.* 275, E32–E37, 1998.
70. Verzola D, Villaggio B, Berruti V, Gandolfo MT, Deferrari G, Garibotto G. Apoptosis induced by serum withdrawal in human mesangial cells. Role of IGFBP-3. *Exp. Nephrol.* 9, 366–371, 2001.
71. Tack I, Elliot SJ, Potier M, Rivera A, Striker GE, Striker LJ. Autocrine activation of the IGF-I signaling pathway in mesangial cells isolated from diabetic NOD mice. *Diabetes* 51, 182–188, 2002.
72. Govoni KE, Baylink DJ, Mohan S. The multi-functional role of insulin-like growth factor binding proteins in bone. *Pediatr Nephrol.* 20:261–268, 2004.
73. Froesch ER, Zapf J. IGFs/somatomedins: Structure secretion biological actions and physiological role. *Horm Res* 24:121–131, 1986.
74. Schulze PC, Spate U. Insulin-like growth factor-1 and muscle wasting in chronic heart failure. *The International Journal of Biochemistry-Cell Biology* 37, 2023–2035: (2005).
75. Toklucu MÖ. Fetal malnütrisyonun klinik skorlaması (canscore) ve ailenin sosyoekonomik durumu ile ilişkisi. (uzmanlık tezi) İstanbul, 2006.
76. Juul A, Dalgaard P, Blum WF. Serum levels of insulin like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80, 2534–2542, 1995.

77. Ibanez L, Potau N, Zampolli M. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 2283–2288, 1997.
78. Janssen, JA Stolk RP, Pols HA. Serum free IGF-I, total IGF-I, IGFBP-1 and IGFBP-3 levels in an elderly population: relation to age and sex steroid levels, *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 48, 471–478, 1998.
79. Hokama JY, Streeper RS, Henriksen EJ. Voluntary exercise training enhances glucose transport in muscle stimulated by insulin-like growth factor I. *J Appl Physiol* 82, 508–512, 1997.
80. Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Lappas G. Serum insulin-like growth factor I in a random population sample of men and women: relation to age, sex, , smoking habits, coffee consumption and physical activity, blood pressure and concentrations of plasma lipids, fibrinogen, parathyroid hormone and osteocalcin. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 41, pp. 351–357, 1994.
81. Yu H, Spitz MR, Mistry J. Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a case-control analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 91, pp. 151–156, 1999.
82. Yuan JM, Travlos GS, Gao YT, Wilson RE, Ross RK, Yu MC. Insulin-like growth factor I, IGF-binding protein 3, and lung cancer risk in a prospective study of men in China. *Journal of the National Cancer Institute* 94 749–754, 2002.
83. Kele M, Gündoğdu M, Erdem F, Türkeli M, Yıldız L, Turhan H. Non-Hodgkin Lenfomalı Hastalarda IGF-I ve IGFBP-3 Düzeyleri. *Erzurum Fırat Tıp Dergisi*;11(2): 98-102, 2006.
84. Zık B. Horozlarda Üropigi Bezinde IGF-I Reseptörünün İmmuno histokimyasal Yerleşimi. *J. Fac. Vet. Med.* 23, 1-2-3: 43-48, 2004.
85. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, Odwyer S, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3 and cancer risk. *The Lancet* Vol 363 April 24, 2004.
86. Rietveld I, Janssen JA, Van Rossum EF, Houwing-Duistermaat JJ, Rivadeneira F, Hofman A, Pols HA, Van Duijn CM, Lamberts SW. Polymorphic CA repeat in the IGF-I gene is associated with gender-specific differences in body height, but has no effect on the secular trend in body height. *Clinical Endocrinology* 61. 195-203, 2004.

87. Rotwein P, Yokoyama S, Didier DK, Chirgwin JM. Genetic analysis of the hypervariable region flanking the human insulin gene. *Am J Hum Genet*; 39:291–9, 1986.
88. Schildkraut JM, Wahnefried WD, Wenham RM, Grubber J, Jeffreys AS, Grambow SC, Marks JR, Moorman PG, Hoyo C, Ali S, Walther PJ. IGF1 (CA)₁₉ Repeat and IGFBP3 -202 A/C Genotypes and The Risk of Prostate Cancer In Black and White Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 14(2):403-8, 2005.
89. Fletcher O, Gibson L, Johnson N, Altmann DR, Holly JM, Ashworth A, Peto J, Silva Idos S. Polymorphisms and Circulating Levels in the Insulin-Like Growth Factor System and Risk of Breast Cancer:A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 14(1):2–19, 2005.
90. LaFranchi SH, Hanna CE, Kappy MS, Allen DB, Geffner ME. The thyroid gland and its disorders. *Principles and Practice of Pediatric Endocrinology*, Charles C. Thomas, Springfield, IL, p. 343, 2005.
91. Yılmaz C. Embriyoloji. Tiroid, Paratiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 6-8, 2005.
92. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Clark OH, Duh QY (ed). *Textbook of endocrine surgery*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 8-14, 1997.
93. Greenspan FS. The thyroid gland, in: F.S. Greenspan, D.G. Gardner (Eds.), *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed., McGraw Hill, New York, pp. 215–247, 2004
94. Ede B. Tiroid Cerrahisinde Tiroid Hormonlarının Peroperatif Değişimleri. (Uzmanlık Tezi) İstanbul, 2006.
95. Lechan RM, Fekete C. Feedback regulation of thyrotropin-releasing hormone (TRH): mechanisms for the non-thyroidal illness syndrome. *J. Endocrinol. Invest.* 27 (Suppl. (6)), 105–119, 2004.
96. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). *Principles of Surgery*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1661-1687, 1999.
97. Kaynaroğlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ (ed). *Temel Cerrahi*. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1523-1524, 1996.
98. Spencer CA, Thyroid testing for the new millennium. Thyrotropin/thyroid stimulating hormone (TSH) measurement, *Thyroid* 13, 33–44, 2003.

