

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİROİD DİSFONKSİYONLU HASTALARDA SERUM APELİN
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Akif DOĞANTEKİN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN**

**ELAZIĞ
2010**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

Canım Anne ve Babama...

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince benden desteklerini esirgemeyen, bilgisinden ve tecrübesinden her zaman yararlandığım, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER'e, tezimin hazırlanması aşamasında destekleriyle bana her zaman yardımcı olan ve asistanlık eğitimime büyük katkı sağlayan değerli hocam Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN'a, tez çalışmama bilgileriyle önemli katkılarda bulunan; Fırat Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Süleyman AYDIN'a, tezimin istatistik aşamasında büyük katkıları olan Doç.Dr. S.Serdar KOCA ve Uz. Dr. Metin ÖZGEN' e, İç Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapan tüm değerli hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve tüm personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca doğduğum günden beri sevgi, şefkat ve dualarıyla her zaman yanımda olan çok kıymetli anne ve babama sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım. Eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen Nevzat Abim'e, Hüseyin Gardaşım ve bitanecik kızkardeşim Burcu'ya, sevgisi ve yardımlarıyla her zaman yanımda olan sevgili eşim Esin'e ve hayatımın anlamı canım kızım İmran' a sonsuz teşekkürler...

Bu tez, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Yönetim Birimi Başkanlığı tarafından 1894 numaralı proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

Adipositler yalnızca bir enerji deposu değil aynı zamanda fonksiyonel aktif hücrelerdir. Farklı fizyolojik fonksiyonları olan çeşitli biyolojik aktif peptidler üretmektedirler. Bu peptidler adipositokin ya da adipokin olarak adlandırılmışlardır. Adipositokinler beslenme, termogenez, bağışıklık, tiroid ve üreme hormonlarını, nöroendokrin fonksiyonları kontrol etmektedirler. Adipositokin ailesinin en yeni ve önemli üyelerinden birisi de apelin'dir. Tiroid disfonksiyonu olan hastalarda genelde kilo, termogenez ve adipoz dokuda olan lipolizde değişiklikler meydana gelmektedir. Bu metabolik tabloların çoğu adipoz dokuda olan değişiklikler ile bağlantılıdır. Bu çalışmada farklı tiroid hormon değerlerinde serum apelin düzeylerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 32 tirotoksikozlu, 32 subklinik hipertiroidili, 31 hipotiroidili, 34 subklinik hipotiroidili ve 31 sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu alındı. Çalışmada rutin kan tetkiklerine ek olarak sT3, sT4, TSH, serum apelin düzeyleri, açlık kan şekeri (AKŞ) ve lipid profili ölçüldü ve her hastanın VKİ kaydedildi.

Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında yaş ortalaması ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Tirotoksikoz grubunda ortalama apelin düzeyi 4.6 ± 1.9 ng/ml, subklinik hipertiroidi grubunda 3.7 ± 1.9 ng/ml, hipotiroidi grubunda 4.8 ± 2.5 ng/ml, subklinik hipotiroidi grubunda 4.3 ± 2.2 ng/ml ve kontrol grubunda 3.4 ± 1.4 ng/ml olarak saptandı. Gruplar arasında apelin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Apelin düzeyi en yüksek hipotiroidi grubunda saptanırken en düşük kontrol grubunda tespit edildi.

Sonuç olarak hem hipotiroid hem de tirotoksik hastalarda serum apelin düzeyleri, normal popülasyondan yüksektir fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bulgularımızı desteklemek için başka çalışmaların da yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Tiroid disfonksiyonu, apelin

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF SERUM APELIN LEVELS IN PATIENTS WITH THYROID DISFUNCTIONS

Adipocytes are not only energy stores, they are also functionally active cells. They produce various biologically active peptides, which have different physiologic functions. Adipocytokines control nutrition, thermogenesis, immunity, thyroid and reproduction hormones and neuroendocrine functions. Apelin is one of the most current and the most important member of the adipocytokine family. Changes occur at weight, thermogenesis and lipolysis in adipose tissue at patients with thyroid dysfunction. Most of these metabolic aspects are related with changes in adipose tissue. In this study it was aimed to detect serum apelin levels at different thyroid hormone levels.

32 patients with thyrotoxicosis, 32 patients with subclinic hyperthyroidism, 31 with hypothyroidism, 34 with subclinic hypothyroidism and as control group 31 healthy volunteers were included in the study. At this study, in addition to routine blood tests, sT3, sT4, TSH, serum apelin levels, fasting blood glucose and lipid profile were measured and body mass index of all patients were recorded.

When groups were compared in terms of demographic features, statistically important differences were not detected between body mass index and mean age ($p>0.05$). Mean apelin levels at thyrotoxicosis group, at subclinic hyperthyroidism group, at hypothyroidism group, at subclinic hypothyroidism group and at control group were detected 4, 6 ± 1 , 9ng/ml, 3, 7 ± 1 , 9ng/ml, 4, 8 ± 2 , 5ng/ml, 4, 3 ± 2 , 2ng/ml, 3, 4 ± 1 , 4ng/ml, respectively. There were no statistically significant difference between groups in terms of apelin levels. While the highest level of apelin was detected in the hypothyroidism group, the lowest level was detected in the control group.

Consequently, serum apelin levels were higher at both patients with hypothyroidism and patients with thyrotoxicosis than normal population, but this difference was not statistically significant. Further studies must be done to support our findings.

Key words: Thyroid dysfunction, apelin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
ONAY SAYFASI	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Normal Tiroid Bezi ve Tiroid Hormon Fizyolojisi	1
1.2. Tiroid hormonlarının etkileri	4
1.2.1 Genel metabolizma üzerine etkisi (Kalorijenik etki).....	4
1.2.2. Protein Metabolizması Üzerine Etkisi	5
1.2.3. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi.....	5
1.2.4 Lipid Metabolizması Üzerine Etkisi.....	5
1.2.5. Büyüme Üzerine Etkisi	6
1.3 Tiroid Hastalıkları	6
1.3.1 Hipotiroidizm	6
1.3.1.1 Hashimoto Tiroiditi.....	9
1.3.1.2 İyot Eksikliği (Endemik guatr).....	11
1.3.1.3 İyot Fazlalığı.....	12
1.3.1.4 Tiroid Ablasyonuna Bağlı Hipotiroidizm	12
1.3.1.5 İlaç Bağlı Hipotiroidizm.....	12
1.3.1.6 İnfiltratif Hastalıklara Bağlı Hipotiroidizm	13
1.3.1.7 Santral Hipotiroidizm.....	13
1.3.1.8 Subklinik Hipotiroidi	14
1.3.1.9 Hipotiroidi Tanısı	15
1.3.1.10 Hipotiroidizm Tedavisi	16
1.3.2 Tirotoksikoz	17

1.3.2.1 Tirotoksikozda tanı ve laboratuvar	20
1.3.2.2 Subklinik Hipertiroidizm	22
1.3.2.3 Graves Hastalığı	23
1.3.2.4 Toksik Adenom ve Toksik Multinodüler Guatr	28
1.3.2.5 Tiroiditler	30
1.3.2.5.1 Akut Enfeksiyöz Tiroidit (süpüratif tiroidit, piyojenik tiroidit)	30
1.3.2.5.2 Subakut Granümatöz Tiroidit (De Quervain Tiroiditi)	31
1.3.2.5.3 Subakut Lenfositik (ağrısız) Tiroidit	32
1.3.2.5.4 İlaça Bağlı Tiroiditler	33
1.3.2.5.5 Radyasyon Tiroiditi	34
1.4 Adipositokinler	34
1.4.1 Apelin	36
1.4.1.1 Apelin Peptidi	38
1.4.1.2 Apelinin Doku Dağılımı	40
1.4.1.3 Apelin Reseptörü (APJ)	40
1.4.1.4 Apelin Reseptörünün Doku Dağılımı	41
1.4.1.5 Apelin Sisteminin Fizyolojik ve Patofizyolojik Özellikleri	43
1.4.2 Adipositokinler ve Tiroid Disfonksiyonları	52
1.4.2.1 Apelin ve Tiroid	52
1.4.2.2 Leptin ve Tiroid	53
1.4.2.3 Adiponektin ve Tiroid	54
1.4.2.4 Resistin ve Tiroid	55
1.4.2.5 Grelin ve Tiroid	56
1.4.2.6 Diğer Adipositokinler ve Tiroid	56
2. GEREÇ VE YÖNTEM	58
2.1 Hastalar ve Çalışma Yöntemi	58
2.2 Laboratuvar Analiz	59
2.3 İstatistiksel Analiz	59
3. BULGULAR	60
4. TARTIŞMA	63
5. KAYNAKLAR	73
6. ÖZGEÇMİŞ	96

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Hipotiroidizm nedenleri	7
Tablo 2. Tirotoksikoz nedenleri	22
Tablo 3. Tiroiditlerin Sınıflandırılması	30
Tablo 4. Adipoz dokuda insülin direncini etkileyen faktörler	35
Tablo 5. Apelin ve Apelin Reseptörünün Karakteristik Özellikleri	41
Tablo 6. Apelin ve Apelin reseptörünün dokulardaki dağılımı	42
Tablo 7. Apelinin Etkileri Ve Fizyolojik Roller	50
Tablo 8. Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri ortalaması	61
Tablo 9. Apelin ile metabolik ve biyokimyasal değişkenler arasındaki ilişki	62

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Adipoz doku ve adiposit 34
- Şekil 2.** Yağ dokusundan salgılanan adipositokinler ve fonksiyonları. 36
- Şekil 3.** A) İnsan umbilikal ven endotel hücrelerinde immünohistokimyasal olarak apelin benzeri immünreaktivite (Apelin-LI) B) İnsan umbilikal ven endotel hücrelerinde immünohistokimyasal olarak APJ benzeri immünreaktivite (APJ-LI) 37
- Şekil 4.** A-B-C) Aynı odaklı mikroskopide akciğer parankimi endotel hücrelerinde özel boyama ile apelin. D) Fare mide fundus kript hücrelerinde özel boyama ile apelin. 38
- Şekil 5.** Amino asit dizilimi (a) apelin-13, (b) glutamatlı (p[Glu]) apelin-13, (c) apelin-17, and (d) apelin-36. Gri renkli kısımlar bütün apelin peptidlerinde benzer. Açık gri kısımlar ile gösterilen aminoasitler ise peptidler arasındaki farklılık göstermektedir. 39
- Şekil 6.** Rat beyni supraoptik ve paraventricüler nükleuslarında apelin ve apelin reseptör immünreaktivitesi A-C apelin reseptör, B-D apelin. 43
- Şekil 7.** a) İnsan intramiyokardiyal damar endotel hücrelerinde fotomikrografik olarak apelin-LI b) İnsan intramiyokardiyal damar endotel hücrelerinde fotomikrografik olarak APJ-LI c) Rat kardiyomyositlerinde fotomikrografik olarak APJ-LI d) Rat vasküler düz kas hücrelerinde fotomikrografik olarak APJ-LI. 44
- Şekil 8.** Çalışma gruplarında apelin düzeyleri ortalaması 62

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	:Anjiotensin Converting Enzim
ACTH	:Adrenokortikotropik hormon
ASP	:Açılasyon-stimulating protein
ADH	:Antidiüretik hormon
Anti-M Ab	:Antimikrozomal antikor
Anti Tg Ab	:Antitiroglobulin antikor
Anti TPO Ab	:Antitiroid peroksidaz antikor
Apelin-LI	:Apelin benzeri immunreaktivite
APJ	:Apelin reseptörü
APJ-LI	:APJ benzeri immunreaktivite
AT₁	:Anjiotensin II Tip 1 Reseptörü
AT II	:Anjiotensin II
ATP	:Adenozin trifosfat
cAMP	:Siklik adenozin monofosfat
c GMP	:Siklik Guanozin Monofosfat
CPK	:Kreatin fosfokinaz
CCL2	:Kemokin Ligand 2
CXCL8	:Kemokin Ligand 8
CXCL10	:Kemokin Ligand 10
CXCR4	:Kemokin ko-reseptör 4
CCR5	:Kemokin ko-reseptör 5
Da	:Dalton
DIT	:Diiidotirozin
DM	:Diabetes Mellitus
ELISA	:Enzyme linked immunosorbent assay
FSH	:Folikül stimulan hormon
GH	:Büyüme Hormonu

GHS-R	:Büyüme Hormonu Salgılatıcı Reseptör
GHS-R1a	:Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon Reseptörü 1a
GHS-R1b	:Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon Reseptörü 1b
GLUT4	:Glukoz transporter 4
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
HIV	:İnsan immün yetmezlik virüsü
H₂O₂	:Hidrojen peroksid
HOMA-IR	:Homeostasis model assessment insulin resistance
I¹²³	:İyot-123
I¹³¹	:İyot-131
IgG	:İmmunglobulin G
IGF-1	:İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IFN-α	:İnterferon- α
IL	:İnterlökin
IL-1RA	:IL-1 reseptör antagonist
LDH	:Laktat dehidrogenaz
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
LH	:Luteinizan hormon
LT4	:Levotiroksin sodyum, L-tiroksin
LT3	:Liotironin sodyum, L-triiodotironin
mcg	:Mikrogram
MIT	:Monoiodotirozin
MMI	:Metimazol
mRNA	:Mesajcı ribonükleik asit
mCi	:Miliküri
mU	:Mikroünite
NADPH	:Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NGF	:Sinir büyüme faktörü

NIS	:Sodyum-iyot simporter
PAI-1	:Plazminojen aktivator inhibitor tip 1
PTU	:Propiltiourasil
RAAS	:Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RAS	:Renin-Anjiyotensin Sistemi
rT3	:Reverse T3; 3, 3', 5'-triiodotironin
RT-PCR	:Reverstranskriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
3, 3' T2	:3, 3'-diiodotironin
s GC	:Siklik guanilat siklaz
sIL-6R	:Soluble IL-6 reseptör
sTNF-R1	:Soluble TNF reseptör-1
sT3	:Serbest triiodotironin
sT4	:Serbest tiroksin
T3	:Triiodotironin
T4	:Tetraiodotironin, levotiroksin
TA	:Toksik adenom
Tc-99m	:Teknesyum-99m
TBG	:Tiroksin-bağlayıcı globülin
TBPA	:Tiroksin-bağlayıcı prealbümin, transtiretin
TG	:Tioglobulin
TİİAB	:Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi
TMNG	:Toksik multinodüler guatr
TNF	:Tümör nekroz faktör
TPO	:Tiroid peroksidaz
TRab	:Tiroid hormon reseptör antikoru
TRH	:Tirotropin salgılatan hormon
TSH	:Tirotropin
TSI	:Tiroid stimule edici immunoglobulin

TSH-R ab :TSH reseptörlerini stimüle eden otoantikor
VEGF :Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ :Vücut kitle indeksi
VLDL :Çok düşük dansiteli lipoprotein

1. GİRİŞ

1.1. Normal Tiroid Bezi ve Tiroid Hormon Fizyolojisi

Tiroid bezi birincil olarak endoderm kökenli folliküler hücrelerden oluşan ve tüm omurgalılarda tiroid hormon yapımından sorumlu olan organdır. Tiroid bezi boyunda, trakeanın önünde, krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında yer alır. İki lobdan ve bunları birleştiren istmustan oluşur. Doğumda 1-2 gram olan tiroid bezi erişkinde 10-20 grama ulaşır, oldukça vasküler ve yumuşak yapılıdır. Tiroid bezinin ortalama ağırlığı 25 - 60 gram 'dır. Endokrin bezlerin en büyüğüdür. Ağırlığı cins, yaş, vücut ağırlığı, hormonal durum, bezin işlevi ve iyot alımına göre bireysel farklılıklar gösterir (1). Örneğin kadınlarda menstrüel döngünün sekretuar evresinde ve gebelikte bezin büyüdüğü bilinmektedir (2).

Tiroid bezinin büyük kısmını oluşturan tiroid folliküler hücreleri 3. gestasyonel haftada primitif farinks tabanından gelişir, foramen cecumdan göç ederek tiroglossal kanal boyunca yol alır ve boyunda esas yerine ulaşır (3, 4).

Tiroid bezinin görevi tiroid hormonları olarak bilinen tetraiodotironin (T4) ve triiodotironin (T3) sentez ve salınımıdır. Tiroid hormon sentezi yaklaşık 11. gestasyonel haftada başlar (5). Bu hormonlar büyüme, gelişme sırasında hücre farklılaşmasında kritik rol oynarlar ve termojenik ve metabolik homeostazda görev alırlar. Tiroid hormonlarının en önemli düzenleyicisi pitüiter bezden salınan tirotropindir, (Tiroid stimüle edici hormon-TSH). TSH da hipotalamus tarafından salınan tirotropin salgılatan hormon (TRH) tarafından kontrol edilir (6).

Olgun tiroid bezi dış çevresi tiroid follikül hücrelerinden oluşan değişik büyüklüklerde folliküllerden oluşur. Folliküler hücrelerin ortasında tiroid hormonlarının öncülü olan tiroglobulin (TG)'den zengin kolloid bulunmaktadır. Tiroid follikül hücrelerinin bazolateral yüzeyleri kan akımı, apikal yüzeyleri ise folliküler boşluk ile temasdadır. TSH'nın bazolateral yüzeydeki tiroide özgü G-protein bağlı reseptörlere bağlanması ile tiroid hormon sentez ve salınımını uyaran ve tiroid farklılaşmasını ve proliferasyonunu arttıran birçok sinyal yolları aktive olur. Sonuçta folliküler boşluktan tiroglobulin Emilimi ve tiroid hormon sentezi gerçekleşir (7).

Ön hipofizdeki tirotrop hücrelerden salınan TSH, alfa ve beta altünitelerinden

oluşan bir glikoproteindir. TSH sekresyonu, hipotalamusdan TRH'nin uyarıcı ve somatostatinin inhibitör etkileri ile kontrol edilir. Tiroid hormonları hipofizden TSH sentezi ve salınımını inhibe ederler, ayrıca hipotalamus seviyesinde TRH salınımını azaltırlar. Bu, negatif feedback mekanizmasına iyi bir örnektir. Glukokortikoid fazlalığı hipofizin TRH'a sensitivitesini azaltarak TSH'yı azaltır. Glukokortikoidler normal şartlarda TSH salınımının majör düzenleyicisi değildirler fakat bazı patolojik durumlarda rol oynayabilirler. TRH'nin stimülatuar etkisi hipotiroidizmde artar. TSH salınımı, dopamin ve somatostatin ile de baskılır (8).

Tiroid hormon biyosentezi, depolanması ve salınımı birçok basamakta kontrol edilen bir dizi olaylar sonucu gelişir. İyot, tiroid hormon sentezinde hız kısıtlayıcı substrattır. Normal koşullarda günde 150 mikrogram iyot alınır. Diyetle alınan iyot serum proteinlerine bağlanır. İyot tuzlarının tiroid follikülü içinde yoğunlaşması için aktif ve enerjiye gereksinim gösteren bir taşıma sistemi kullanılır. Bu sistem tiroid folliküler hücrelerin bazolateral zarında bulunan sodyum-iyot simporter (NIS)'dir. Düşük iyot seviyeleri NIS miktarını artırırken ve iyot alımını uyarırken, dolaşımda yüksek iyot bulunması NIS ekspresyonunu ve iyot alımını baskılar (9). Tiroid hücrelerinin apikal yüzeyinde bulunan bir diğer iyot taşıyıcısı olan pendrin, folliküler boşluğa iyot geçişini sağlar. Apikal zarın boşluk tarafında iyot, bölgesel olarak oluşmuş hidrojen peroksit (H_2O_2) tarafından, tiroid peroksidadın (TPO) katalize ettiği bir reaksiyonla oksitlenir. Bu reaksiyonun oluşması için gereken H_2O_2 , nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz (NADPH oksidaz) tarafından sağlanır. Meydana gelen aktif iyot, tiroglobulindeki tirozil moleküllerini iyotlar ki bu reaksiyon da TPO tarafından katalize edilir. Bu işleme iyodinizasyon veya organifikasyon denmektedir ve sonuçta monoiodotirozinler (MIT) ve diiodotirozinler (DIT) oluşur (10). Daha sonra yine tiroglobin molekülü içinde, iki molekül DIT birleşerek T4, MIT ve DIT molekülleri birleşerek T3 oluşturur. İodotirozin moleküllerinin birleşmesini de TPO katalize eder. İyotlanmış tiroglobulin folliküler boşlukta kolloid olarak depolanır ve tiroid hormon ihtiyacı olduğunda folliküler hücrelere alınarak lizozomlardaki proteolitik enzimler tarafından parçalanır. Bu parçalanma sonrası açığa çıkan aktif tiroid hormonlarının % 80'i T4, % 20'si ise T3'dür ve kana salınırlar. Oluşan inaktif tirozinler (MIT ve DIT'ler), hücre içi iodo tirozin deiodinaz ile iyottan ayrılır ve açığa çıkan iyodun

büyük kısmı tekrar hormon sentezinde kullanılır, az bir kısmı da tiroid dışına çıkar. Tiroid hormon sentezi iyodun diyetle alınımının yeterliliğine bağlıdır. TSH'nın folliküler hücrelerde reseptörüne bağlanması sonucu H_2O_2 yapımı ve iyodinizasyon artar. Bunun yanında hücre içi iyot konsantrasyonu arttıkça iyot alımı azalır ve organifikasyon geçici olarak durdurulur. Bu otopregülatuar mekanizmalar, tiroidi iyot fazlalığından korurken aynı zamanda yeterli iyot tutulmasını sağlar (11).

Dolaşıma salınan T4, T3'ün yaklaşık 20 katıdır. Tiroid hormonları hidrofobik olduklarından kanda dolaşmaları için proteinlere bağlanmaları gerekmektedir. Bu proteinlerin başlıcaları, tiroksin-bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin (eski ismi tiroksin-bağlayıcı prealbumin, TBPA) ve albumindir. Tiroid hormonlarının proteinlere bağlanması dolaşımdaki hormon miktarının yüksek tutulmasını, hormonların böbrekler ile kaybının azalmasını ve hedef organlarda tiroid hormonlarının homojen dağılımını sağlar (12). TBG konsantrasyonu plazmada düşük olsa da tiroid hormonlarına afinitesi yüksek olduğundan T3 ve T4'ün yaklaşık %75- 80'ini bağlar. Buna karşılık albuminin afinitesi düşüktür fakat yüksek plazma konsantrasyonu nedeniyle T4'ün %5-10'unu, T3'ün %25-30'unu bağlar. Transtiretin T4'ün %15-20'sini taşıırken, bağladığı T3 miktarı çok azdır. Dolaşımdaki T4'ün %0.04'ü ve T3'ün %0.4'ü proteinlere bağlı olmayan serbest ve dokular tarafından kullanılabilen aktif fraksiyondur (13).

Tiroid bezinin asıl ürünü olan T4, daha potent olan T3 için bir prohormon olarak düşünülebilir. T4'ün etkili olabilmesi için deiyodinazlarla T3'e dönüşmesi gerekmektedir. 24 saatte oluşan T3'ün yaklaşık %80'i T4'ün monodeiodinasyonu sonucu meydana gelmektedir. T3'ün nükleer T3 reseptörlerine bağlanma afinitesi daha fazla olduğundan biyolojik olarak daha aktiftir (14).

Tiroid hormonlarının deiodinasyonunu katalize eden 3 tip deiodinaz enzimi vardır: Tip I deiodinaz en sık bulunandır ve başlıca karaciğer, böbrek ve daha az olarak tiroid, iskelet ve kalp kası ve diğer dokulardadır. Tip II deiodinaz en çok beyin ve hipofizde bulunur ve santral sinir sisteminde sabit bir hücre içi T3 düzeyi sağlar. Tip III deiodinaz plasentanın korionik membranlarında, santral sinir sistemindeki glial hücrelerde ve fetal dokularda bulunur ve buralarda T4'ü reverse T3 (rT3; 3, 3', 5'-triodotironin)'e, T3'ü 3, 3'-diiodotironin (3, 3'-T2)'e çevirerek inaktive eder. Tip II deiyodinaz tiroid hormonlarının eksikliğinde artarken, açlık, sistemik hastalık, akut

travma gibi durumlarda ve propiltiourasil (PTU) , propranolol, amiodaron, glukokortikoid gibi ilaçların kullanımı ile azalır. Hem T4 hem T3, Tip II ve Tip III deiyodinaz yoluyla geri dönüşümsüz olarak deiyodinize olabilir. Günde üretilen T4'ün %40'ı, T3'ün neredeyse tamamı bu yolla inaktive olur. Bu göstermektedir ki, deiyodinazlar tiroid hormonlarının etkilerini artırma ve sonlandırma kapasitesine sahiptirler ve tiroid hormon metabolizmasında önemli rol alırlar (15).

Tiroid hormonları dokularda etkilerini tiroid hormon reseptörlerine (TR) bağlanarak gösterirler. Nükleer hormon reseptör ailesinin üyesi olan bu reseptörler alfa ve beta olmak üzere iki izoform halinde bulunurlar. Bu reseptörlerin konsantrasyonları farklı dokularda değişiklik gösterir. TR-alfa özellikle beyin, böbrek, kalp, gonadlar ve kasda eksprese edilirken, TR-beta karaciğerde ve negatif feedback mekanizmasının çalışmasını sağlayacak şekilde hipofiz bezinde eksprese edilirler. Kalp kasında her iki reseptör de vardır. Tiroid hormonları her iki reseptöre de benzer afinite ile bağlanırlar fakat T3'ün iki reseptöre afinitesi de T4'ün yaklaşık 10-15 katıdır (16).

Tiroid hormonları büyüme, gelişme ve metabolizma gibi birçok hücrel ve fizyolojik aktivitenin düzenlenmesinde rol alırlar. Özellikle fetal dönemde ve erken çocuklukta olmak üzere erişkin yaşa gelene kadar mental ve fiziksel gelişim üzerinde önemli etkileri vardır. Erişkinde tiroid hormonlarının esas etkileri oksijen kullanımı, protein, karbonhidrat, lipid ve vitamin metabolizması üzerinedir (17).

1.2. Tiroid hormonlarının etkileri

Genel olarak tiroid bezinin işlevi, vücut dokularının oksidatif metabolizmalarını normal düzeyde tutmaktır. Normal büyüme ve gelişme için de tiroid hormonları gereklidir.

1.2.1 Genel metabolizma üzerine etkisi (Kalorijenik etki)

Tiroid hormonlarının en önemli etkisi tüm vücut dokularının metabolizma ve oksijen kullanma hızını arttırmasıdır. Bu etkiler sonucunda vücut ısı üretimi artar. Yüksek miktarda tiroid hormonu salgılandığında ya da tiroksin enjeksiyonundan sonra, metabolik hız normalin % 60-100'ü oranında artabilir. Bu etkinin yüksekliği artıştan önceki metabolik hıza göre değişir. Tiroid hormonu hemen hemen bütün dokuların oksijen kullanma miktarını arttırır; ancak beyin, dalak, lenf düğümü, testis,

uterus ve hipofiz ön lobunda oksijen kullanımını arttırmaz (18). Uzun bir süre tiroid hormonu verilen deney hayvanlarının vücut dokularında oksijen kullanma miktarı artmaktadır. Bunun nedeni hücrelerde bulunan mitokondri sayısının ve büyüklüğünün artmasıdır. Tiroksin hormonunun esas etkilerinden birisi mitokondri sayısını arttırmaktır. Bu artış da hücresel olaylara enerji sağlamak için adenozintrifosfat (ATP) oluşum hızını artırır. T3 sıçanlara küçük dozlarda verildiğinde karaciğer hücresi mitokondriyonlarında ATP yapımını % 114-217 artırır. Bu protein sentezi olmadan triiyodotironin'in mitokondrieleri doğrudan uyardığının göstergesidir (19). Mitokondri iç zarında tiroid hormonuna karşı yüksek çekiciliği olan reseptör bulunmuştur (20).

1.2.2. Protein Metabolizması Üzerine Etkisi

Tiroid hormonlarının protein metabolizması üzerine etkileri, hormonun genel metabolizma üzerine olan etkilerinin temelini oluşturmaktadır. Protein sentezinin artışı ile enzim sentezi ve miktarı artmakta ve diğer tüm metabolik olaylar hızlanmaktadır. Tiroid hormonu çok sayıdaki genin çekirdekdeki transkripsiyonunu arttırarak vücut hücrelerinde enzim proteinleri, yapısal proteinleri, taşıyıcı proteinleri ve bunlara bağlı diğer yapılarda artışı sağlamaktadır (21).

1.2.3. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları karbonhidrat metabolizmasının bütün evrelerini uyarıcı yönde etkiler. Birincil etkiler; bağırsaklardan glukoz emiliminde artış, glikozun hücrelerce tutulumunda artma, glikoliz ve glikoneojenezde artıştır. Ayrıca ikincil etki olarak insülin salınımında artışa neden olur. Karaciğer, iskelet kası ve kalp kasında glikojenoliz artar ve kan glikoz düzeyi yükselir. Ancak katabolizmanın ve epinefrin salınımının artması sonucu, karaciğer glukozu tüketir ve kan glikoz düzeyi düşer. Tiroid hormonu karbonhidrat olmayan bileşiklerden glikoz yapımını da arttırır ve diabetes mellitus tablosunu kötüleştirir (22).

1.2.4 Lipid Metabolizması Üzerine Etkisi

Tiroid hormonu en çok lipid metabolizmasını ve her evresini etkiler. Lipidlerin yıkımını – parçalanmasını arttırır. Tiroid hormonları yağ dokusunda lipolizisi de artırır. Tiroid hormonlarının artışı serbest yağ asitlerini arttırırken,

plazmadaki kolesterol, fosfolipid ve trigliseridleri azaltır. Tiroid hormonunun azalması ise kolesterol, fosfolipid ve trigliserid düzeylerinin artmasına ve sonuçta karaciğerde aşırı yağlanmaya yol açar. Ayrıca tiroid hormonları kolesterolün dışkı ile atılmasını sağlar ve safra asitlerine dönüşmesini artırır (8).

1.2.5. Büyüme Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları, normal büyüme, gelişme ve iskelet gelişimi için gereklidir. Tiroid hormonları kıkırdağın kemikleşmesi, dişlerin büyümesi, yüzün dış hatları ve orantılı vücut yapısı üzerine önemli etkileri vardır. Büyüme ve gelişmeye etkisi, esas olarak büyüme dönemindeki çocuklarda belirgindir. Hipotiroidili çocuklarda büyüme büyük oranda gecikir, kemik büyümesi yavaşlar ve epifiz kapanması gecikir. Tiroid hormonları büyüme hormonunun normal salgılanma hızını da etkilemektedir. Tiroid hormonu yokluğunda, büyüme hormonu sentezi baskılanır. Tiroid hormonlarının önemli bir etkisi de fetal hayatta ve doğumdan sonraki ilk yıllarda beyin büyüme ve gelişmesini sağlamaktır. Normal gebelikte, fetal tiroid bezi işlevine başlayıncaya kadar ve başladıktan sonra da T3 ve T4 plasental bariyeri geçer. Tiroid hormonlarının azlığı ya da yokluğu, fetal gelişim sırasında beyin ve santral sinir sisteminin diğer bölümlerinde kalıcı hasarlar ile sonuçlanır (23).

1.3 Tiroid Hastalıkları

Tiroid disfonksiyonu terimi birçok tiroid hastalığını ifade etmek için kullanılır. Bu hastalıkların takip ve tedavisinde serbest T3, serbest T4 ve TSH düzeylerinin takibi rutin olarak kullanılmaktadır. Tiroid hastalıklarında bu üç hormonun düzeylerine göre hipertiroidi, hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi ve ötiroidi söz konusu olabilmektedir (24).

1.3.1 Hipotiroidizm

Hipotiroidizm metabolik olayların genel bir yavaşlamasıyla sonuçlanan tiroid hormonlarının noksanlığından kaynaklanan bir klinik sendromdur. Hipotiroidizm en sık görülen klinik tiroid fonksiyon bozukluğudur. Bebeklerde ve çocuklarda hipotiroidizm büyüme ve gelişmede belirgin yavaşlamaya yol açarak mental geriliği içeren ciddi ve kalıcı olaylarla sonuçlanır. Erişkinlerdeki hipotiroidizm organizmadaki olayların genel bir yavaşlığına sebep olmanın yanısıra,

hücreler arasında mesafelerde özellikle deri ve kanda glikozaminoglikanların birikimi ile karakterizedir. Bu klinik tablo miksödem olarak isimlendirilir. Erişkinlerde hipotiroidizm belirti ve bulguları tedavi ile çok büyük oranda geri döner (25).

Hipotiroidi çocukluk döneminde tiroid bezinde T4 ve T3 yapımı ve sekresyonunda azalmaya yol açan bozukluklar nedeniyle meydana gelir. Bu durum, primer veya tiroidal hipotiroidizm olarak adlandırılır. Primer hipotiroidizm artmış TSH sekresyonu ile karakterizedir. Daha az sıklıkla pitüiter bezde TSH sekresyonunda azalma sonucu gelişen santral hipotiroidizm görülebilir. Primer hipotiroidizm, tiroid bezinde hasara yol açan veya tiroid hormon biyosentezini etkileyen hastalıklar veya tedaviler sonucu meydana gelir. Tüm dünyada iyot eksikliği en sık hipotiroidizm nedenidir. İyot alımı yeterli olan bölgelerde ise en sık neden kronik otoimmün tiroidit ve radyasyona bağlı hipotiroidizmdir (26).

Tablo 1. Hipotiroidizm nedenleri (27).

Primer Hipotiroidizm

- Tiroid dokusunun hasarı
 - Kronik otoimmün tiroidit (atrofik ve goitrous formları)
 - Radyasyon
 - Tirotoksikoz için iyot-131(I¹³¹) tedavisi
 - Tiroid dışı maligniteler için baş-boyun bölgesine verilen radyoterapi
 - Subtotal / Total tiroidektomi
 - Tiroidin infiltratif hastalıkları (Amiloidoz, skleroderma)
- Tiroid hormon biyosentezinde bozukluk
 - İyot eksikliği
 - İlaçlar (iyot içeren ilaçlar, radyografik kontrast madde, lityum, iyot)
 - Konjenital tiroid hormon sentez bozukluğu
- Tiroid disgenezi

Santral Hipotiroidizm

- Pitüiter hastalık
- Hipotalamik hastalık

Geçici Hipotiroidizm

- Sessiz tiroidit
 - Ötiroid hastalarda tiroid hormon tedavisinin kesilmesi
 - Subakut tiroidit
-

Aşık hipotiroidi kadınların %2'sinde, erkeklerin %0.1-0.2'sinde görülür. Konjenital hipotiroidizm yeni doğumların 3500'de birinde görülür (28). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniğinde yapılan bir çalışmada primer hipotiroidi prevalansı %2.42, subklinik hipotiroidi %1.28 bulunmuştur (29, 30).

Hipotiroidizm tüm organ sistemlerini etkiler. Subklinik hipotiroidi de TSH yüksektir ama semptomsuzdur. Hafif hipotiroidiler olabileceği gibi, çok ciddi hipotiroidilerle de karşılaşabiliriz. Miksödem, artık ciddi hipotiroidizmin cilt ve ciltaltı görüntüsü için kullanılmaktadır. Bugün için bu kadar ciddi hipotiroidilere rastlanmamaktadır (31).

A. Deri bulguları: Deri kuru ve soğuktur. Glikozaminoglikanlar, esas olarak da hiyalüronik asid cilt ve cilt altında birikir, su ve tuz tutulumuna neden olur. Yüz şiş ve kaba görünümündedir. Cilt soluk veya aşırı karoten birikimine bağlı portakal rengi olabilir. Saç kuru ve donuktur. Kas ve vücut kılları seyrekleşir (32).

B. Kardiyovasküler Sistem: Bradikardi gelişebilir. Kalp debisi azalır, kalp sesleri hafifler, miyokard yumuşar, perikard effüzyonu olabilir. EKG'de voltaj azalır. T dalgaları yassılaştır. Ödem (gode bırakmayan) görülür. Telekardiyografide görülen kalp büyüklüğü effüzyona bağlıdır. Serum homosistein, kreatin kinaz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz (LDH) artabilir (33, 34).

C. Pulmoner sistem: Hipoksiye ve hiperkapniye ventilatör cevap yetersizdir. Ciddi hipotiroidi de hiperkapni gelişebilir (27).

D. Gastrointestinal Sistem: Kabızlık sıktır. Aklorhidri gelişebilir. Buna pernisiyöz anemi eklenebilir (27).

E. Sinir Sistemi: Unutkanlık, hafıza bozukluğu, mental yavaşlama, depresyon, parestezi, ataksi ve işitme kaybı gelişebilir. Tendon refleksleri yavaşlar ve uzar (32).

F. Kas-İskelet Sistemi: Artralji, eklem effüzyonları, kas krampları ve kas sertleşmeleri olabilir. Serum kreatin fosfokinaz (CPK) seviyeleri yükselebilir (35).

G. Renal Sistem: Su yükünün atılımının azalması hiponatremiye yol açabilir. Renal kan akımı ve glomerular filtrasyon oranı azalır (36).

H. Hematopoetik Sistem: Genellikle normokrom normositer anemi vardır. Pernisiyöz anemi eşlik edebilir (36).

D. Hipofiz ve Adrenokortikal Fonksiyonlar: Uzun süre tedavi edilmemiş hipotiroidilerde hipofizde tirotrop hücre hiperplazisi hatta adenom gelişebilir. Adrenal fonksiyonlar azalır. Prolaktin seviyeleri artabilir ve büyüme hormonuna cevap azalabilir (37, 38).

J. Reprodüktif Sistem: Kadınlarda ovulasyon bozuklukları, menoraji gelişebilir veya tam tersi mens azalabilir, hatta yetersiz gonadotropin salınımı sonucu durabilir. Adolesan çağda primer amenoreye yol açabilir. Erkeklerde de libido kaybı, empotans, oligospermi gelişebilir (39).

K. Gelişim: Çocukta büyüme ve gelişme gecikir. Büyüme hormonu sentezi için tiroid hormonu gerekli olduğundan büyüme hormonu salınımı yetersizdir. Hamilelik sırasında annenin hipotiroidizmi düzeltilmezse bebekte entelektüel gelişim geriliği olur (40).

L. Metabolik Sistem: Ciddi vakalarda hipotermi gelişir. Soğuğa tahammülsüzlük sık görülür. Lipoprotein lipaz reseptörlerinin azalması, lipoproteinlerin yıkılması, lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması ile serum kolesterol ve trigliseridleri artar. İştah azalmasına rağmen, kilo artışı vardır (41).

M. Tiroid glandı: Çocukluk çağında biyosentez bozukluğu sonucu gelişen hipotiroidizm tiroid glandını büyütür. Erişkinde guatröz hipotiroidinin en önemli nedeni Hashimoto tiroiditidir (42).

1.3.1.1 Hashimoto Tiroiditi

Hashimoto tiroiditi, organ spesifik otoimmün bir hastalıktır ve 1912 yılında Dr. Hakaru Hashimoto tarafından dört hastanın tiroid dokusunun histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda tanımlanmıştır. Kronik lenfositik tiroidit olarakta isimlendirilen Hashimoto tiroiditi; guatr ile birlikte hipotiroidinin en sık görülen nedenlerinden biridir. Hashimoto tiroiditi; diffüz mononükleer hücre infiltrasyonu, tiroid folliküllerinde azalma ile birlikte fibrozis, granüler ve pembe sitoplazma içeren ve Hurthle hücre olarak isimlendirilen büyük tiroisitler ile dolaşımda tiroide ait anti-tiroid peroksidaz antikor (anti TPO ab) ve antitiroglobulin antikor (anti Tg ab) varlığı ile tanımlanır (43).

Genetik değerlendirmeler sonucunda Hashimoto tiroiditin gelişmesi için poligenik predispozisyon gerektiği gösterilmiştir. HLA-DR4, DR5, DQw3.1 ve

DQA2 Hashimoto tiroiditli hastalarda sıklıkla bulunur. DRw52 alleli taşıyan kişilerde de Hashimoto tiroiditi sık görülmektedir (44).