99. Kogai T, Taki K, Brent GA. Enhancement of sodium/iodide symporter expression in thyroid and breast cancer. Great Britain. *Endocrine-Related Cancer* 13 797–826, 2006.
100. Stelios F, George P, Agathocles T. The role of iodine in the evolution of thyroid disease in Greece: from endemic goiter to thyroid autoimmunity. *Hormones*, 6(1):25-35, 2007.
101. Schlumberger M, Ludovic L, Diego R, Sebastiano F, Bidart JM. Defects in iodide metabolism in thyroid cancer and implications for the follow-up and treatment of patients. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* doi:10.1038/ncpendmet 0449, 2007.
102. Jonathan S, Peter A. Physiology of thyroid hormone Synthesis, Secretion and Transport. Falk SA (ed). *Thyroid disease*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincot-Raven; 29-40, 1997.
103. Maran RR. Thyroid Hormones Their Role In Testicular Steroidogenesis. Taylor & Francis Inc. *Archives of Andrology*, 49:375–388, 2003.
104. Lechan RM, Fekete C. The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism. *Prog. Brain Res.* 153, 2006.
105. Bouknight AL. Thyroid physiology and thyroid function testing. *Otolaryng Clin N Am.*; 36: 9-15, 2003.
106. Veerle MD, Serge G, Eduard RK. Thyroid hormone metabolism in poultry. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* 4 (1), 13–20, 2000.
107. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action *J. Clin. Invest.* 116:2571–2579, 2006.
108. Alkemade A, Friesema EC, Kuiper GG, Wiersinga WM, Swaab DF, Visser TJ, Fliers E. Novel neuroanatomical pathways for thyroid hormone action in the human anterior pituitary. *Eur. J. Endocrinol.* 154, 491–500, 2006.
109. Clement K, Viguerie N, Diehn M, Alizadeh A, Barbe P, Thalamas C, Storey JD, Brown PO, Barsh GS, Langin D. In Vivo Regulation of Human Skeletal Muscle Gene Expression by Thyroid Hormone. *Genome Res.* 12: 281-291, 2002.
110. Dorshkind K, Horseman ND. The Roles of Prolactin, Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-I, and Thyroid Hormones in Lymphocyte Development and Function: Insights from Genetic Models of Hormone and Hormone Receptor Deficiency. U.S.A. *Endocrine Reviews* 21(3): 292–312, 2000.

111. Yvonne Y. Shao, Lai Wang, R. Tracy Ballock. Thyroid hormone and the growth plate *Rev Endocr Metab Disord* DOI 10.1007/s 11154-006-9012-2. Springer Science, Business Media, LLC, 2006.
112. Zimmermann-Belsing T, Juul A, Holst JJ, Rasmussen UF. The insulin-like growth axis in patients with autoimmune thyrotoxicosis: Effect of antithyroid drug treatment. *A Growth Hormone-IGF Research* 14, 235–244, 2004.
113. Vella V, Mineo R, Frasca F, Mazzon E, Pandini G, Vigneri R, Belfiore A. Interleukin-4 Stimulates Papillary Thyroid Cancer Cell Survival: Implications in Patients with Thyroid Cancer and Concomitant Graves' Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(6):2880–2889, 2004.
114. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *Canadian Medical Association Journal*; 168(5):124-135, 2003.
115. Panzer C, Beazley R, Braverman L. Rapid Preoperative Preparation for Severe Hyperthyroid Graves' Disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 89(5): 2142-2144, 2004.
116. Pearce EN, Braverman LE.. Hyperthyroidism: advantages and disadvantages of medical therapy. *Surg Clin N Am*; 84: 833-847, 2004.
117. El Fassi D, Nielsen CH, Hasselbalch HC, Hegedüs L. The rationale for B lymphocyte depletion in Graves' disease. Monoclonal anti-CD20 antibody therapy as a novel treatment option. *European Journal of Endocrinology* 154 623–632, 2006.
118. Schmid C, Zwimpfer C, Brandle M, Krayenbühl PA, Zapf J, Wiesli P. Effect of thyroxine replacement on serum IGF-I, IGFBP-3 and the acid-labile subunit in patients with hypothyroidism and hypopituitarism *Clinical Endocrinology* 65, 706–711, 2006.
119. Pu-Qing Y, Hong Y. Hypothyroidism increases Fos immunoreactivity in cholinergic neurons of brain medullary dorsal vagal complex in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 289:892-899, 2005.
120. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 19: 35–63, 1990.
121. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med* 130: 750–758, 1999.
122. Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. *Thyroid* 4: 319–326, 1994.