Hashimoto tiroiditli hastaların 1.derece akrabalarının %50'sinde ise tiroid otoantikörleri tespit edilir. Hashimoto tiroiditindeki otoimmün olay tiroid stimülasyonundan çok tiroid destruksiyonu şeklinde seyreder. Hashimoto tiroiditinde immün regülasyondaki bozulma tiroid glandındaki immün hücrelerin etkilenmesi ile sonuçlanır. Lenfositler, tiroid antijenlerine karşı sensitize olur ve oluşan antikörler tiroglobulin ve tiroid peroksidaz gibi tiroid antijenleri ile etkileşirler. Lenfosit infiltrasyonu ve normal tiroid doku mimarisinde genel bir destruksiyon oluşur (45). Bunun yanısıra Hashimoto tiroiditli hastalarda NIS' a karşı oluşan antikörler tespit edilmiştir. Bu antikörlerin iyot transportu üzerinde inhibitor etkisi olduğu bilinmektedir (46).

Epidemiyolojik çalışmalar insanlarda diyetle iyot ilavesi sonucunda tiroidit sıklığının arttığını göstermiştir. İyot eksikliği bölgelerinde iyot ilavesi yapıldığı zaman tiroid dokusundaki lenfositik infiltrasyonunda, Tg ve TPO antikörler titrelerinde belirgin artış olduğu gözlenmiştir. TPO, tiroid folliküler hücrelerinin apikal membranında tiroid hormon sentezinde rol alan bir membran proteindir, Tg ise folliküler kolloidde yer alan soluble bir proteindir. Hafif ve orta derecede iyot eksikliği bulunan bölgelerde yaşayan kişilerde tiroid otoantikör (TPO ve/veya Tg) varlığı %18 oranında bulunmuştur. Tiroid otoantikörleri kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmekte ve görülme sıklığı yaş ile artmaktadır (47).

Hashimoto tiroiditi en yaygın görülen tiroid hastalıklarından biridir ve popülasyonun %2'sinde bulunur. İnsidansı erkeklerde yılda 1000 kişide 0.8, kadınlarda ise 1000 kişide 3.5' dur. Kadınlarda erkeklere oranla 5-7 kat daha fazla görülür. En sık olarak 30-50 yaş arasında tanı konur. Hashimoto tiroiditli hastalarda klinik tablo asemptomatik guatrli olgulardan miksödem tablosuna kadar değişken olabilir. Genellikle simetrik olarak büyümüş sert guatr mevcuttur. Hashimoto tiroiditli hastaların %2-4'ünde hipertiroidi tablosu gelişir ve bu klinik durum Hashitoksikosiz olarak isimlendirilir. Başlangıç dönemindeki TSH değerleri ve antikör titrelerinin yüksekliği ile ilişkili olarak Hashimoto tiroiditli hastalarda % 25 oranında hipotirodi gelişir. Subklinik hipotiroidi ise her yıl % 3-5 oranında aşikâr hipotirodiye ilerler. Otoimmün tiroiditli hastaların Anti TPO antikörleri hastaların

%90'ında, anti-Tg antikorları ise 70-80'inde pozitif olarak bulunmaktadır. Hashimoto tiroiditli hastalarda çok nadir olarak (%0.1'inde) tiroid lenfoması gelişebilmektedir. Tiroid glandında hipoekojenitenin yaygınlığı, TPO antikör düzeyi ve TSH ile ilişkili bulunmuştur (48, 49).

Aşık hipotiroidisi olan tüm Hashimoto tiroiditli hastalar TSH düzeylerini normalin alt sınırına (0.3-1.0 IU/L) getirecek dozda L-tiroksin (LT4) ile tedavi edilmelidir. Subklinik hipotiroid hastalarda ise tiroid otoantikörlerinin, hipotiroidi semptomlarının ve guatrın varlığında tiroid hormon replasman tedavisinin yapılması gerekir. Ayrıca hiperlipidemi, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunması ve ailede tiroid hastalığı öyküsünün olması LT4 tedavisini gerektirir. Hashimoto tiroiditli hipotiroid olgularda takipte %25 oranında ötiroidi geliştiği tespit edilmiştir. Özellikle gebelik durumunda Hashimoto tiroiditli hipotiroid veya subklinik hipotiroid hastaların daha dikkatli takip edilmeleri gerekir. Ötiroid Hashimoto tiroiditli hastalara profilaktik amaçla verilen LT4 tedavisinin otoimmün tiroiditin sellüler (B lenfosit) ve serolojik (Anti-TPO) göstergelerinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Uzun süreli klinik faydaları henüz bilinmese de Hashimoto tiroiditli ötiroid kişilerde hastalığın ilerlemesini kontrol etmek amacıyla LT4 tedavisi uygulanabilir (50).

1.3.1.2 İyot Eksikliği (Endemik guatr)

İyot eksikliği olan bölgelerde gelişir. Dünyada 200 milyondan fazla insanı etkilemektedir ve özellikle dağlık bölgelerde görülür. Diyetteki mineraller, doğal guatrojenlerde buna katkıda bulunabilir. İdrarda iyot atılımı azalmıştır. Tiroidden iyot klirensi ve radyoaktif iyot uptake (RAIU)'i artar. Orta dereceli iyot eksikliği bölgelerinde serum T4 seviyesi normalin alt sınırındadır; ciddi iyot eksikliği bölgelerinde ise azalmıştır. Ancak hastalar hipotiroid safhada bulunamazlar, çünkü daha etkin olan T3 sentezi artar. Eğer hipotiroidi yoksa endemik guatrın tedavisi kozmetiktir. Etraf dokulara çok büyüyerek bası da yapabilir (trakea, ösafagus, rekürrent laringeal sinirler). Gebelik sırasında tiroid hormon ihtiyacı artar; yeterli replasman yapılmazsa iyot eksikliği bölgelerinde gebelik sırasında guatr gelişir. Endemik kretinizm ciddi iyot eksikliği bölgelerinde görülür. Genellikle ailenin hepsinde guatr vardır. Sağırılık, spastisite, motor fonksiyon bozukluğu eşlik eder (51). Ülkemizde 2003 yılında yapılan bir çalışmada İstanbul-Tekirdağ-Eskişehir-Artvin'i

kapsayan 13 milyonluk bir nüfus taranmış ve iyot seviyeleri toplam 7006 vakada optimum seviye olan 100-200 mikrogram/l olarak saptanmıştır. Kahramanmaraş ve Bitlis'te ise ciddi derecede iyot eksikliği tespit edilmiştir (52).

1.3.1.3 İyot Fazlalığı

Guatr ve hipotiroidizm aşırı organik veya inorganik iyodun kronik alımıyla da gelişebilir. Potasyum iyodid içeren ekspektoranlardan, radyokontrast ajanlardan veya amiodaron gibi iyot içeren maddelerin kullanımından sonra görülebilir. Bu ilacı kullanan her kişide iyodun yol açtığı guatr görülmez. Hashimoto hastalığı ve Graves hastalığı olan (özellikle radyoiodin tedavisi alan) kişiler bu tip guatra duyarlıdır. Ancak normal tiroid dokusunda da gelişebileceği gösterilmiştir. Gebelikte yüksek doz iyot, yenidoğanda hipotiroidizm ve guatra neden olur (53).

1.3.1.4 Tiroid Ablasyonuna Bağlı Hipotiroidizm

Graves hastalığı veya nodüler guatr için verilen I^{131} veya cerrahi uygulamalar, iyot eksikliği olmayan bölgelerde hipotiroidizmin ikinci en sık nedenidir. Graves hastalığı için I^{131} tedavisi verilen hastalarda doza bağlı olarak ilk bir yılda %10 civarında hipotiroidizm olur ve yıllar içinde bu oran %80'leri bulabilir. Otonom fonksiyon gösteren tiroid nodülleri için kullanılan I^{131} özellikle otonom dokuda konsantre edildiğinden ekstranodüler tiroid dokusu I^{131} 'den daha az etkilenir. Yine de % 6-36 hastada hipotiroidizm geliştiği bildirilmiştir (54).

Cerrahi sonrası hipotiroidizm sıklığı ise cerrahinin subtotal veya total olmasına bağlı olarak değişebilir. Bazı hastalarda az miktarda tiroid dokusu ötiroidizm için yeterli olurken birçok hastada tiroid hormon replasmanına ihtiyaç duyulmaktadır. Malignite nedeniyle baş-boyun bölgesine uygulanan 25 Gray ve üzerinde radyoterapi ise bir diğer tiroid ablasyon nedenidir. Hipotiroidizm radyoterapi sonrası tipik olarak 3-5 yılda gelişse de ilk bir yıl içinde veya yıllar sonra da görülebilir. Kemik iliği nakli sonrası yapılan tüm vücut radyoterapi, intrakranial tümörler için verilen radyoterapi, lenfomalı hastalarda kullanılan kemoterapi de tiroid bezinde hasara yol açabilir (55).

1.3.1.5 İlaça Bağlı Hipotiroidizm

Manik-depresif bozukluklar için kullanılan lityum karbonat hem guatr hem de

hipotiroidizme neden olabilir. Tiroid hormon salınımı üzerinde inhibitör etkisi vardır. Tiroid otoantikörlerinin varlığı ve kadın cinsiyeti lityuma bağlı hipotiroidizm için risk faktörü oluşturur. Lityum başlanacak hastalarda tedavi öncesi ve tedavi süresince de 6-12 ayda bir TSH ölçümü önerilmektedir. İnterferon-alfa (IFN- α) özellikle Hepatit B ve C tedavisinde ve bazı malignitelerde kullanılmaktadır. IFN- α hem tirotoksikozaya hem de daha sıklıkla hipotiroidizme yol açabilir (56). Hepatit C'li hastalarda IFN- α ' ya bağlı hipotiroidizm sıklığı %7-39 arasında bildirilmiştir (57). Kadın cinsiyeti, ileri yaş, hepatit C varlığı, uzun süreli kullanım, tiroid otoantikörlerinin varlığı interferon ilişkili hipotiroidizm için risk faktörleridir. Hastaların çoğunda hipotiroidizm geçici olsa da yarısından azında kalıcı olabilir. Hipotiroidizm ile ilişkili olduğu düşünülen diğer ilaçlar arasında amiodaron, aminoglutethimid, etionamid, sulfonamidler ve talidomid yer almaktadır. İnterlökin 2 (IL-2) tedavisinin tiroid antikörlerinin oluşmasına veya artmasına yol açarak hipotiroidizm riskini arttırdığı bilinmektedir (58).

1.3.1.6 İnfiltratif Hastalıklara Bağlı Hipotiroidizm

Bu grupta başlıca Riedel tiroiditi, amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatozis ve sistinozis sayılabilir. Riedel tiroiditi tiroid bezinin yoğun fibröz doku ile kaplanması sonucu oluşan nadir bir hastalıktır. Boyunda yavaş büyüyen, sert ve trakeaözefageal bası semptomlarına yol açan bir kitle olarak ortaya çıkar. Etiyoloji tam olarak bilinmese de otoimmün kökenli olduğu sanılmaktadır (59). Obstrüksiyonun kaldırılmasına yönelik bir cerrahi tedavi de gereklidir fakat tam iyileşme sağlayamayabilir. Tedavide glukokortikoidler ve tamoksifen de kullanılmaktadır. Tiroidde amiloid birikimi primer veya sekonder amiloidozise bağlı olarak görülebilir. Klinik olarak asemptomatik diffüz veya nodüler tiroid büyümesi saptanır. Amiloid birikimi sık olsa da hipotiroidizm gelişmesi nadirdir (60).

1.3.1.7 Santral Hipotiroidizm

Santral hipotiroidizm, normal tiroid bezinin TSH tarafından stimülasyonunun eksikliğine bağlı olarak tiroid hormon sentezinin azalmasıdır. Pitüiter bezde veya hipotalamusda meydana gelen anatomik veya fonksiyonel bozukluk nedeniyle olabilir. Başta pitüiter tümörler (adenom, kraniyofarinjiom, menenjiom, metastaz) olmak üzere, iskemik nekroz (Sheehan sendromu, şok), travma, iyatrojenik nedenler

(cerrahi, radyoterapi), enfeksiyöz ajanlar (abse, tüberküloz, sifiliz, toksoplazmosis) santral hipotiroidizme yol açabilir. Pitüiter hipotiroidizmde serum TSH seviyeleri düşüktür ve TRH stimülasyonuna cevap alınmaz (61).

Hipotalamik hipotiroidizm ise hipotalamusdan salgılanan TRH eksikliğine bağlıdır ve serum TSH değerleri düşük veya normal bulunabilir, TRH verildiğinde TSH yükselmesi sıklıkla görülür. Santral hipotiroidizmde klinik, tiroid yetmezliğinin ciddiyetine, eşlik eden hormon eksikliklerine ve hastanın yaşına bağlı olarak değişir. Semptom ve bulgular primer hipotiroidizm ile benzerdir fakat genellikle daha az belirgindir. Deri, primer hipotiroidizmde olduğu kadar kaba ve kuru değildir. Yüzde karakteristik olarak çizgilenmeler bulunur. Aksiller ve pubik kıllanmada azalma, kaslarda dökülme daha belirgindir. Primer hipotiroidizmden farklı olarak dilde büyüme ve seste kabalaşma çok nadiren görülür. Ayrıca, eşlik eden büyüme hormonu, gonadotropin veya adrenokortikotropik hormon (ACTH) eksikliğine bağlı semptom ve bulgular görülebilir. Tanı, hipotiroidizm ve diğer hormon eksikliklerine bağlı klinik bulgularla birlikte düşük tiroid hormonu ve düşük veya normal TSH değerleri ile konur. Bu durumda diğer pitüiter hormonlar da değerlendirilmeli ve hipotalamik ve hipofizer bölge görüntülenmelidir. Tedavi, primer hipotiroidizmde olduğu gibi tiroid hormonu ile yapılır fakat öncesinde mutlaka adrenokortikotrop eksikliğinin eşlik edip etmediği araştırılmalı varsa öncelikle kortizol tedavisi verilmelidir (62).

1.3.1.8 Subklinik Hipotiroidi

Serum serbest T4 normal, TSH hafif yüksektir. Çok hafif belirtiler olabilir ama bunlar genellikle tam hipotiroidi klinik belirtilerine özgü değildir. Tanı ancak laboratuvar tetkiki ile konabilir. Etyoloji aşikar hipotiroidiye benzer. Büyük popülasyon çalışmalarında prevalansı %4, 3'dür. Bunların bir bölümü uzun zaman sonra aşikar hipotiroidiye dönebilir. Anti peroksidaz antikolları çok yüksek olanlarda, iyot eksikliği olmayan bölgelerde daha sık gelişir. Tedavi konusunda tartışmalar vardır. Ancak tedavi ile bazı şüpheli belirtiler düzelebileceği gibi, bozuk serum lipid seviyeleri de normale dönebilir. Serum TSH düzeyi 10'dan büyükse ve anti-TPO antikolları pozitifse tedavi edilmelidir (25).

1.3.1.9 Hipotiroidi Tanısı

Erişkinde hipotiroidi çok yavaş ve sinsi gelişir. Dolayısıyla hasta ve çevresinin dikkatini çekmeyebilir. Buna karşın daha önce tiroksin alan hastada tedavi kesilirse veya cerrahi olarak tiroid glandı alınır, hipotiroidi hızlı gelişir. Hafif belirtileri 6 haftada oluşur ve 3 ayda miksödem gelişir. Son yıllarda artık ağır hipotiroidi vakalarına rastlanmamaktadır. Çünkü yeni gelişmiş duyarlı ve özgün testler daha ciddi bulgular gelişmeden hastaların tanısını sağlamaktadır (25).

Semptom ve bulgular hastaların çoğunda bulursa da genellikle hafif derecede veya nonspesifik olmaları nedeniyle tanıda çok yardımcı değildir. Altta yatan tiroid, pitüiter veya hipotalamik hastalığı olanlarda veya daha önce veya halen bu bezlerin fonksiyonunu bozacak tedavi alanlarda, hipotiroidizme yatkınlık olduğunu bilmek önemlidir. Özgeçmiş veya soygeçmişde guatr varlığı, kronik otoimmün tiroidit ve hipotiroidizm için ipucu oluşturabilir. Ayrıca, otoimmün hastalığı olanlarda kronik otoimmün tiroidit sıklığı da artmış olduğundan dikkat edilmelidir (25).

Hipotiroidi de tiroid hormonları düşüktür. Primer hipotiroidide (primer tiroid hastalığı) serum TSH yüksektir. Hipotiroidizm şüphesi kuvvetliyse mutlaka serbest T4 ölçülmelidir. Hipotiroidizm kuvvetli değil ama ekarte edilmek isteniyorsa serum TSH düzeyini ölçmek yeterlidir. Serum serbest T3 düzeyi daha geç düşer. Normal veya subnormal bulunur. Çünkü artan TSH, kalan tiroid dokusunda T3 sentezini tercihen artırır. Düşük tiroid hormonu ile beraber normal veya düşük serum TSH düzeyleri hipofizer yetmezliğe (sekonder hipotiroidi) işaret eder. Diğer hipofiz hormonları da ölçülmelidir. Hipertiroidi tedavisi sonrası (I^{131} tedavisi, cerrahi veya antitiroid ilaçlar) hipotiroidi gelişmesine rağmen TSH aylarca düşük kalabilir. TSH ve T4 seviyesi düşük hastalarda anti TPO antikoru bakılmalıdır. TPO antikoru pozitifliği otoimmün tiroid hastalığına (Hashimoto Hastalığı) işaret eder. Tiroid glandı küçülünce tiroidin radyoaktif iyot yakalaması "Uptake" (RAIU)'i düşer. Hipotiroidi tanısında RAIU değersizdir ve hiçbir zaman ölçülmemelidir. Serum serbest T3 ve serbest T4 değerlerini ölçmek yeterlidir. Serbest formları ölçülebiliyorsa total T3 ve T4 ölçmek maliyeti arttırdığı için gereksizdir. Hipotiroidi de TRH (tirotropin salgılatıcı hormon) testi yapmak gereksizdir. Serum TSH ve serbest T4 değerleri ile tanı kolaylıkla konabilir. Serum TSH (N: 0.4-4 mU/L) hafifçe artmış, serbest T4 normale tiroid rezerv bozukluğu veya subklinik hipotiroidiye

işaret eder. Serum TSH 10-20 mU/L, serbest T4 normal olsa bile daha ciddi tiroid fonksiyon bozukluğunu gösterir. Serum TSH > 20 mU/L ise aşikar hipotiroidi vardır. Hastanın yanlış veya yetersiz endikasyonla T4 aldığına inanılıyorsa, ya ilaç kesilir ya da yarı doza inilir ve 5 hafta sonra serbest T4 ve TSH bakılır. TSH yüksek gelirse hastanın primer hipotiroidisi olduğuna karar verilir (63).

1.3.1.10 Hipotiroidizm Tedavisi

Hipotiroidizm tedavisi, eksik olan hormonların yerine konması esasına dayanır ve kimyasal olarak hazırlanan tiroid hormon preparatları ile yapılır. Normal bir erişkinde tiroidden günde yaklaşık 100 mikrogram (mcg) LT4 salgılanmaktadır ve çoğu periferde T4'den dönüşümle oluşan 30 mcg/gün L-triiodotironin bulunmaktadır. T4 tiroid bezinden salgılanan asıl üründür ve tiroid hormon etkilerinden sorumlu olan T3 için bir prohormon görevi görür (63).

Hipotiroidizm tedavisi için değişik hormon preparatları mevcuttur. Bunlar; L-tiroksin, liotironin sodyum (L-triiodotironin, LT3) ve liotriks (1/4 oranında hazırlanmış T3 ve T4 kombinasyonu)'dir. Bunlar arasında tercih edilen LT4'dür çünkü kullanımı kolaydır ve fizyoloji itibarıyla tiroid bezinden salgılanan T4'ü taklit eder. Alınan dozun %70'i çoğunlukla jejunumdan emilir. Yarı ömrü 7 güne kadar uzar ve serum konsantrasyonu gün içinde fazla dalgalanma göstermez. İki doz arasında serum T3 konsantrasyonu stabil kalır. T3 içeren preparatlar ise hızlıca emilirler ve yarı ömürleri bir gündür. 2-4 saatte en yüksek serum konsantrasyonuna ulaşarak 6-8 saatte normal düzeyin üstüne çıkar, bu nedenle çarpıntıya neden olabilir. T3 içeren preparatlarda T3/T4 oranı 1/4 iken normalde tiroid bezinden salgılanan T3/T4 oranı yaklaşık 1/15'dir. Tedavide amaç, hastayı ötiroid hale getirmektir. Yeterli LT4 ile primer hipotiroidizmlili hastalarda serum TSH normale döner. TSH ölçümü, hastanın yeterli veya fazla tiroid hormon replasmanı alıp almadığını ölçmek için en iyi yöntemdir. Santral hipotiroidizmlili hastalarda tedavinin değerlendirilmesi için TSH yerine sT4 kullanılmalıdır. Genç, sağlıklı hastalarda tedaviye tam yerine koyma dozu olan 1.6 mcg/kg/gün ile başlanabilir. 60 yaşın üstünde, aşikar kalp hastalığı olmayanlarda tedaviye 50 mcg/gün ile başlanmalıdır. Kalp hastalığı varlığında ise başlangıç dozu 25 mcg/günü geçmemelidir. Serum TSH seviyesindeki değişimler 6-8 haftayı bulabileceğinden dozun arttırılması için bu süre beklenmeli ve her seferinde 25-50 mcg/gün arttırılmalıdır. Tedavide amaç TSH değerinin 0.5-2.0

mUI/L arasında tutmaktır. Stabilizasyon sağlanan hastalarda 6-12 ayda bir TSH ve sT4 ölçümü yeterli olacaktır. Hipotiroidizm için LT4 tedavisi alan kadınlarda gebelik döneminde değişik nedenlerle ihtiyaç artar. Ayrıca, birçok ilaç (demir preparatları, kalsiyum karbonat, kolestiramin, sukralfat, rifampin, fenitoin, fenobarbital) LT4'ün biyoyararlanımını azalttığından en az 4 saat arayla alınmalıdır. Bazı T4 preparatları ile içindeki bileşenlere veya boyalara karşı alerjik reaksiyonlar bildirilmiş olsa da bunlar oldukça nadirdir. En sık yan etki fazla miktarda LT4 tedavisinin verilmesi ve buna bağlı gelişen osteoporoz, atrial fibrilasyon, taşikardi, sol ventrikül kütlelerinde artış gibi dolaylı yan etkilerdir (64).

1.3.2 Tirotoksikoz

Tirotoksikoz, herhangi bir nedenle serumda serbest tiroksin (sT4) veya serbest triiodotironin (sT3) veya her ikisinin birlikte artmasına bağlı olarak metabolizma hızının artmasına ve hiperaktivite gelişimine yol açan klinik bir sendromdur. Hipertiroidi ise tiroid bezinde tiroid hormon biyosentezinin ve sekresyonunun artmasını ifade eder. Vakaların çoğunda tirotoksikoz tiroid bezinin hiperaktivitesine (hipertiroidizm) bağlıdır. Tirotoksikozun en sık nedenleri Graves hastalığı ve toksik multinodüler guatr (TMNG)'dir. Daha nadir olarak otonom fonksiyon gösteren tiroid adenomu, tiroidit ve aşırı T4 tedavisi de tirotoksikoza neden olabilir. Tirotoksikoz prevalansı kadınlarda %0.5-2.0 arasındadır ve kadınlarda erkeklere oranla 10 kat daha sıktır (65).

Tirotoksikozun klinik bulguları, büyük ölçüde tabloyu oluşturan esas hastalığa bağlı olarak görülür. Tirotoksikozun önemli klinik bulguları sırasıyla aşağıda belirtilmektedir.

A. Deri ve Saç

Deri kan akımının artışına bağlı olarak ılık, keratin tabakasının azalmasına bağlı olarak ise yumuşak ve ısı artışı nedeniyle terlidir. Hastaların çoğunda sıcak intoleransı vardır. Onikolizis, tırnaklarda sertlikte azalma, ağır olgularda hiperpigmentasyon (kortizol metabolizmasının artışına bağlı olarak ACTH salgısı artar) görülür. En çok Graves hastalığında olmak üzere diğerlerinde nadiren pruritis ve ürtiker vardır. Otoimmün nedenlerle tirotoksikoz oluşmuşsa, vitiligo ve alopesi areata görülebilir. Saçlarda incelme vardır. Graves hastalığında infiltratif dermopati;

tibia ön yüzde hiperpigmente, menekşe renginde, papüler görünüm diğer adıyla, pretibial miksödem görülebilir (66).

B. Göz Bulguları

Canlı bakış ve göz kapağı hareketlerinde gecikme tüm tirotoksikoz olgularında vardır. Bu durum sempatik aktivite artışına bağlıdır. Göz kapağı hareketlerinde gecikme olup olmadığı doktor uygun mesafeden parmağını aşağı yukarı hareket ettirerek takip eder. Hasta aşağıya bakarken irisin üzerinde sklerası görünüyorsa, olgunun kapak hareketlerinde gecikmesi var demektir. Tirotoksikozun nedeni Graves hastalığı ise oftalmopati görülebilir. Göz adaleleri, orbital yağ dokusu ve bağ dokusunda inflamasyon vardır. Buna bağlı olarak proptozis (ekzoftalmus), göz adale fonksiyonlarında bozulma, periorbital ödem ve konjunktivada ödem görülür. Sigara içenlerde oftalmopati daha sıktır. Oftalmopatili hastalar göze kum kaçmış hissinden, ağrıdan yakınrlar. Göz adalelerinde fonksiyon bozukluğu diplopi ile sonuçlanır. Göz kapağı retraksiyonu ve proptozis sonucu korneada ülser görülebilir. Ağır proptozis olgularında optik nöropati ve hatta körlük görülebilir (67).

C. Kardiovasküler Sistem

Hipertiroidili olgularda periferik oksijen kullanımı ve kalp kontraktilesinin artması nedeniyle kalp debisi artar. Kalp hızı artar (istirahatte > 90/dakika) nabız basıncı genişler ve periferik damar direnci azalır. Egzersiz sırasında uygun sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu artışı olmaz. Ağır olgularda konjestif kalp yetmezliği görülebilir, olanlarda ise ağırlaşabilir. Aritmi supraventriküler özellik gösterir. Yaşlılarda daha sık olmakla birlikte, olguların %10-20'sinde atrial fibrilasyon görülür. 60 yaş ve üzerindeki 2000 olguyu içeren bir çalışmada TSH'sı baskılı olanların %28'inde atrial fibrilasyonun görüldüğü saptanmıştır (68). Atrial fibrilasyonu olan hipertiroidili hastaların %60'ında hipertiroidi tedavi edildiğinde kalp ritmi sinüse döner. Paroksizmal supraventriküler taşikardi, hastaların hikayesinde veya EKG'sinde saptanabilir. Sistolik zaman intervalleri pre-ejeksiyon süresi ve preejeksiyon süresinin sol ventrikül ejeksiyon süresine oranı azalmıştır. Kalbin kontraksiyonundaki artış çarpıntı olarak hissedilebilir. Kalp tepe atımı, fizik muayenede prekardiumda inspeksiyonda görülebilir. Kalp seslerinin şiddeti artar, sistolik, hatta geç diyastolik presistolik üfürüm apekte duyulabilir. Normallere göre hipertiroidili hastalarda, mitral kapak prolapsusu iki ile üç misli fazla görülür (69).

D. Serum Lipidleri

Hipertiroidili hastalarda, total ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) düzeyleri ve total kolesterol / HDL kolesterol oranı düşer. Tedavi sonrasında bu değerler yükselir (70).

E. Solunum Sistemi

Hipertiroidizmde dispne görülebilir.

Nedenleri,

- Oksijen kullanımı ve karbondioksit yapımı artar.
- Solunum adalelerindeki güçsüzlük, egzersiz kapasitesinde azalma vardır.
- Guatr büyükse trakeada obstrüksiyon görülebilir.
- Hastada astım varsa hipertiroidi bu hastalığın nüksüne neden olabilir. Tiroid fonksiyonları normale gelince pulmoner fonksiyonlar normale döner (71).

F. Gastrointestinal Sistem

Primer olarak ısı artışına, sekonder olarak barsak motilitesi artışı, hiperdefekasyon ve malabsorbsiyona bağlı olarak kilo kaybı vardır. Nadiren steatore görülür. Çoğunlukla hiperfaji vardır. Bu durum hafif hipertiroidili hastada olduğunda kilo artışı görülür. Yaşlı hipertiroid olgularda hiperfajiden çok anoreksi görülür. Bundan başka nadiren bulantı ve karın ağrısı görülebilir. Guatr büyükse özafagusu bası yapıyorsa disfaji görülebilir. Ağır hipertiroidide hipoproteinemi, karaciğer disfonksiyonu, alanin aminotransferaz ve alkalin fosfataz yükselebilir. Nadiren kolestaz oluşabilir. Hipertiroidizmin nedeni Graves Hastalığı ise otoimmün hepatit saptanabilir (71).

G. Hemopoetik Sistem

Eritrosit hücre kitlesinin artmasına rağmen, plazma hacmi daha fazla arttığından normokrom normositer anemi görülebilir. Serum ferritin ve plazma fibrinojen düzeyleri yüksek olabilir. Hipertiroidinin nedeni Graves Hastalığı ise beraberinde idiyopatik trombositopenik purpura, pernisiyöz anemi gibi otoimmün hematolojik hastalıklar, bazı hastalarda ise antinötrofil antikorlar bulunabilir (72).

H. Genitoüriner Sistem

Pollaküri ve noktüri sıklıkla görülebilir. Nedeni primer polidipsi ve hiperkalsiüri olabilir. Erkeklerde jinekomasti, libido azalması, erektil disfonksiyon

görülebilmektedir. Genellikle spermatogenezde azalma veya anormallik (anormal spermatozoa, hareketsiz) görülebilir (73, 74).

I. İskelet Sistemi

Tiroid hormonları, kemik rezorpsiyonunu stimüle ederler, kortikal kemiğin gözenekleri artar, trabeküler kemik hacmi azalır. Kortikal kemik dansitesindeki azalma trabeküler kemikten daha fazladır. Kemik döngüsünün hızı artmıştır (serum alkalik fosfataz ve osteokalsin düzeyleri yüksektir). Kemik rezorpsiyonu arttığından serum kalsiyumu artar, paratiroid hormonu salgısı ve 25-hidroksi vitamin D'nin 1, 25-dihidroksi vitamin D'ye dönüşümü inhibe olur. Bu değişikliklere bağlı olarak kalsiyum absorpsiyonu bozulur ve üriner kalsiyum atılımı artar. Kronik olarak devam eden hipertroidide osteoporoz ve fraktür riskinde artış vardır. Hipertiroidiyi oluşturan hastalık Graves Hastalığı ise, tiroid akropaki görülebilir. Tiroid akropakisi, asemptomatik çomaklaşma, metakarpal kemik ve falankslarda periostta yeni kemik oluşumu şeklinde kendini belli eder. Bu olgularda ağır oftalmopati ve dermopati görülebilir. Hastalar çoğunlukla sigara içicileridir (75).

İ. Nöromusküler Sistem

Hipertroidide çoğunlukla tremor vardır. Derin tendon refleksleri hiperaktifdir. Hiperaktivite, emosyonel labilite, anksiyete, konsantrasyon bozukluğu ve insomnia vardır. Zeminde psikiyatrik bir hastalık varsa nüks edebilir. Proksimal adale güçsüzlüğü sıklıkla saptanan bulgulardandır. Asyalı erkek hastalarda hipokalemik periyodik paralizi görülebilir. Hipertiroidi ile hipokalemik periyodik paralizi arasındaki ilişki tam bilinmemekle birlikte, bu hastalıkların görüldüğü bir erkek hastada potasyum kanalı gen mutasyonu tanımlanmıştır. Hipertiroidinin nedeni Graves hastalığı ise, miyastenia gravis ve timus büyümesi görülebilir (76, 77).

1.3.2.1 Tirotoksikozda tanı ve laboratuvar

Tirotoksikozlu olguların çoğunda gözlerde kapak retraksiyonu vardır. Bundan başka, ekzoftalmus, periorbital ödem, konjonktiva ödemi, göz hareketlerinde kısıtlanma ve pretibial miksödem (infiltratif dermopati) varsa hastanın tanısı Graves hastalığıdır. Tiroid bezinin büyüklüğü ve muayene özelliği esas hastalığa göre değişir. Graves hastalığı ve toksik multinodüler guatrda tiroid bezi en küçükten en büyüğe kadar farklı boyutlarda karşımıza çıkabilir. Tiroidde tek bir nodülün palpe edilmesi toksik nodüler guatrı akla getirir. Ağrılı hassas, büyümüş tiroid bezi subakut

tiroidit lehinedir. Guatrın bulunmaması, tiroid dışı tirotoksikoz nedenlerini düşündürür. Tirotoksikoz tanısında hekime en çok yardımcı olan, dolayısıyla en çok kullanılan laboratuvar incelemeleri serum tiroid hormonu ve TSH düzeyleridir (65).

Bu durumda tiroid fonksiyonları iki kategoride değerlendirilir;

a. Tirotoksikoz var mıdır, yok mudur?

b. Tirotoksikozun sebebi nedir?

1) Tüm tirotoksikozlu olgularda serum serbest T3 ve serbest T4 hormonları yüksektir.

2) Hastaların küçük bir kısmında serbest T3 yüksek serbest T4 normaldir. Bu durum T3 toksikozudur.

3) Maliyet etkinlik yönünden en uygun tarama testi serum TSH düzeyinin sensitif yöntemle ölçümüdür.

Tirotoksikozda TSH düşük veya ölçülemez düzeydedir. TRH testine gerek yoktur. Ötiroid yaşlıların yaklaşık % 2' sinde TSH düzeyleri baskılı bulunabilir. Aşık hipertiroidili bir olguda, TSH normal veya yüksek ise nadir görülen uygunsuz TSH salgısı veya TSH'ya bağımlı nedenler düşünülmelidir (65).

4-) Hipertiroidili tirotoksikozda tiroidin radyoyot tutulumu (I^{131} uptake) 4., 6., veya 24. saatlerde yüksek, hipertiroidisiz olanlarda düşüktür.

5-) T3 veya T4 süpresyon testi günümüzde uygulanmamaktadır. Radyoyot tutulumu diğer testler tanı için yeterlidir (Ayrıca bu hipertiroidide baskılanmaz). Bu test kalp hastalarında ve yaşlılarda yapılmamalıdır.

6-) Etyolojiye yönelik testler

• Tiroid stimüle edici immunoglobulin G (TSIgG) aktif Graves hastalığının bir belirleyicisidir.

• TSH reseptörünü stimüle eden antikoru (TRab) aktif Graves hastalarının %75'inde pozitifdir. Teknik olarak TSIgG'den daha kolay ölçülür.

• Anti-TPO veya antimikrozomal antikorlar (Anti-M) ve anti-Tg antikorları Graves hastalığında, Hashitoksikozis, Hashimoto hastalığı, sessiz tiroidit ve postpartum tiroiditte yüksektir.

• Hipertiroidisi ve nodüler guatrı olan hastalarda tiroid sintigrafisi hastalığın toksik nodüler guatr mı, toksik multinodüler guatr mı veya toksik diffüz guatr ve soğuk nodül mü sorusunun cevabını verir. Tiroid sintigrafisinde, hastaya verilen

radioaktif madde tiroide yaygın (diffüz) olarak artmış birikim gösteriyorsa tanı toksik diffüz guatr, yalnızca tek nodülün palpe edildiği bölgede artmış birikim gösteriyorsa tanı toksik nodüler guatr, tiroid içinde birden fazla artmış aktivite alanlarını gösteriyorsa tanı toksik multinodüler guatrdır (78).

Tablo 2. Tirotoksikoz nedenleri (79).

Hipertiroidizme bağlı tirotoksikoz	Hipertiroidizme bağlı olmayan tirotoksikoz
<ul style="list-style-type: none">• Graves hastalığı• İntrinsik tiroid otonomisi• Toksik multinodüler guatr• Toksik adenom• Struma ovarii• Tiroid karsinomu• İlaça bağlı hipertiroidizm<ul style="list-style-type: none">- Radyografik kontrast maddeler- İyot ve iyot içeren ilaçlar• Tiroidi stimüle eden hormonların salgılanması• TSH hipersekresyon• Trofoblastik tümör• Gestasyonel tirotoksikoz• Hiperemesis gravidarum	<ul style="list-style-type: none">• İnflamatuvar hastalıklar• Sessiz tiroidit• Postpartum tiroidit• Radyasyon tiroiditi• Akut enfeksiyöz tiroidit• Subakut tiroidit• İlaça bağlı tiroidit (amiodaron, IFN-α)• Tiroid adenomu infarktı• Egzojen tiroid hormon alımı

1.3.2.2 Subklinik Hipertiroidizm

Hastada normal serum T3 ve T4 düzeyleri ile birlikte düşük TSH düzeyinin saptanmasıdır. Başlıca nedeni tiroid hormonu tedavisidir. Amerika Birleşik Devletler’inde endojen subklinik hipertiroidi prevalansı yaşlılarda %0.7-1.9 olarak bildirilmiştir. Açık hipertiroidizme ilerleme oranı düşüktür (4 yıl sonra hastaların % 4.3’ünde). İstenmeyen etkileri başlıca kalp (aritmî prevalansı yüksektir) ve kemik (osteoporoz) üzerinedir (80).

Subklinik hipertiroidizm şu hallerde tedavi edilmelidir (65).

- Yaşlılar,

- Altta yatan kalp hastalığı bulunanlar,
- Östrojen almayan postmenopozal kadınlar.
- Minimal (TSH > 0.1 mU/L) subklinik hipertiroidizmi bulunan düşük riskli hastalar izlenebilir. Fakat TSH zaman içinde 0.1 mU/L'nin altında kalıyorsa, hasta iyi riskli de olsa tedavi edilmelidir.

Benign hastalık nedeniyle T4 tedavisi altında olan hastaları subklinik hipertiroidizmden korumak için bu hastaların serum TSH düzeyleri 0.1 mU/L'nin üzerinde tutulmalıdır. Aşık ve subklinik tirotoksikoz nedenleri benzer olsa da subklinik tirotoksikozda en sık neden Graves hastalığı yerine egzojen tiroid hormon kullanımıdır (79).

1.3.2.3 Graves Hastalığı

Graves hastalığı, TSH reseptörlerini stimüle edici otoantikorların (TSH-R Ab) oluşması sonucu gelişen otoimmün bir hastalıktır. Diğer birçok otoimmün hastalıktan farklı olarak bu otoantikorlar sadece hastalığın belirteci değildir, aynı zamanda hastalığın esas özelliği olan hipertiroidizmden de sorumludur. Graves hastalığında hem B hem de T lenfositler iyi bilinen üç tiroid otoantijenine karşı yönlenmişlerdir. Bu antijenler; TG, TPO ve TSH reseptörüdür. Ayrıca, sodyum iyodür taşıyıcı gibi bazı minör antijenlere karşı da antikor gelişebilir. TSH reseptörü, Graves hastalığında primer otoantijen iken diğer tiroid antijenlerinin sekonder olarak olaya katıldığı düşünülmektedir (81).

Otoimmün tiroid hastalıklarında otoantikor salınımı esas olarak tiroid bezinden olur. Bunu destekleyen en önemli bulgu, ciddi kombine immün yetmezlikli farelere Graves'li tiroid dokusu implantasyonu yapıldığında, serumda TSH-R Ab'larını içeren insan tiroid otoantikorlarının ortaya çıktığının görülmesidir (82). Antitiroid ilaç tedavisi, tiroidektomi ya da radyoiod ablasyon ile tedavi edilen Graves'li hastaların tedavisi sonrasında serumlarındaki otoantikor düzeylerinin azalması da, bu otoantikorların tiroid kökenli olduğunu gösteren bir kanıttır (83). TSH-R Ab'ları TSH agonistleri gibi davranıp adenilat siklazı aktive edebilecekleri gibi, bezin bağlanma bölgelerini bloke ederek TSH antagonistleri gibi de etki gösterebilirler (84). TSH-R Ab, sadece otoimmün tiroid hastalığı olan hastalarda saptanabilir. TG ve TPO'ya karşı tiroid otoantikorları hem Graves hastalığı hem de

diğer otoimmün tiroid hastalarının serumunda bulunduğu halde, TSH-R Ab Graves hastalığı için spesifiktir. Graves hastalığına bağlı tirotoksikozu olan hastaların %80-100'ünde serum TSH-R Ab ölçülebilen seviyede bulunur ve tedavi ile düzeyi azalır. Serumda TSH-R Ab'larının bulunması aktif hastalık ve hastalığın nüksü ile doğrudan ilişkilidir (85).