123. Clark OH. Thyroid and parathyroid. Way LW, Dohery GM (ed). Current Surgical diagnosis and treatment. 11th ed. New York: 298-318, 2003.
124. Yen PM. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. The American Physiological Society. 0031-9333/01 Vol. 81, No. 3, 2001.
125. Klein I, Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart. *Endocrinol Metab Clin N Am* 27: 51–62, 1998.
126. Dillmann WH. Thyroid hormone action and cardiac contractility-a complex affair. *Endocrinology* 137: 799–801, 1996.
127. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid Hormone Action in the Heart. *Endocrine Reviews* 26(5):704–728 in U.S.A, 2005.
128. Ojamaa K, Sabet A, Kenessey A, Shenoy R, Klein I. Regulation of rat cardiac gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific. *Endocrinology* 140: 3170–3176, 1999.
129. Calvo R, Obregon MJ, Ruiz C, Escobar F, Morreale EG. Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not 3,5,39-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. *J Clin Invest* 86:889–899, 1990.
130. Jack H. Schwartz. Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. The Endocrine Society, 0163-769x/97/ vol.18, no.4 © U.S.A 1997.
131. Farwell AP, Susan A, Dubord-Tomasetti AZ, Pietrzykowski J. Dynamic Nongenomic Actions of Thyroid Hormone in the Developing Rat Brain. *Endocrinology* 147(5): 2567–2574, 2006.
132. Prummel MF, Brokken LJ, Meduri G, Misrahi M, Bakker O, Wiersinga WM. Expression of the thyroid-stimulating hormone receptor in the folliculo-stellate cells of the human anterior pituitary. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 4347–4353, 2000.
133. Fliers E, Alkemade A, Wiersinga WM, Swaab DF. Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease. *Prog. Brain Res.* 153, 2006.
134. Geris KL, Laheye A, Berghman LR, Kühn ER, Darras VM. Adrenal inhibition of corticotropin-releasing hormone - induced thyrotropin release: a comparative study in pre- and posthatch chicks. *J. Exp. Zool.* 284, p. 776–782, 1999.
135. Dumont JE, Maenhaut C, Pirson I, Baptist M, Roger PP. Growth factors controlling the thyroid gland, *Bailliere's Clin Endocrinol metabol* 5:727-755, 1991.

136. Wang JF. The interaction of thyroid stimulating hormone (TSH), insulin-like growth factors (IGFs), and insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) in the regulation of the synthesis and secretion of thyroid hormones by cultured sheep thyroid cells. Department physiology The University of Western Ontario, London, 1995.
137. Nanato-Salonen K, Muller HL, Hoffmann AR, Vu TH, Rosenfeld RG. Mechanisms of thyroid hormone action on the insulin-like growth factor system: All thyroid hormone effects are not growth mediated. *Endocrinology*, 132, 781-788, 1993.
138. Rodriguez-Arno J, Miell J, Thomas M, McGregor AM, Ross RJ. Changes in hepatic insulin-like growth factor binding proteins-1, -2, -3 mRNA levels in rats with altered thyroid status. *Journal of Endocrinology*, 140, 251-255, 1994.
139. Ramos S, Goya L, Martin MA, Escriva F, Pascual-Leone AM. Influence of hypothyroidism on circulating concentrations and liver expression of IGF-binding proteins mRNA from neonatal and adult rats. *Journal of Endocrinology* 172, 363–373, 2002.
140. Wang J, Grunler J, Lewitt MS. Gender-Specific Pattern of Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-3 Protease Activity in Mouse Thyroid *Endocrinology*, March, 145(3):1137–1143, 2004.
141. Miell JP, Thomas MR, Taylor AM, Ross RJM, McGregor AM. Endocrine and paracrine changes in IGF-I induced by thyroid disorder. 74 th annual Meeting of the American Endocrine Society; A1183, 347, 1992.
142. Amit T, Hertz P, Ish Shalom S. Effects of hypo and hyperthyroidism on growth hormone binding protein. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 35:159-162, 1991.
143. Miell JP, Taylor MS, Zini M, Maheshwari HG, Ross R, Valcavi R. Effects of Hypothyroidism and Hyperthyroidism on Insulin-Like Growth Factors (IGFs) and Growth Hormone- and IGF-Binding Proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 76:950-955, 1993.
144. Kandemir N, Yordam N, Oguz H. Age-related differences in serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGFbinding protein-3 levels in congenital hypothyroidism, *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 10, 379±385, 1997.
145. Robson H, Siebler T, Shalet SM, Williams GR. Interactions between GH, IGF-I, Glucocorticoids, and Thyroid Hormones during Skeletal Growth *Pediatr Res* 52: 137–147, 2002.