Graves hastalığının patogenezi hala tam olarak açıklanamamış değildir. Otoimmüniteyi başlattığı öne sürülen fakat netlik kazanmamış hipotezler arasında şunlar bulunmaktadır:

▪Genetik hassasiyet: Graves hastalığında herediter faktörlerin rolünü destekleyen bulgular: Hastanın ailesinde Tip 1 DM, Hashimoto hastalığı, pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıkların daha sık görülmesi ve monozigot ikizlerde Graves hastalığı konkordansının, dizigot ikizlerdekinden daha fazla olması. Tiroid otoantikorlarının gelişimi için yatkınlık, otozomal dominant özellik gösterir ve CDLA4 geni ile ilişkilidir (86).

▪Yersinia enterokolitika ve retroviral enfeksiyonlar ile TSH reseptörleri arasında moleküler benzerlik olmasına ve deney hayvanlarında bazı viral enfeksiyonlarla tiroid hastalığı oluşturulabilmesine karşın Graves hastalığına enfeksiyonların neden olduğu kesin olarak gösterilememiştir (87).

▪Graves hastalığı sıklıkla büyük emosyonel stresler veya korkulardan sonra ortaya çıkar. Stresin immün supresyon yarattığı bilinmektedir. Bu akut immün supresyonu takiben, supresyon ortadan kalktığında, immün aktivitenin artması otoimmün tiroid hastalığını tetikleyebilir. Aynı şekilde gebelikteki immunosupresyonu takiben postpartum dönemde immunosupresyonun kalkması, genetik olarak hassas kişilerde doğum sonrasında Graves hastalığının ortaya çıkmasına neden olabilir (88).

▪İyot ve amiodaron gibi iyot içeren ilaçlar hassas kişilerde Graves hastalığına veya nüksüne neden olur. Özellikle iyot eksikliği bölgelerinde iyot, TSH-R Ab'larının daha fazla tiroid hormonu yapımını stimüle etmesini sağlayarak, tirotoksikozu kolaylaştırır. İyot ayrıca, tiroid hücrelerini doğrudan hasara uğratarak, tiroid antijenlerinin immün sisteme salınımına neden olabilir (89).

▪Radyasyona maruz kalma tiroid otoantikorlarını artırmakla beraber Graves hastalığı için bir risk faktörü olduğuna dair delil yoktur (87).

▪Graves hastalığının kadınlarda daha sık görülmesi X-kromozomunun hastalığına yatkınlık yaratabileceğini düşündürmüştür. Graves hastalığı gelişimi için suçlanan diğer risk faktörleri arasında antiretroviral tedavi, interferon- α , IL-2, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör bulunmaktadır (87).

Graves hastalığında en sık rastlanan semptomlar çarpıntı, terleme, sıcağa tahammülsüzlük, hiperaktivite, sinirlilik, yorgunluk, kilo kaybı, ellerde titreme, nefes darlığı ve adet düzensizliğidir. Bu semptomlar, tirotoksikozla bağlı olarak ortaya çıkar ve hastanın yaşı, eşlik eden hastalıklara göre dereceleri değişebilir (66).

Hipertiroidizmin klinik semptomları dışında hastalarda Graves hastalığına bağlı özel bulgular saptanabilir. Bunların en önemlisi oftalmopati. Oftalmopati; retrobulber basınç ya da ağrı, göz kapaklarında retraksiyon, periorbital ödem, kemozis, skleral enjeksiyon, egzoftalmus, ekstraoküler kas disfonksiyonu, keratit ve optik nöropati şeklinde olabilir. Özellikle pretibial bölgede deride kalınlaşma ile karakterize lokalize miksödem ve nadir görülen ayak ve el parmaklarında akropaki Graves hastalığına özgü diğer bulgulardır (90).

Graves hastalığının tanısında ilk basamak klinik semptom ve bulgular ile birlikte tirotoksikozun saptanmasıdır. sT3 ve sT4 düzeyleri aşikar veya subklinik tirotoksikoz olmasına göre yüksek veya normal bulunabilir, TSH baskılıdır. Serum T3 düzeyi, T4'den daha fazla artmıştır. Serumda TSH-R ab ölçümü Graves hastalığının tanısını doğrulamak ve hastalığın aktivitesini saptamada önemli bir bulgudur. Ayrıca, birçok hastada serumda anti-TPO antikör pozitifliği saptanır. Tiroidin iyot alımı ve klirens oranında artış nedeniyle radyoaktif iyot alımı artmıştır ve tiroid sintigrafisinde diffüz aktivite artışı görülür (79).

Graves spontan remisyon ve nükslerle seyreden bir hastalıktır ve tedavisinde başlıca 3 yöntem vardır: 1) Antitiroid ilaçlarla tedavi, 2) Radyoaktif iyot tedavisi ve 3) Total veya subtotal tiroidektomi (79).

Tedavide ilk amaç tirotoksikozun tedavisidir. Antitiroid ilaçlar tiroid hormon yapımını azaltır. Cerrahi ve radyoaktif iyot tedavisi ile tiroid dokunun kitlesi azalır fakat TSH-R Ab'lerin kaynağı olan intratiroidal lenfositlerin uzaklaştırılması dışında altta yatan Graves hastalığına etkileri olmaz. Antitiroid ilaçlar Graves tirotoksikozlu hastalarda 60 yıldan uzun süredir tedavinin temeli olmuştur. Toksik multinodüler guatr gibi diğer tirotoksikozlarda kullanılsalar da bu durumlarda tedavinin primer

şekli değildir. En çok bilinen ve pratikte kullanılan üç çeşit antitiroid ilaç bulunmaktadır. Bunlar; karbimazol, metimazol (MMI) ve propiltiourasil (PTU)'dir. Tiyonamidler olarak bilinen bu antitiroid ilaçların intratiroidal ve ekstratiroidal etkileri vardır. Esas intratiroidal etkileri iyot oksidasyonunun ve organifikasyonunun inhibisyonu, iodotirozin eşleşmesinin inhibisyonu ve muhtemelen tiroglobulin biyosentezinin azaltılmasıdır. İyot transportu ve depo edilmiş T4 ve T3 salınımı üzerinde etkileri yoktur. Ekstratiroidal etki olarak PTU'in periferik dokuda T4'ün T3'e döndürülmesini inhibe etme özelliği varken MMI'ün böyle bir özelliği bulunmamaktadır. Antitiroid etkilerin yanında MMI ve PTU'in immünsüpresif etkileri olduğu da düşünülmektedir (91). İn vitro olarak antitiroid ilaçların lenfosit transformasyonu, lenfosit, monosit ve nötrofil fonksiyonu ve IL-2 gibi sitokinlerin yapımı üzerinde negatif etkileri olduğu gösterilmiştir (92). Ek olarak, Graves hastalığının başlangıcı ve devam etmesinde önemli rolü olduğu düşünülen majör histokompatibilite kompleks (MHC) Class II moleküllerinin ekspresyonunu azaltmaktadırlar. Antitiroid ilaç alan hastaların tiroid bezinde sadece beta antagonist alan hastalara oranla lenfositlerin azalmış bulunması ve tedavi süresinde TSH-R Ab ve diğer antikorların azalması, in vivo olarak bu ilaçların immünolojik etkileri olduğunu düşündürmektedir (93). Fakat immün fonksiyonları inhibe edecek antitiroid ilaç miktarı tedavi sırasında tiroid bezinde ulaşılan konsantrasyondan daha fazla olabilir. Hem MMI'un hem de PTU'in neredeyse tamamına yakını gastrointestinal sistemden emilir. En yüksek serum konsantrasyonları 1-2 saat içinde sağlanır. MMI'ün yarı ömrü 6-8 saat iken PTU'in yarı ömrü 1-2 saatle sınırlıdır. MMI'ün temizlenmesi renal hastalığı olanlarda değişmez iken karaciğer hastalığı olanlarda yavaşlamıştır. Serbest halde dolaşımda bulunan MMI'den farklı olarak PTU %80-90 proteine bağlı halde bulunur. PTU'in bu özelliği gebe veya emziren kadınlarda kullanımını kolaylaştırmaktadır. Çünkü serbest halde bulunan ilaç konsantrasyonu düşüktür ve zarları geçemez. PTU çoğunlukla karaciğerde glukoronid ile konjuge edildikten sonra idrarla atılır. PTU'in etki süresi 12-24 saat arasında iken MMI'ün etkisi 24 saatten uzun devam edebilir. Hem MMI hem de PTU Graves hastalığında tirotoksikozun kontrol edilmesinde oldukça etkindir ve genelde iki ilaç arasında seçim kişisel tercihe dayanır. PTU'in periferde ek olarak T4-T3 dönüşümünü baskılama özelliğine karşın MMI ile serum T4 ve T3 konsantrasyonlarının daha hızlı

normale döndüğü düşünülmektedir (94). Genellikle kullanılan başlangıç dozu MMI ile 20-30 mg/gün iken PTU ile 300 mg/gündür. Her iki ilaç da bölünmüş dozlarda günde 3 kere verilse de MMI daha düşük dozlarda günde tek doz olarak verilebilir. Tedavi başlangıcından haftalar veya aylar sonra ilaç dozları giderek azaltılmalıdır. Tirotoksikoz alevlenmesi olmadan dozun azaltılması hastalığın remisyona girebileceğini gösterir. Eğer tirotoksikozun kontrol altına alınması için yüksek dozlarda ilaç gerekiyorsa remisyon ihtimali düşüktür ve ablatif tedavi seçenekleri düşünülmelidir (95). Antitiroid ilaçların en sık görülen yan etkileri ateş, ürtiker, döküntü veya artralji şeklinde allerjik reaksiyonlardır (%1-5). PTU tedavisi başladıktan 2 ay sonra hastaların 1/3'ünde aminotransferaz seviyelerinde hafif artış görülebilir. Daha ciddi yan etkiler olan agranülositoz, aplastik anemi, hepatit, kolestaz, lupus benzeri sendrom ve vaskülit ise oldukça nadirdir. Tedavi başlanan hastaların agranülositoz açısından bilgilendirilmesi, ateş, boğaz ağrısı gibi bulgular ortaya çıktığında ilacı kesip hemen doktora başvurması gerektiği anlatılmalıdır. Agranülositoz gelişen hastalarda tedavi için tekrar tiyonamidler denenmemelidir (96).

Beta antagonist ilaçlar tirotoksikozlu hastaların tedavisinde yardımcı ajanlardır. Adrenerjik reseptörlerin blokajı ile anksiyete, çarpıntı, ellerde titreme gibi birçok tirotoksikoz bulgusu baskılanabilir. Ayrıca, beta antagonistlerin klinik olarak çok önemli olmayan derecede T4'ün T3'e çevrimini engelleme ve T3 seviyelerini az miktarda düşürme etkileri mevcuttur. Semptomatik iyileşme amaçlı en sık kullanılan ilaç propranololdür. Başlangıç dozu 80 mg/gün olmakla birlikte 240-360 mg/güne kadar çıkılabilir. Bunların dışında iyot, lityum, potasyum perklorat, deksametazon da tirotoksikoz tedavisinde kullanılabilen ilaçlardır. Fakat bu ilaçların kullanımı sadece özel klinik durumlarla sınırlıdır (80).

Graves hastalığında sıklıkla kullanılan bir diğer tedavi yöntemi radyoiyot tedavisidir. Antitiroid ilaçlara oranla daha yavaş etki etse de etkinlik, güvenilirlik ve maliyet açısından oldukça ideal bir yöntemdir. Başlıca dezavantajları oftalmopatinin kötüleşmesi ve sıklıkla ortaya çıkan ve geç dönemde artan hipotiroididir. Kapsül olarak veya su içinde tek doz oral I¹³¹ verilir. Doz, tiroid bezinin büyüklüğüne, radyoiyot tutulum oranına, tirotoksikozun ciddiyetine ve antitiroid ilaç kullanımına bağlı olarak 5-15 miliküri (mCi) arasında değişmektedir. Günümüzde tedavi için

standart bir doz belirlenebilmiş değildir ve radyoiodot sonrası yüksek oranda hipotiroidi ortaya çıkmaktadır. %10-20 hastada ise ikinci bir doz nadiren de üçüncü doz ihtiyacı olabilir (97).

Tirotoksikoz tedavisinde önceleri sıklıkla kullanılan tiroid cerrahisi ise günümüzde çocukluk veya ergenlik dönemi tirotoksikozu, diğer tedavi yöntemlerini tolere edemeyen gebeler, ciddi oftalmopati ve büyük guatr gibi özel durumlarda tercih edilmektedir. Hastalar cerrahi tedaviden önce mutlaka tiyonamid tedavisi ile ötiroid duruma getirilmiş olmalıdır. Aksi takdirde mortalitesi yüksek ağır bir klinik tablo olan tiroid krizi gelişir. Hastaya ötiroid duruma geldikten sonra, cerrahi girişimden önce tiyonamid tedavisi yanında günde 2 kez 5 damla Lugol çözeltisi verilirse, tiroid sertleşir, vaskülaritesi azalır ve bu şekilde cerrahi sırasında olabilecek olan kanama azaltılmış olur. Postoperatif 1. yılda olguların %5'inde kalıcı hipotiroidi gelişir. Bu oran ameliyattan 25 yıl sonra % 50'yi bulmaktadır. Cerrahi tedavinin komplikasyonları arasında anestezi riski dışında hastaların %4 kadarında görülen kalıcı hipoparatiroidizm ve nervus laryngeus recurrens kesisine bağlı vokal kord paralizisi gibi diğerleri de vardır. Graves hastalığında, komplikasyonların en aza indirilmesi için cerrahi yöntem olarak, subtotal tiroidektomi daha sık uygulanmaktadır (98).

1.3.2.4 Toksik Adenom ve Toksik Multinodüler Guatr

Toksik adenom (TA) ve toksik multinodüler guatr (TMNG) tiroisitlerin otonom olarak fonksiyon gördüğü, TSH'dan bağımsız olarak ve TSH-R Ab olmadan tiroid hormonu yaptığı bir durumdur. Tiroid hormonlarının otonom salınımı TSH supresyonuna ve otonom olmayan tiroid dokunun baskılanmasına yol açar. TA otonom fonksiyon gösteren soliter tiroid nodülünü ifade ederken, TMNG guatrla birlikte otonom fonksiyon gösteren tiroid nodüllerini ifade eder. TMNG'da fonksiyone nodüller dışında normal veya soğuk nodüller de bulunabilir. Tiroid otonomi prevalansı toplumdaki iyot alımına göre değişir. İyot eksikliği bölgelerinde tirotoksikozun %60'ından sorumlu tutulmasına karşın yeterli iyot desteği olan bölgelerde tirotoksikoz hastalarının %3-10'unu kapsar (99). Ayrıca, prevalans artan tiroid nodüleritesi ve yaşla ilişkilidir. Diğer tiroid hastalıkları gibi TA ve TMNG da kadınlarda erkeklere oranla daha sıktır (4-10/1) (100).

Klinik olarak tirotoksikoz semptomları olan sinirlilik, kilo kaybı, çarpıntı, ellerde titreme, sıcak intoleransı 50 yaşın altında sık görülürken, daha yaşlı grupta atrial fibrilasyon, anoreksi gibi bulgularla ortaya çıkabilir. Büyük TMNG olan hastalar boyunda şişlik, disfaji, nefes darlığı gibi bası semptomları ile başvurabilir. Özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde ileri yaşta rastlantısal olarak saptanan subklinik hipertiroidide TMNG ilk olarak akla gelmelidir (101).

Klinik tirotoksikoz şüphesi ile birlikte sT3 ve sT4 artmış TSH ise baskılıdır. Tipik olarak aşikar tirotoksikoz olsa da otonom hücre kitlesine göre subklinik tirotoksikoz da görülebilir. Palpasyonla veya sonografik olarak nodül varlığı veya bir nodülde veya nodüllerde artmış radyonüklid alımı ile birlikte ekstranodüler tiroid dokuda azalmış tutulum tanıya götürür. En sık kullanılan izotoplar teknesyum-99m (Tc-99m) ve iyot-123 (I¹²³)'dür. Tiroid otoantikörlerin ölçümü tiroid otonomide rutin olarak önerilmemektedir fakat Graves hastalığı ve TMNG ayrımı güç ise TSH-R Ab ölçümü tanıyı kesinleştirmekte yardımcı olabilir (80).

Aşikar tirotoksikozu olan hastalarda beta antagonist ajanlarla birlikte (tercihen nonselektif propranolol) antitiroid ilaçlar ilk basamak tedavidir. Antitiroid ilaçlar tiroid otonominin düzelmesini sağlamaz, amaç hastayı ötiroid hale getirmek ardından kalıcı tedavinin yapılmasıdır. TA ve TMNG için üç farklı ablatif tedavi seçeneği vardır. Bunlar; tiroid cerrahisi, radyoiyot tedavi ve perkütan etanol enjeksiyonudur (102). Tiroid cerrahisinin amacı otonom fonksiyon gösteren tiroid dokunun tamamen çıkarılması ile tirotoksikozun ortadan kaldırılmasıdır (103). I¹³¹ tedavisi tiroid otonomisinde yaygın şekilde kullanılan ve etkin bir tedavi yöntemidir. Başarı oranı %85-100 arasında değişmektedir. I¹³¹ tedavisinin avantajları basit ve poliklinik şartlarında uygulanabilir olmasıdır. Radyoiyot tedavi gebelikte kontrendikedir ve tedaviden sonra gebelik için en az 6 ay beklenmelidir (104).

Perkütan etanol enjeksiyonu, ultrasonografi eşliğinde %95 etanol enjeksiyonu ile otonom dokunun koagülasyon nekrozuna uğratılması esasına dayanır. Değişik merkezlerde yapılan çalışmalar ile kost-effektif olduğu ve %68-90'a ulaşan kür oranları bildirilmiştir. En sık görülen yan etkileri geçici ağrı, hiperpireksi, geçici disfoni, hematoma ve uzun dönemde doku fibrozisi ve periglandüler yapılarda yapışıklık olarak sayılabilir. Etanol enjeksiyonunun geniş çapta kullanılmamasının nedeni, randomize kontrollü çalışmalarla diğer tedavi seçenekleri ile

karşılaştırılmamış olmasıdır. Genellikle, cerrahi veya radyoyot tedavisi uygulanamayan hastalar için önerilmektedir (105).

1.3.2.5 Tiroiditler

Tiroidit terimi, iltihabi tiroid hastalıkları dışında, fibröz dokunun ve lenfosit infiltrasyonunun ön planda olduğu diğer bazı tiroid hastalıklarında da kullanılmaktadır. İster otoimmün olsun ister enfeksiyöz veya toksik nedenli olsun bütün tiroidit tiplerinde apoptozis sonucunda tiroid folliküler hücrelerde ölüm gerçekleşir. Apoptozis folliküllerin bozulmasına ve depo edilen tiroid hormonlarının dolaşıma salınarak tirotoksikoza neden olabilir. İnflamatuar süreç hafifleyince iyileşme olmadan önce genellikle bunu hafif-orta düzeyde hipotiroidizm izler (106).

Tiroiditlerin birçoğunda, hastalığın nedeni tam olarak bilinmediğinden, kesin ve doğru bir sınıflandırması da yapılamamıştır. Ancak genellikle kabul gören sınıflandırma şekli, hastalığın başlama hızı ve süresine göre; akut, subakut ve kronik olarak ayrılmasıdır (107).

Tablo 3. Tiroiditlerin Sınıflandırılması (108).

● Akut Süpüratif Tiroidit
● Subakut tiroidit
•Subakut (Granülomatöz) Tiroidit
•Subakut Lenfositik (Ağrısız) Tiroidit
-Sporadik ağrısız tiroidit
-Postpartum ağrısız tiroidit
● Kronik Tiroidit
•Kronik Lenfositik (Hashimoto) tiroidit
•Riedel Tiroidit
● Diğer (ilaç, radyasyon tiroiditleri)

1.3.2.5.1 Akut Enfeksiyöz Tiroidit (süpüratif tiroidit, piyojenik tiroidit)

Akut süpüratif tiroiditte, etken olarak sıklıkla bakteriyel ajanlar yer almakla beraber, fungal, mikobakterial ve parazitik enfeksiyonlar etken olarak görülebilirler (109). Sağlam tiroid dokusu; bir kapsülle korunmuş olması, yüksek iyot içeriği, fazla kanlanması ve yaygın lenfatik drenajı gibi özellikleri nedeniyle enfeksiyonlara karşı

oldukça dirençlidir. Ancak tiroid hastalığı (tiroid kanseri, Hashimoto tiroiditi, multinoduler guatr), piriform sinüs fistülü gibi (çocuklarda en sık enfeksiyon kaynağı) konjenital anomali, immünsüpresyon ve yaşlılık gibi zeminlerde enfeksiyon gelişme ihtimali artar. Özellikle fırsatçı enfeksiyonların görüldüğü AIDS' te bu risk daha da artar (110). Yaz aylarında daha sık görülmektedir. Etken organizmaya göre enfeksiyon akut veya tedrici gelişir. En sık izole edilen etkenler; stafilokok, streptokok ve anaerob mikroorganizmalar olmakla beraber mikobakteriler, fungal ajanlar ve AIDS'li hastalarda pneumocystis carinii gibi diğer ajanlar da izole edilebilir (111).

Ateş, disfaji, disfoni, tiroid bölgesinde ağrı ve eritem görülür. Tutulum sıklıkla asimetriktir ve semptomlar üst solunum yolu enfeksiyonunu izleyebilir. Fungal, parazitik, mikobakteriel ve fırsatçı enfeksiyonlarda klinik sinsi ve kronik olabilir (112).

Kesin tanı için tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB), gram boyama ve kültür yapılır. Tedavi; kültür sonucuna göre uygun antibiyotik ve varsa apsenin drenajı şeklindedir. Tanı ve tedavide geç kalınırsa ölümlerle sonuçlanabilir (107).

1.3.2.5.2 Subakut Granümatöz Tiroidit (De Quervain Tiroiditi)

Tiroid bezinin akut, kendi kendini sınırlayan ve ağrıyla seyreden inflamatuvar bir hastalıdır. Koksaki virus, adenovirus ve kabakulak virusu gibi etkenler suçlanmaktaysa da spesifik bir virüs henüz izole edilememiştir. Yaz aylarında ve kadınlarda daha fazla görülür. HLA-B35 genotipi ile sıkı bir ilişki gösterir (113). Hastalarda tipik olarak kırgınlık, hafif ateş ve tiroid bölgesinde ağrı olur. Ağrı çene altından kulaklara doğru yayılır ve yutma, palpasyon ve boyun hareketleri ile artar. Anamnezde çoğu zaman 1-2 hafta öncesinden başlayan yorgunluk, miyalji ve üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde bir prodromal dönem mevcuttur. Sıklıkla ani bir başlangıç gösterir. Palpasyonla tiroid glandı ağrılı, hafif veya orta derecede serttir. Ağrı sıklıkla tek taraflı başlar ve sonra karşı tarafa yayılır. Tirotoksikoz genellikle hafiftir ve hastaların %50'den fazlasında görülür. Hastaların çoğunda ağrısız sporadik tiroidit ve postpartum tiroiditte olduğu gibi birkaç hafta sonra tiroid fonksiyonları normale döner ve sonra 4-6 ay kadar süren hipotiroidizm gelişir. Hastaların %95'inde 6-12 ay süresince spontan olarak tiroid fonksiyonlarında normalleşme olur ve sadece %5' inde kalıcı hipotiroidizm gelişir (114). Hastaların

%2'sinde tiroidit tekrarlayabilir. Laboratuvar olarak eritrosit sedimentasyon hızında belirgin artış en göze çarpan ve diğer tiroiditlerden ayıran özelliğidir. C-reaktif protein de aynı şekilde artar (115).

Tedavide, salisilat veya diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla ağrı ve enflamasyon kontrol altına alınır. Daha ciddi vakalarda 30-60 mg /gün prednison başlanır ve doz tedrici olarak azaltılarak 4-6 haftada kesilir. Tirotoksik semptomlar için beta bloker kullanılır. Hipotiroidi sıklıkla hafif ve geçici olduğundan kalıcı hipotiroidi dışında levotiroksin tedavisi nadiren gerekli olur (106).

1.3.2.5.3 Subakut Lenfositik (ağrısız) Tiroidit

Ağrısız tiroiditleri subakut granümatöz tiroiditten ayıran en önemli özellikler; ağrısız tiroiditte ağrı olmayışı, sedimentasyon hızının normal veya hafifçe yüksek olmasıdır. Ayrıca histolojik incelemede lenfositik infiltrasyon saptanması ve tiroid otoantikor yüksekliği gibi Hashimoto tiroiditini andıran özellikler, viral etyolojilerin suçlandığı subakut granümatöz tiroiditin aksine etyolojide otoimmün mekanizmaların daha geçerli olduğunu düşündürmektedir (107).

A. Sporadik Tiroidit

Ağrısız sporadik tiroiditle ağrısız postpartum tiroidit arasındaki tek ayırım, ağrısız postpartum tiroiditin gebelikle olan ilişkisidir. Her iki hastalık muhtemelen Hashimoto tiroiditinin bir varyantıdır (108). Tirotoksikozların yaklaşık olarak %1' ini oluşturur. Tiroid glandında lenfosit infiltrasyonu mevcuttur. Tanı anında vakaların % 50'sinde, Hashimoto tiroiditine göre daha düşük düzeylerde olmak üzere TPO düzeyleri yüksektir (116). Oysa postpartum tiroidit vakalarının %75' inde tiroid otoantikorlarında yükseklik saptanır. Semptomlar genellikle hafiftir. Depo edilmiş, salgılanmaya hazır tiroid hormonlarının follikül hücrelerinin destrüksiyonu sonucu birden kana karışmasının bir sonucu olarak tirotoksikoz bulguları Graves hastalığından farklı olarak ani başlar. Tirotoksik semptomlar için beta bloker ve ciddi vakalarda glukokortikoid tedavisi verilebilir (107).

B. Postpartum Tiroidit

TPO antikor pozitif olan kadınların yaklaşık %5'inde ve tip 1 DM olan kadınların da %10-25'inde görülür. Gebelik boyunca immün sistem suprese olur, doğum sonrası immün supresyonun ortadan kalkmasıyla diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi tiroid otoimmün hastalıklarında da artış (postpartum

tiroidit, postpartum Graves hastalığında alevlenme gibi) gözlenir. Yapılan prospektif bir çalışmada sonraki gebelikte reküransın % 69 olduğu gösterilmiştir (117). Sırasıyla tirotoksik, hipotiroidi ve düzelme fazı olarak bilinen klasik seyir hastalarının ancak %30'unda görülür. Postpartum dönemdeki tirotoksikoz tanısı Graves hastalığı ve postpartum tiroidit arasında ayırıcı tanı gerektirebilir. Düşük RAIU postpartum tiroidit lehine bir bulgu olsa da radyoaktif iyot süte geçtiği için testin annelere uygulanması sakıncalı olabilir. Oftalmopati olmayışı, TRab negatifliği, tiroid ultrasonunda hipoekojenite varlığı postpartum tiroidit lehine bulgulardır (118).

Tedavide; tirotoksik semptomlar varsa beta blokerler kullanılır. Diğer tiroiditlerde olduğu gibi kandaki tiroid hormonu fazlalığı tiroid bezindeki fazla üretimden değil, tiroidite bağlı destrüksiyondan kaynaklandığından antitiroid ilaç kullanma endikasyonu yoktur. Hipotiroidi fazı semptomatik ise veya ciddi ise tiroid hormonu tedavisi verilir, aksi halde verilmesine gerek yoktur (118).

1.3.2.5.4 İlaça Bağlı Tiroiditler

Birçok ilaç tiroid fonksiyonlarını etkilemekle beraber sadece bunlardan bir kaç tane tiroid otoimmünesi veya harabedici inflamatuvar tiroiditi provoke edebilir (106).

Amiodaron her molekülünde iki atom iyot taşıyan bir benzofuran derivativesidir. İyot açısından zengin olması nedeniyle tiroid disfonksiyonuna neden olabilir. Amiodaronun tiroid fizyolojisi üzerindeki etkisi yanı sıra tiroid hormonlarının periferik metabolizmasına da etki eder. Uzun dönem amiodaron tedavisi alan hastaların %50'sinden fazlasında tiroid hormon disfonksiyonu gelişir ve bunların çoğu klinik olarak ötiroid kalır. Bazen de aşikar tiroid disfonksiyonu olmadan guatra neden olur. Amiodarona bağlı tirotoksikozis ise daha çok iyot eksikliği bölgelerinde oluşmaktadır. İki tipi vardır: Tip I'de; iyot fazlalığına bağlı tiroid hormon sentezi artmıştır ve tedavide başta antitiroid ilaçlar ve bazen de tiroid dokusunun daha fazla iyot uptake'ini önlemek için potasyum perklorat kullanılabilir. Tip II' de: destrüktif tiroidite bağlı tirotoksikoz mevcuttur ve tedavide yüksek doz steroid tavsiye edilmektedir. Bazı hastalarda her iki tip bir arada olabilir (119).

Lityum tedavisi ile tiroid otoimmün hastalığı olanlarda tiroid otoantikorları serumda artış gösterir ve subklinik veya aşikar hipotiroidizm gelişir. Uzun dönem lityum tedavisiyle lityumun tiroid hücresi üzerindeki direkt toksik etkisi sonucu veya

lityuma baęlı aęrısız sporadik tiroiditin sebep olduęu dūřınūlen tirotoksikoz vakaları da bildirilmiřtir (108).

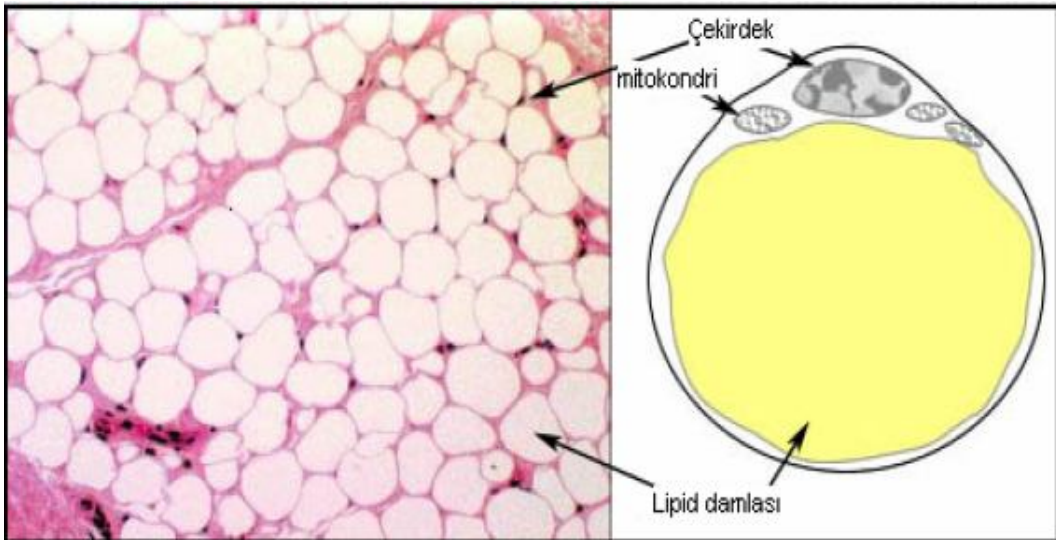
Tiroid otoimmün hastalıęı olmayan bireylerin % 15'inde interferon tedavisi sırasında serum TPO antikorları yūkselir veya tiroid disfonksiyonu geliřir. İnterferon tedavisiyle destrūktif tiroidit de bildirilmiřtir (107).

1.3.2.5.5 Radyasyon Tiroiditi

Radyoaktif I¹³¹ tedavisinden sonra radyasyona baęlı tiroid fōllikūler nekrozu ve inflamasyon geliřebilir. Bazen tiroid dokusu ūzerinde aęrı ve hassasiyete neden olabilir. Bazen tirotoksikoz eřlik eder. Radyoiyot tedavisini takiben ilk 48-72 saatte klinik belirtiler ortaya çıkar ve 1-2 hafta sūrebilir. Hafif tirotoksik semptomlar olsa da nadiren tedavi gerektirir. Aęrı ve enflamasyon için antiinflamatuvar ilaç kullanılabilir (108).

1.4 Adipositokinler

Yaę dokusu; baę dokusunun ūzel bir tipidir ve adipositlerden oluřur. Normal aęırlıktaki bir insanda, erkeklerde vūcut aęırlıęının % 15-20'sini, kadınlarda ise vūcut aęırlıęının % 20-25'ini yaę dokusu oluřurmaktadır. Adipoz doku geleneksel açıdan, içerdięi triaçilgliserollerin, gerektięinde enerji amacıyla kullanılmak ūzere depolandıęı bir doku olarak tariflenmektedir. Adipoz doku organizmadaki en būyūk enerji rezervuarıdır ve adipositler lipogenezis ve lipoliz oluřumu için gerekli tūm enzimleri içerirler (120).



şekil 1. Adipoz doku ve adiposit (121)

Adipositler yalnızca bir enerji deposu değil aynı zamanda fonksiyonel aktif hücrelerdir. Yağ hücreleri farklı fizyolojik fonksiyonları olan çeşitli biyolojik aktif peptidler üretmektedirler. Bu peptidler adipositokin ya da adipokin olarak adlandırılmışlardır. Adipositokinlerin beyin, karaciğer ve iskelet kası gibi dokularda endokrin, otokrin ve parakrin etkileri mevcuttur. Beslenme, termogenez, bağışıklık, tiroid ve üreme hormonlarını, nöroendokrin fonksiyonları kontrol etmektedirler (122).

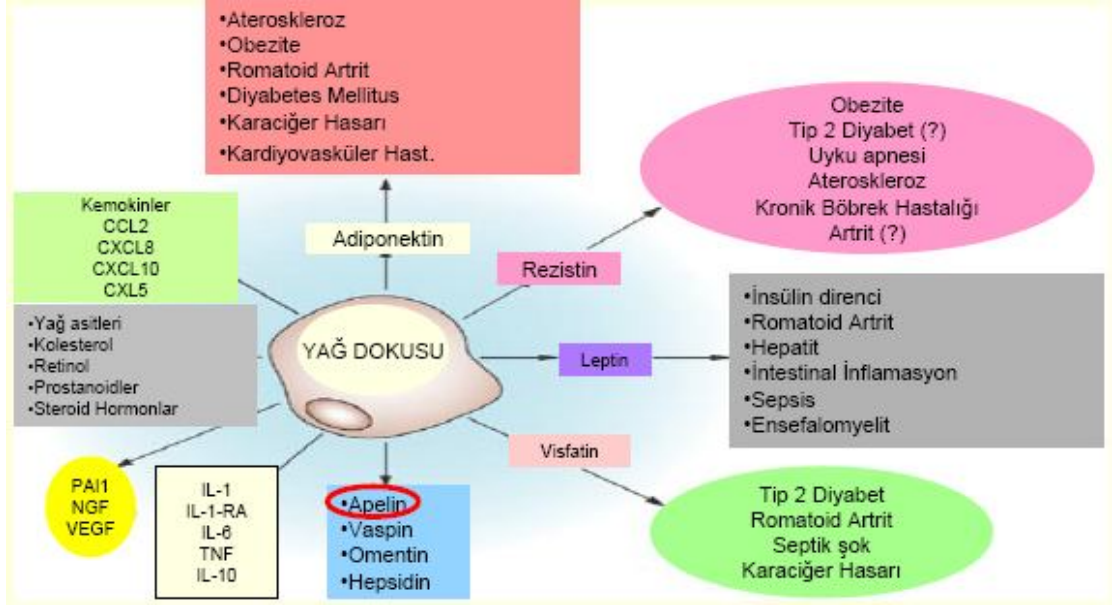
Adipositokinler üç farklı grupta sınıflandırılır (123):

1. Esas olarak diğer dokularda veya organlarda da adipoz doku üretimiyle eş zamanlı olarak üretilen hormonlar (örneğin TNF- α).
2. Esas olarak beyaz adipoz dokuda üretilen hormonlar. Ancak, adipositler üretimin tek kaynağı değildir ve yağ dokusundaki diğer hücrelerde, örneğin bağışıklık kabiliyeti olan hücrelerde de üretilebilenler (örneğin resistin).
3. Ağırlıklı olarak veya yalnızca beyaz adipoz dokunun adipositleri tarafından üretilen hormonlar (örneğin leptin ve adiponektin).

Adipositokinlerle ilgili olarak yapılan başka bir sınıflandırma, bunların varsayılan fizyolojik rollerini yansıtmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre, adipositokinler iki gruba ayrılabilir: resistin, TNF- α ve interleukin 6 (IL-6) gibi "insülin direnci-indükleyen faktörler" ve leptin, adiponektin, apelin ve son zamanlarda tanımlanan visfatin gibi "insülin-duyarlılığı olan faktörler" (124).

Tablo 4. Adipoz dokuda insülin direncini etkileyen faktörler (124).

	İnsülin hassasiyetinde artma	İnsülin direncinde artma
Adipoz doku	•Leptin •Omentin •Apelin •Visfatin •Vaspin •Adiponektin	•Retinol bağlayıcı protein 4 •Resistin •Serbest yağ asitleri

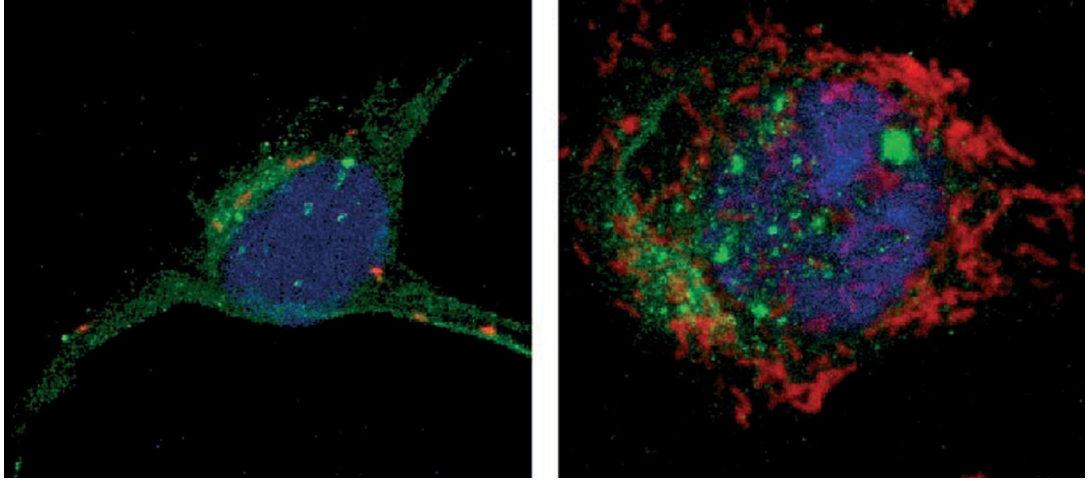


Şekil 2. Yağ dokusundan salgılanan adipositokinler ve fonksiyonları (125).

1.4.1 Apelin

Apelin insanlarda apelin geni tarafından kodlanan bir peptiddir. 1998 yılında Fujino ve ark. (126) tarafından bulunmuştur. 1998 yılında Totemeto ve ark. (127) sığır mide homojenatından 36 aminoasitli aktif apelin komponentini izole etmişlerdir. Apelin G-Protein bağlı apelin reseptörünün (APJ) endojen ligandıdır. Adipoz doku en önemli apelin kaynağıdır. APJ insan vücudunda kalp, akciğer, böbrek, karaciğer, adipoz doku, gastrointestinal trakt, beyin, adrenal bez, endotel ve plazma hücreleri tarafından exprese edilir (127).