146. Gysele SB, Ingrid R, Joop J, Elisabeth R, Jaap D, Albert H, Jacqueline W, Cornelia D, Bruno S. Insulin-Like Growth Factor-I Gene Polymorphism and Risk of Heart Failure (the Rotterdam Study). (*Am J Cardiol*;94:384–386, 2004.
147. Rosen CJ, Kurland ES, Vereault D, et al. Association between serum insulin growth factor-I (IGF-I) and a simple sequence repeat in IGF-I gene: implications for genetic studies of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*; 83: 2286–90, 1998.
148. Allen NE, Davey GK, Key TJ, Zhang S, Narod SA. Serum insulin like growth factor I (IGF-I) concentration in men is not associated with the cytosine-adenosine repeat polymorphism of the IGF-I gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 11(3): 319–320, 2002.
149. Kato I, Eastham J, Li B, Smith M, Yu H. Genotype–phenotype analysis for the polymorphic CA repeat in the insulin-like growth factor-I (IGF-I) gene. *Eur J Epidemiol*; 18(3): 203–209, 2003.
150. Friedrichsen DM, Hawley S, Shu J, Humphrey M, Sabacan L, Iwasaki L, Etzioni R, Ostrander EA, Stanford JL. IGF-I and IGFBP-3 Polymorphisms and Risk of Prostate Cancer. *The Prostate* 65: 44-51, 2005.
151. Klinger B, Ionesco A, Anin S, Laron Z. Effect of insulin like growth factor I on the thyroid axis in patients with Laron-type dwarfism and healthy subjects. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)*, 127, 515-519, 1992.
152. Seck T, Nave C, Ziegler R, Pfeilschifter J. Positive association between circulating free thyroxine and insulin-like growth factor I concentrations in euthyroid elderly individuals. *Clinical endocrinology* 48, 361-366, 1998.
153. Ramos S, Goya L, Alvarez C, Martín M A, Pascual-Leone A M. Effect of thyroxine administration on the IGF/IGF binding protein system in neonatal and adult thyroidectomized rats. *Journal of Endocrinology* 169, 111–122, 2001.
154. Jing W, Grunler J, Lewitt MS. Gender-Specific Pattern of Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-3 Protease Activity in Mouse Thyroid. *Endocrinology*, March, 145(3): 1137–1143, 2004.
155. Decuypere E, Van As P, Van der Geyten S, Darras VM. Thyroid hormone availability and activity in avian species: A review. *Domestic Animal Endocrinology* 29, 63–77, 2005.
156. Wang L, Habuchi T, Tsuchiya N, Mitsumori K, Ohyama C, Sato K, Kinoshita H, Kamoto T, Nakamura A, Ogawa O, Kato T. Insulin-like growth factor-binding

protein-3 gene -202 A/C polymorphism is correlated with advanced disease status in prostate cancer. *Cancer Res*; 63(15):4407–4411, 2003.

157. Zahrani A, Sandhu MS, Luben R, Thompson D, Baynes C, Pooley K, Luccarini C, Munday H, Perkins B, Smith P, Pharoah P, Wareham N, Easton D, Ponder B, Dunning AM. IGF1 and IGFBP3 tagging polymorphisms are associated with circulating levels of IGF1, IGFBP3 and risk of breast cancer. *Human Molecular Genetics*, Vol. 15, No. 1, 2006.
158. Svanberg E, Healey J, Mascarenhas D. Anabolic effects of rhIGF-I/IGFBP-3 in vivo are influenced by thyroid status. *European Journal of Clinical Investigation*; 31, 329-336, 2001.

ÖZGEÇMİŞ

24.01.1983 tarihinde Denizli’de dünyaya gelen Raziye KURŞUNLUOĞLU, ilköğretimini Kayhan İlköğretim okulunda, orta öğretimini Kayhan Orta Okulunda, lise öğretimini ise Denizli Lisesinde tamamladı. Yüksek öğrenimine Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünde devam ederek, 2003 yılında lisans diploması almaya hak kazandı ve 2005 yılında Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başladı. Yabancı dili İngilizce’dir, bekardır.