Apelin, önce DNA tarafından 77 aminoasit içeren bir pre-proapelin olarak sentezlenmektedir. 77 aminoasitli bu yapı hücre endoplazmik retikulumuna transloke olup burada bölünerek 55 aminoasitli proproteini oluşturmaktadır. 36 aminoasitten oluşan peptid (42-77) uygun biçimde dizilerek apelin-36 yı, 17 aminoasit uygun biçimde dizilerek (61-77) apelin-17 yi ve 13 aminoasit uygun bir biçimde dizilerek (65-77) apelin-13 ü oluşturmaktadır (128). Prepropeptid olarak sentezlenen apelininden daha sonra meydana gelen, bu yeni peptidlerin etkileri ise daha güçlüdür. Çünkü bu yeni oluşan peptidler ilginç bir şekilde APJ aktive eden ve çeşitli boyutlarda olan C-terminal parçasına sahiptirler. Yani oluşan küçük peptidlerin etki potansiyelleri diğer apelinlere göre daha yüksektir (129).

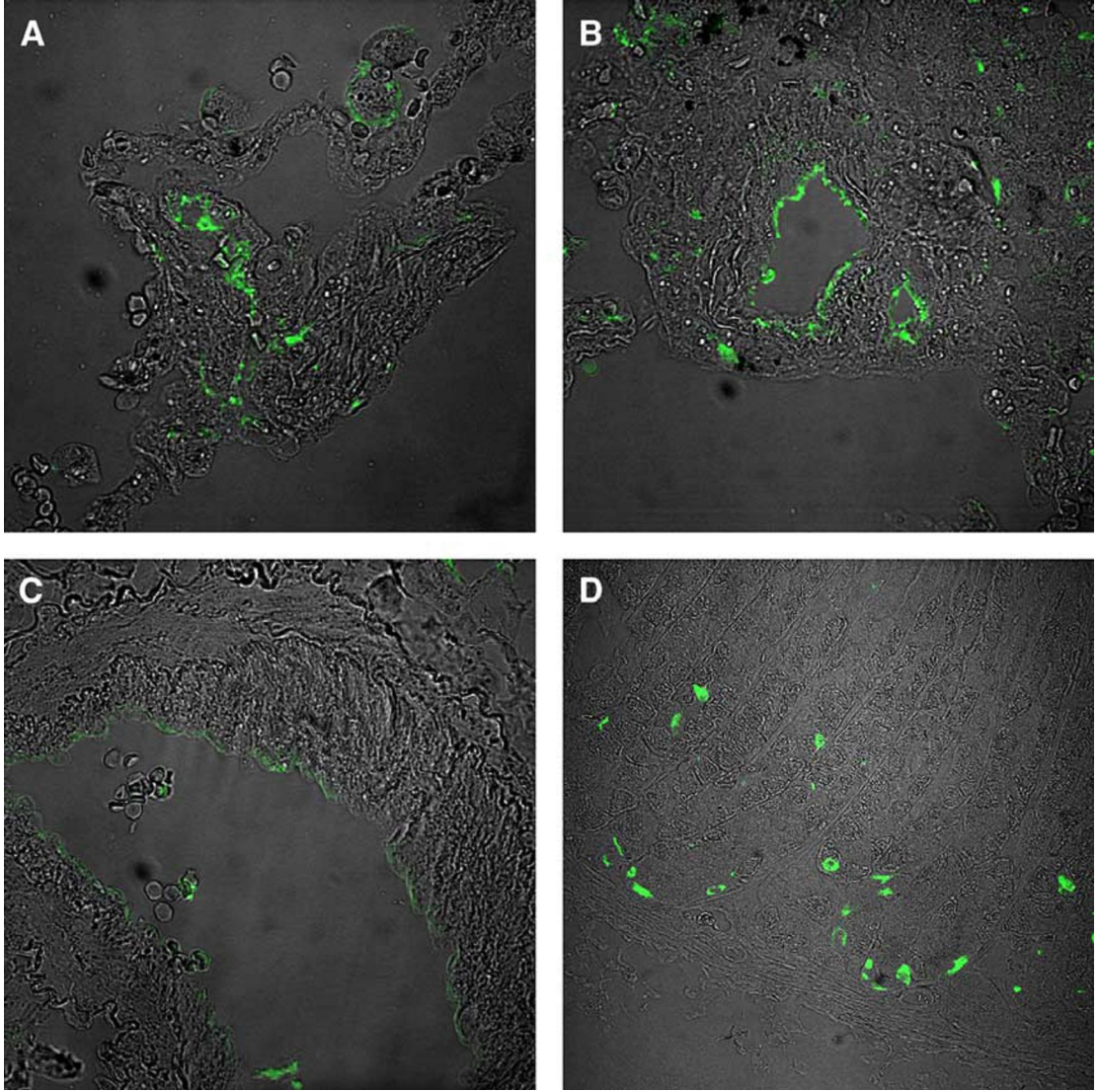


A

B

Şekil. 3. **A)** İnsan umbilikal ven endotel hücrelerinde immünohistokimyasal olarak apelin benzeri immunreaktivite (Apelin-LI) **B)** İnsan umbilikal ven endotel hücrelerinde immünohistokimyasal olarak APJ benzeri immunreaktivite (APJ-LI) (130).

Ratların akciğer dokusundan elde edilen apelin-36'nın major moleküler formu olduğu kabul ediliyor (131). Akciğerdeki yüksek apelin messenger ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunun olması akciğerin apelin kaynağı olduğunu göstermiştir. Pulmoner endotelde de apelin yoğun olarak gösterilmiştir. Parenkimal akciğer hastalığı olup kardiyak fonksiyonları normal olan hastalarda, apelin-36 konsantrasyonu, kardiyak hastalığı olanlardakine göre daha çok düşmektedir (132).



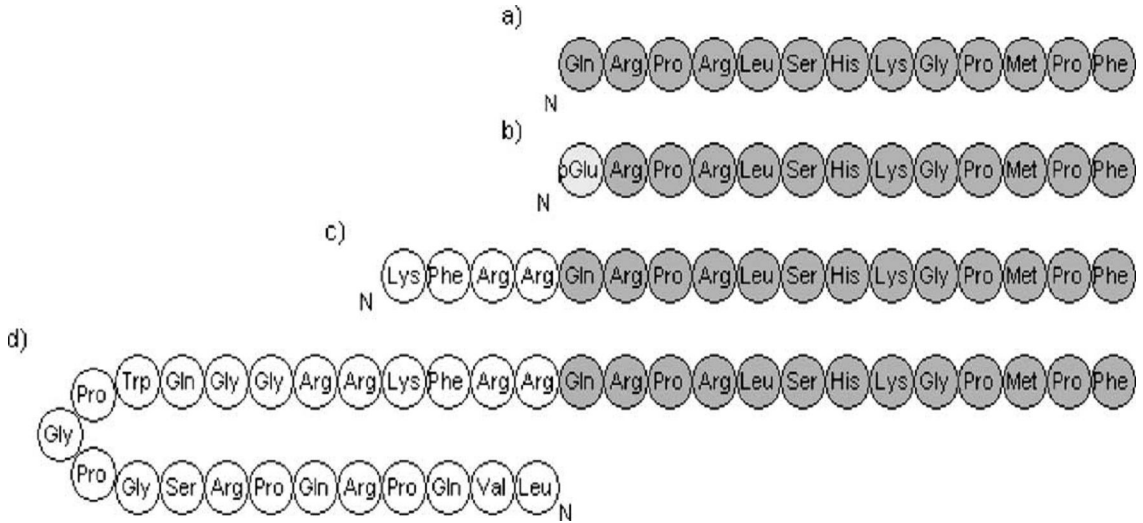
Şekil 4. A-B-C) Aynı odaklı mikroskopide akciğer parankimi endotel hücrelerinde özel boyama ile apelin. D) Fare mide fundus kript hücrelerinde özel boyama ile apelin (133).

1.4.1.1 Apelin Peptidi

Başlangıçta sığır mide homojenatlarından 36 aminoasitli peptid olarak izole edilmiştir. Uygun apelin DNA' sını insan ve sığır dokularında belirlenmiştir (126). İnsanlarda X kromozomunda lokalize olan gen tarafından transkripte edilen DNA 77 aminoasitlik prepropeptidi kodlamaktadır. Apelin; birçok bölgeden genellikle DNA kontrolünde 77 prepropeptid sentezinden sonra, 36 amino grup asit içeren, aktif apelin formuna dönüşmektedir. Apelinler sahip oldukları aminoasit sayısına göre

isimlendirilmektedir. Yani içerdikleri aminoasit sayıları onların sınıflandırılmasında kullanılmaktadır (128).

Apelin yapısına bakılınca görülüyor ki, 13 aminoasit dizilimi tüm apelin formlarında aynıdır. Bu temel apelin yapısı apelin-13 olarak adlandırılmaktadır. Apelin-13 aynı zamanda N-terminal ucunda bulundurdukları; glisin ve glutamat aminoasit çeşidine göre, apelin-13' ün iki formunu oluşturmaktadırlar (134). Moleküler ağırlık analizleri ile rat ve inek kolostrumlarında apelin peptidleri arasındaki benzerlikler aranmış ve apelin-36 nın örneklerde baskın apelin olduğu bulunmuştur. Yine in vivo yapılan çalışmalarda, apelinin predominant formlarının apelin-36 olduğu düşünülmektedir (135, 136).



Şekil 5. Amino asit dizilimi (a) apelin-13, (b) glutamatlı (p[Glu]) apelin-13, (c) apelin-17, (d) apelin-36. Gri renkli kısımlar bütün apelin peptidlerinde benzer. Açık gri kısımlar ile gösterilen aminoasitler ise peptidler arasındaki farklılık göstermektedir (131).

Apelinin kısa C-terminal kısımları biyolojik aktivite gösterse de bunlarda en aktif kısım piroglutamat' lanmış kısımlarıdır. Yani apelinlerin biyolojik aktivitesini belirleyen kısım, apelinin enzimatik olarak yıkılmasını engelleyen N-terminopiroglutamat kısmıdır. Apelin-13; karakteristik olarak N-terminal piroglutamat rezidülerine sahiptir. Apelin-13 deki bu N-terminal piroglutamat varlığı bir post-translasyonel modifikasyon örneğidir. Bu peptitte bulunan piroglutamat

rezidüsü sayesinde enzimatik olarak apelinin parçalanması önlenmiş olur. Böylece apelin-13 ün biyolojik aktivitesi korunmuş olur (137).

1.4.1.2 Apelinin Doku Dağılımı

Ratlarda yapılan geniş reverstranskriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) analizleri sonucu kalp, böbrek, testis, yumurtalık, adipoz doku, akciğer ve meme bezinde apelin mRNA' sı tespit edilmiştir (135). Moleküler tekniklerle ve immünohistokimyasal yöntemlerle, ratların santral sinir sistemi ve periferel dokularda apelin mRNA' sı bulunmuştur. Santral sinir sisteminde beyin, spinal kord, olfaktor tüberkül, hipokampus, hipotalamus, pineal bez, hipofiz de mRNA ekspresyonu tespit edilmiştir (128). Apelinin rat dokularındaki lokalizasyonu özel antibody kullanılarak immünohistokimyasal yöntemlerle tespit edilmiştir. Bu yöntemle beyaz adipoz doku, mide mukozası, küçük arter ve venlerin endotel hücreleri, mesenter, omentum, kalp, akciğer, gastrointestinal kanal, dalak, pankreas ve karaciğerde apelin benzeri immunreaktivite (apelin-LI) tespit edilmiştir (134).

Apelin peptidi Anjiotensin Converting Enzim-2 (ACE-2)' nin bağlanıp-parçaladığı substratlarından biridir. Bu enzim Anjiotensin Converting Enzim-1 (ACE-1) ile beraber Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sisteminin (RAS) en önemli düzenleyici faktörlerindendir (138).

1.4.1.3 Apelin Reseptörü (APJ)

İlk kez 1993 yılında keşfedilen apelin reseptörü 1998 yılına kadar orphan olarak kabul edilmiştir. Bu yıldan itibaren Totemeto ve ark. (139) yaptığı çalışma ile bu reseptörün selektif bir ligandının olduğu bulunmuştur. APJ transmembranöz olarak hücrelerde bulunan Gi-proteine bağlı bir reseptördür. İnsandaki apelin reseptör genleri 11. kromozomda lokalize olup; rat, fare ve maymunlarla benzerlik gösterir.

Apelin reseptörlerini kodlayan genler, ilk olarak homology-cloning metodu ile keşfedildi ve Anjiotensin II Tip 1 (AT₁) Reseptörü ile (transmembran bölgesinde %54) büyük benzerlikler göstermektedir. APJ bu nedenle anjiotensin II reseptör like 1 olarak da tanımlanmaktadır (140). AT₁ reseptörü ve apelin reseptörü arasındaki sekans (gen dizilimi) homolojisi olsada, apelin-13 ve anjiotensin II arasında sınırlı bir homoloji vardır ve her iki reseptörün ve peptidin dağılımı hipotalamus ve

vasküler yapıda benzerdir. Buna rağmen anjiotensin II apelin reseptörüne bağlanmamaktadır (128). Apelin reseptörü ile ilgili fonksiyonel kanıtlar bu reseptörün kardiyovasküler olaylar, su dengesi ve insan immün yetmezlik virüs enfeksiyonlarında ko-reseptör olarak rol aldığını göstermektedir (141).

Tablo 5. Apelin ve Apelin Reseptörünün Karakteristik Özellikleri (140).

	Apelin Reseptörü (APJ)	Apelin
Eşanlamlısı	Angiotensin II reseptör-like 1 Angiotensin reseptör-like 1	APJ endojen ligand
Moleküler sınıf	7-transmembranöz G protein-bağlı reseptör	Peptid ligand
Aminoasid sayısı	380	77 (prekürsör)
Moleküler ağırlık (Da)	42.660	8.569
mRNA boyutu (bp)	1143	234
Kromozom Lokusu	11q12.1	X25-26.3

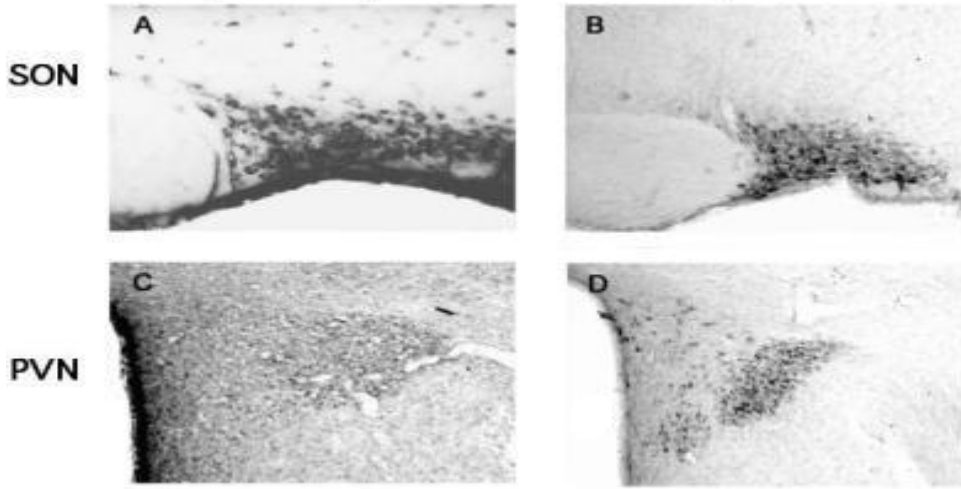
1.4.1.4 Apelin Reseptörünün Doku Dağılımı

Moleküler teknikler genler tarafından kodlanan ve ifade edilen özel reseptörlerin belirli doku ve hücrelerde bulunduğunu kanıtlamaktadır. Ratlarda apelin reseptör mRNA'sının çok geniş bir dağılım gösterdiği kantitatif RT-PCR ile tespit edilmiştir. Özellikle akciğer ve kalpte yüksek düzeylerde saptanmıştır (129). Bu bulgular northern blot ve in situ hibridizasyon ile teyit edilmiştir. Önemli fakat daha düşük düzeyde apelin reseptör mRNA düzeyleri rat böbrek, hipofiz bezi, yumurtalık ve iskelet kaslarında ve fare embriyosunda damar ve endokardiyal endotelde tespit edilmiştir (142).

Tablo 6. Apelin ve Apelin reseptörünün dokulardaki dağılımı (142).

	Apelin Reseptörü			Apelin		
	Rat	Fare	İnsan	Rat	Fare	İnsan
Beyin	++	+	+++	+	+++	++
Serebellum	+		+	+		+
Hipofiz bezi	+		+	+		++
Spinal kord	+++	++	+	++		++
Adrenal bez	+			+		
Tiroid bezi	++					
Dalak	-	+	+++	-	+	
Timus		+	+		-	
Kalp	++	+++	+	++	++	+
Endotel hücreleri	++					
Akciğer	+++	++	++	+++	++	+
Mide	+		+	+		-
İnce barsak	+		++	+		-
Kalın Barsak	+		++	+		
Karaciğer	+	+		-	-	-
Pankreas	-		+	-		+
Böbrek	+	+	+	+	+	+
Testis	+	+	+	+	++	+
Prostat			+			+
Ovaryum	+	+	+	+	+	
Uterus	+	+	+	+	-	-
Plasenta	++		++			+++
Meme	+			++		
İskelet Kası	++	++	+	+	+	-
Adipoz Doku	++			+		
Kıkırdak	++					

Moleküler biyoloji ve ligand binding çalışmaları apelinin tek bir reseptöre bağlandığını kanıtlamıştır. Apelin peptidlerinin aktive ettiği başkaca bir reseptör rapor edilmemiştir. Apelin periferdeki farmakolojik etkilerini de sadece APJ aracılığı ile yapmaktadır. APJ ekspresyonunun beyinde serebral korteks, hipotalamus, hipokampus ve hipofiz bezi gibi geniş bir lokalizasyonda olduğu fakat en güçlü hibridizasyon sinyalleri hipotalamusun paraventricüler ve supraoptik nükleuslarında tespit edilmiştir (128). Yapılan immünohistokimyasal çalışmalar apelin reseptörlerinin talamik ve hipotalamik nükleuslarda varlığını ortaya koymuştur. APJ-LI rat beyincik ve hipotalamus çekirdeklerinde ve insan embriyonik böbrek hücrelerinde tespit edilmiştir. İn situ hibridizasyon teknikleri kullanılarak yapılan çalışmalarda korteks, hipokampus ve striatum gibi beyin bölgelerinde bunun yanısıra dalak, barsak ve yumurtalıkta APJ mRNA' sı bulunduğu rapor edilmiştir. İnsan beyninin farklı hücrelerinde yapılan detaylı araştırmalar APJ ekspresyonunun nöronlar, oligodendroglialar ve astrositlerde olduğunu ortaya koymuştur (143).



Şekil 6. Rat beyni supraoptik ve paraventricüler nükleuslarında apelin ve apelin reseptör immunreaktivitesi A-C) apelin reseptör, B-D) apelin (144).

1.4.1.5 Apelin Sisteminin Fizyolojik ve Patofizyolojik Özellikleri

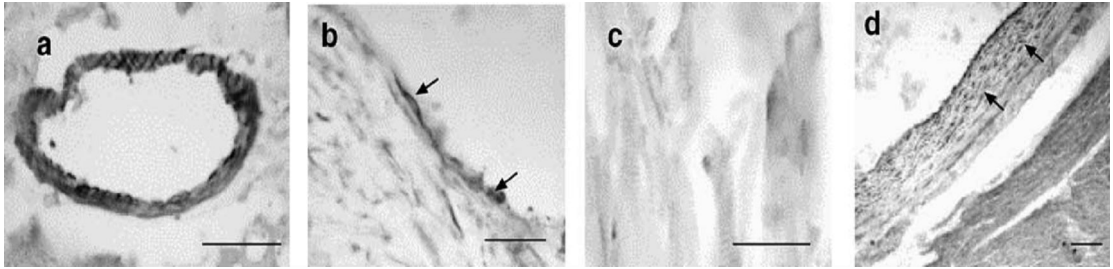
Apelin peptidleri birçok biyolojik fonksiyonları etkilemektedir. Özellikle;

- Nöroendokrin
- Kardiyovasküler

- İmmün sistem
- Endokrin sistem üzerine etkileri bulunmaktadır (131).

a) Apelin ve Kardiyovasküler Sistem

Apelin ve apelin reseptörleri hem insanda hem de ratlarda kalp ve damar dokularında mRNA ile kodlanmakta ve exprese edilmektedir. Apelin aynı zamanda insanda bulunan büyük damarların endotel hücrelerinde exprese edilmektedir (139). Otoradyografi tekniği ile yapılan çalışmalarda apelin reseptörleri insan ve ratların kalp ve büyük damar media tabakasında keşfedilmiştir. Apelin-LI insanda küçük arter ve ve venleri de içeren damar sisteminde tespit edilmiştir (145).



Şekil 7. a) İnsan intramiyokardiyal damar endotel hücrelerinde fotomikrografik olarak apelin-LI b) İnsan intramiyokardiyal damar endotel hücrelerinde fotomikrografik olarak APJ-LI c) Rat kardiyomiyositlerinde fotomikrografik olarak APJ-LI d) Rat vasküler düz kas hücrelerinde fotomikrografik olarak APJ-LI (130).

Apelinin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri ile ilgili ilk kanıtlar anestezi uygulanan Wistar ratlarda elde edilmiştir. Bu çalışmada intravenöz apelin-13 infüzyonu sonrası ratlarda sistolik ve diastolik kan basıncında 10 mm-hg düşme olduğu gözlenmiştir. Apelin-13 kan basıncını regüle ettiği ve bu ilk kez anestesize edilen ratlara 1 ve 2 mikrogram intravenöz enjeksiyon sonunda, ortalama arterial kan basıncında yaklaşık 12 mm-hg düşüklüğe neden olurken kalp hızını değiştirmediği görülmüştür. Yine benzer çalışmalarda apelin-12 ve apelin-36' nın kan basıncını düşürdüğü ve bu hipotansif etki gücünün molekül ağırlığı ile ters orantılı olarak azaldığı bulunmuştur (128). Hipotansif potansiyeli en yüksek olan apelin peptidi apelin-12' dir. Apelin-12' nin bu etkisi nitrik oksit sentaz inhibitörü verilerek inhibe edilmiştir ve böylece hipotansif etkisi nitrik oksite bağlanmıştır. Ratlarda apelin-12 ve apelin-13' ün intravenöz uygulanması kalp hızını artırmaktadır. Bu çalışmalar

apelinin kalp üzerine olan etkilerinin direkt kardiyak reseptörleri aracılığı ile sekonder etkilerinin ise sempatik sinir sistemi aracılığı ile olduğunu göstermektedir (146). Apelin kardiyovasküler sistemde apelin reseptörleri aracılığı ile vasküler endotel hücrelerde ya da düz kas hücrelerinde güçlü endotel bağımlı vazodilatasyon, endotel bağımsız vazokonstriksiyon ve pozitif inotropik etki göstermektedir (134).

Apelin-16 kalp üzerine aşırı inotrop ve kronotrop etkileri olan apelin peptididir. Bu etkisini de kalpte bulunan apelin reseptörlerini aktive ederek göstermektedir. İzole rat kalbine uygulandığında, apelin en potent endojen pozitif inotropik madde dir (127).

İnsanda endoteliumu alınmış saphen vende apelin düz kaslar üzerinden güçlü vazokonstriktör etki göstermektedir (145). Fonksiyonel endotel hücresi olan damarlarda ise nitrik oksit sentaz aracılığı ile nitrik oksit gibi vazoaaktif peptidleri fosforilasyon ile aktive ederek vazodilatasyon yapmaktadır. Nitrik oksit damar düz kas hücrelerinde guanilat siklazı aktive edip siklik Guanozin Monofosfat (c GMP) seviyelerini artırıp dilatasyon yapmaktadır (147). APJ eksikliği olan endotel hücrelerinin bulunduğu damarlarda ise nitrik oksit sentaz aktivasyonu gözlenmemiştir. İlginç olarak bu damarlarda apelin düz kas hücrelerinde bulunan apelin reseptörlerini direkt etkileyerek vazokonstriksiyona neden olmaktadır (148).

Apelin yine farklı bir etki mekanizması ile de vazodilatasyon oluşturmaktadır. ACE-2 bir karboksipeptidazdır. Apelinin C terminal fenil alanin kısmı, ACE-2 için alternatif bir substrat olur. Bu karboksipeptidaz apelindeki C-terminal fenilalanin rezidülerini parçalar. Yani anjiotensinojen yerine apelin moleküllerini kullanır. Çünkü apelin reseptörünün, AT₁ reseptörüne benzer aminoasitleri vardır. Böylece aktif anjiotensin II oluşamaz ve bunun sonucunda vazodilatasyon ile kan basıncı düşer (149).

Apelin seviyeleri erken evre kalp yetmezliğinde artarken şiddetli kalp yetmezliği olanlarda azalmaktadır. Chong ve ark. (146) tarafından yapılan çalışmada kalp yetmezliği olan hastalarda apelin düzeyleri ölçülmüş. Bu çalışmada sol ventrikül yetmezliği olan 202 hasta ile aynı yaş gruplu 22 kontrol grubu seçilmiş. Apelin konsantrasyonları kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde düşük bulundu. Yapılan çalışmalar sonucunda kalp yetmezliği ve koroner kalp hastalığı olan

hastalarda apelin seviyelerinin düştüğü belirlenmiştir. Kawamata ve ark. (131) yaptıkları, 60' ın üzerindeki hastada yapılan çalışmada immünoreaktif olarak gösterilen apelinin kalp yetmezliğinin ilk evrelerinde arttığı gözlemlenmiştir. Ancak daha sonraki hastalık döneminde ise azalmıştır. Kronik olarak apelinin uygulanması ventriküler hipertrofiye neden olmadan kardiyak outputu artırır. Apelin kardiyak yükü azaltırken, kalbin kompliyansını ve kontraktil rezervini artırır. İzoproterenol ile oluşan miyokardial hasar sonunda, apelin reseptör mRNA konsantrasyonu azalır. Bu deneysel örnekte, apelin ile tedavi izoproterenol hasarlı kalp dokusunun fonksiyonunu düzeltir, bu da apelinin kardioprotektif özelliklerini gösterebilir. Bu sonuçlar iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliğinde apelinin sisteminin cazip terapötik özelliğini göstermektedir (148, 150).

Bu bilgilere dayanarak apelinin kardiyovasküler sistem üzerine 4 farklı etkisi olduğu bulunmuştur (127). Bunlar ;

- endotel bağımlı vazodilatatör
- endotel bağımsız vazokonstrüksiyon
- (+) inotropik etkisi
- kan basıncına etkisi (hipotansiyon)

b) Apelin ve Beslenme

Hipotalamus, gastrik mukoza ve yağ hücrelerinde apelin reseptörlerinin ve apelinin bulunduğu bildirilmesi apelin sisteminin, iştah, sindirim ve yemek sonrası metabolizma üzerinde rolü olduğunu düşündürmektedir. Apelinin santral sinir sisteminde de yeme davranışını modüle edip etmediği tartışma konusudur. Apelin-13' ün intraserebroventriküler olarak uygulanması, hem aç hemde tok ratlarda gıda alımını azaltmıştır (151). Başka bir çalışmada da, apelinin gece ratlara verilmesi ile benzer sonuçlar bildirilmiştir, ama gündüz verildiğinde tersi olmuştur, bu ikisi apelinin etkisinin sirkadian-bağımlı bir mekanizma olduğunu göstermektedir. Bu bulgulara karşı, diğer bir grubun çalışmasında apelin-13 uygulamanın gıda alımında hiçbir etkisi bildirilmemiştir. Günümüzde bu belirsizlik devam etmektedir (152).

Mide, ince barsak, kalın barsak, pankreas ve karaciğerde apelin ve apelin reseptörleri bulunmuştur. Apelinin gastrointestinal traktaki bu dağılımı hem ekzokrin

hemde endokrin fonksiyonundaki rolünü göstermektedir. Mukozal epitelyumda ki gastrik glandın hücrelerinde apelinin yaygınca bulunması, gastrik lümene apelinin direkt sekresyonunu gösterir. Apelin gastrik hücrelerde proliferasyonu ve fare enteroendokrin hücre dizilerinden kolesistokininin salınımını stimule etmektedir (153).

c) Apelin ve Obezite

Adipositokinler adipoz dokuyu oluşturan bir çok hücre tipi üzerine lokal olarak veya tüm vücutta sirkülasyondaki hormonları etkileyerek, fizyolojik regülasyondan (yağ oluşumu, enerji depolaması, metabolizma, yeme davranışı, beslenme) veya obezite-bağlantılı bozukluklardan (tip 2 diabet, kardiovasküler disfonksiyon) sorumludur. Obezitedeki yağ dokusunun arttığı gözönüne alındığında, biyolojik fonksiyonların kontrolünde adipositokinlerin kantitatif önemi büyüktür. Subkutanöz ve viseral adipoz doku kompartmanları sadece yağ asidi depolamakla görevli olmayıp aynı zamanda aktif endokrin organlardır. Obezitede adipoz dokuda hiperplastik değişiklikler meydana gelmektedir. Adipositokinler ve diğer proteinler, adiposit ve stromal hücrelerden salgılanmakta ve periferik insülin rezistansı ve metabolik sendromda merkezi rol oynamaktadırlar. Adipositokin genlerinin minör alelleri metabolik sendrom oluşumuna önemli katkıda bulunmaktadır. Metabolik sendromla ilgili en önemli sonuç; adipoz-spesifik sentez edilen proinflamatuvar moleküllerin, düşük dereceli sistemik inflamasyonu desteklemesidir (154).

Apelin yeni tariflenmiş bir adipositokindir ve insan ve fare izole matür adipositlerde üretilip sekrete edilmektedir. Apelin mRNA' sı beyaz yağ doku, böbrek, kalp ve kahverengi yağ dokudan izole edilmiştir. Apelin yağ doku farklılaşma basamakları sürecinde ekspresyonu artan bir adipositokindir. Obez farelerde, hiperinsülinemi bağımlı obezitede apelinin yağ dokudan ekspresyonu ve apelin seviyeleri artmaktadır. Aç bırakılan farelerde apelin ekspresyonu güçlü şekilde inhibe edilmektedir. Obez hastalarda plazma apelin ve insülin düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Adiposit tarafından sekrete edilen apelin ile insülin arasında kuvvetli bir ilişkinin olduğunu gösterilmiştir. Plazma apelin konsantrasyonu ve adiposit apelin mRNA seviyeleri hiperinsülinemi ile birlikte olan obezitenin değişik fare modellerinde artmaktadır (155).

İnsanlarda zayıflarla karşılaştırıldığında obezlerde oldukça yüksek plazma apelin seviyeleri bulunmuştur. Bu otörler leptin için bilinen vücut kitle indeksi (VKİ) ile plazma apelin seviyesi arasındaki pozitif ilişkiyi göstermişlerdir. Leptin yiyecek alımını kontrol eder ve her ne kadar tartışılarda apelin de böyle bir cevapda rol alabilir (151). Morbid derecede obez kişilerde ve non-obez kişilerde, apelinin ve leptinin plazma konsantrasyonları ile VKİ arasında pozitif bir korelasyon vardır (156). Leptine benzer şekilde, apelin in vivo ve in vitro olarak glukozu hızlı insülin cevabını inhibe eder. Ayrıca yapılan çalışmalarda pankreatik hücrelerde apelin reseptörü bulunmuştur (157).

d) Apelin ve Diabet

Boucher ve ark. (155) tarafından yapılan çalışmalarda, plazma apelin ve insülin sekresyonu arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür. Çalışmada adipoz dokudan sekrete edilen apelin sentezinin insülin sayesinde regüle edildiği rapor edilmiştir. Hiperinsülinemi ve vücut yağ içeriğinin artmasına paralel adiposit içerisindeki apelin mRNA konsantrasyonunda da artış tespit edilmiştir. Diyabetik hastalarda ki bazı çalışmalar, apelinin artmış olduğunu bulmasına rağmen, başka çalışmalar kontrol grubuna kıyasla, yeni tanı almış tip 2 diyabetlilerde apelinin azalmış olduğunu göstermiştir (158). Plazma apelin seviyeleri obezitede; hiperinsülinemi ve insülin rezistansına bağlı olarak artmaktadır. Apelin sentezi adipositlerde insülin sekresyonu ile uyarılır (159). Apelin obez ve hiperinsülinemik insan ve farelerde up regüle edilmektedir. Akut intravenöz olarak apelin enjekte edilen farelerde glukoz kullanımını iskelet kasında artmakta ve kan şekeri güçlü bir şekilde düşmektedir. Apelin obez ve insülin rezistanslı farelerde glukoz toleransını onarır ve glukoz kullanımını artırır. Apelin bu yönüyle insülin rezistansının yönetiminde ümit verici bir hedeftir (160).

Li ve ark. (161) yaptığı bir çalışmada bazal apelin düzeyleri bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM'li olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Apelin değerleri glukoz yüklenmesinin 2. saatinde diğer gruplara oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Açlık plazma apelin düzeyleri homeostasis model assessment insülin resistance (HOMA-IR), vücut kitle indeksi (VKİ), total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-kolesterol), açlık kan şekeri (AKŞ) ve açlık plazma insülin düzeyleri ile pozitif olarak koreledir.

Multipl regresyon analizleri göstermektedir ki HOMA-IR, total kolesterol ve VKİ plazma apelin seviyelerine etki eden bağımsız risk faktörleridir.

e) Apelin ve Adipoinşuler Aks

Bir adipokin olarak apelin, kendisi gibi adipositlerden sentez ve sekrete edilen anjiotensin II ile bazı ortak özellikler paylaşır. Yapılan çalışmalarda, insülin ve glukokortikoidlerin (deksametazon) adipositlerde apelin mRNA konsantrasyonunu artırdığı ve azalttığı gösterilmiştir ki bu glukokortikoidlerin yağ hücrelerinden apelinin üretimini ve sekresyonunu module ettiğini gösterir (162). Aubert J. ve ark. (163) yaptığı bir çalışma glukokortikoidlerin adipositlerden aynı anda anjiotensin II'yi artırdığı ve apelin ekspresyonu ve sekresyonunu suprese ettiğini göstermektedir. Glukokortikoidlerin ayrıca obezite gelişiminde de rolleri vardır. Obezite ve hipertansiyon arasındaki korelasyonla bağlantılı olarak, glukokortikoidlerin yüksek miktarları obezite-bağıntılı hipertansiyonun temel mekanizmalarından birini oluşturmaktadır.

Apelin-immünoreaktif sinir fiberlerinin bulunması, kortikotropin-releasing hormon salınımı üzerine apelinin stimulatuar etkisi ve paraventriküler nükleusun parvoselüler parçasında apelin mRNA'sının tespiti hepsi birlikte, adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını apelinin regüle ettiğini ve hipotalamusa indirekt etkisinin olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, anterior hipofizde apelinin direkt etkisi dışlanamamıştır. İn situ hibridizasyonun immünokimya kombinasyonu kullanılarak, apelin reseptör mRNA'sının oldukça yüksek ekspresyonu ayrıca kortikotroplarda bulunmuştur, bu da apelin ile ACTH arasında lokal karşılıklı etkileşimi göstermektedir. Anterior hipofizlerin ex vivo perfüzyon sisteminde, apelin-17 önemli derecede bazal ACTH sekresyonunu artırmıştır (%41). Bu veriler, apelinin ACTH salınımında otokrin-parakrin gibi hareket eden peptid olarak rolünü göstermektedir ve anterior hipofiz fonksiyonlarında apelinin fizyolojik rolünü araştırarak çalışmalara morfolojik ve nöroendokrin temel sağlamaktadır (164).

Tablo 7. Apelinin Etkileri Ve Fizyolojik Rollerini (148, 152, 156):

Sistem	Etkileri
Kardiyak	<ul style="list-style-type: none">• Potent pozitif inotrop• Kardiyomyopati hastalar ve hayvan modellerinde değişen peptid ve reseptör konsantrasyonu.• Olası kardiyoprotektif etkiler .
Vasküler	<ul style="list-style-type: none">• Kan basıncı düşüklüğü (NO bağlantılı mekanizmanın kullanımı)• Angiotensin II nin basınç etkisine karşıt rolü• Anjiogenepte mediatör
Hipotalamik-pitüiter-adrenal aks	<ul style="list-style-type: none">• Apelin reseptörünün, adrenaletomi akut ve kronik strepte hipotalamik paraventriküler nükleuslardaki artışı• ACTH ve kortikosteronun plazma seviyelerini artırması
Pitüiter	<ul style="list-style-type: none">• Hipotalamik nöronlardan vazopressin salınımını inhibisyonu• Luteinizing hormon (LH), follikül stimulating hormon (FSH) ve prolaktinin azalan plazma seviyeleri
Hipotalamus	<ul style="list-style-type: none">• Su tüketimini artırır.• Apelin reseptörün hipertonic solüsyon tüketiminden ve su kaybından sonra hipotalamik nükleuslardaki artışı.• Vücut sıcaklığını artırır.• Ratların besin alımını değiştirir.
Gastrointestinal Sistem	<ul style="list-style-type: none">• Gastrik hücre proliferasyonun ve kolesistokinin salınımının artışı
Adipoinsülin aks	<ul style="list-style-type: none">• Adipositlerden salınma• Apelin konsantrasyonu obez kişilerde pozitif korelasyon gösterir ve obezite ile ilişkili hastalıklarda up-regüledir.• Hızlı insülin cevabını inhibe eder. (intravenöz glukoz enjeksiyonu sonucu oluşun)

f) Apelin ve Su Dengesi

Antidiüretik hormon (ADH) hedef doku olan böbreğin distal ve kollektör tüplerinin suya geçirgen olmasını sağlayarak suyun geri emilimini hızlandırmaktadır. Hormon bu etkisini siklik adozin monofosfat (cAMP) üzerinden gösterir. Atılan idrarda sodyum, klor, fosfor ve total azot miktarının fazla olması hormonun natriüretik etkisi olarak değerlendirilmektedir (165). ADH saliverilme hızı, ekstraselüler sıvı osmolaritesine bağımlı olduğu için, sıvı hacmindeki azalmalar veya

çözünen madde konsantrasyonundaki artışlar, hormon salıverilmesini uyararak su retansiyonuna neden olmaktadır. Antidiüretik etkisinin yanısıra bu hormon, periferik arteriyol ve kapillerde vazokontrüksiyona neden olmaktadır. Vazokonstrüktör etkisi vasküler düz kas hücrelerinde bulunan vazopressin reseptörleri tarafından uyarılmaktadır. Bu hücrelerdeki kontraksiyon fosfolipaz-C aktivasyonu ile olmaktadır (144).

Apelin sıvı elektrolit dengesini düzenler. APJ ve apelin peptidleri hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler nükleuslarında exprese edilmektedir. Yapılan immunositokimyasal çalışmalarda ADH exprese eden nöronlarda apelin-LI tespit edilmiştir. Bu da bize apelin/APJ sisteminin su ve elektrolit dengesi üzerindeki etkisini göstermektedir. Santral sinir sisteminden salınan apelin vazopressini ve başka mediatörler yoluyla da çevre dokuları ve böbreği etkilemektedir. Paraventriküler ve supraoptik nükleuslarda bulunan apelin reseptörleri sinyal yayarak bu etkilerini göstermektedir. Apelinin diüretik etkisi vardır. Apelin-13 plasma ADH seviyelerini % 47'ye kadar düşürmektedir (165). Ratlara intraperitoneal ya da intraserebroventriküler olarak apelin-13 uygulandığında ilk 60 dakika içinde su tüketiminde artma meydana gelmiştir (152).

g) Apelin ve HIV Enfeksiyonu

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV)' nün konak hücresi için patojeniteyi belirleyen en önemli yüzey proteini CD4 reseptörüdür. HIV virüsü enfekte edeceği hücreyi CD4 reseptörü ile tanımaktadır. Patogenezde rol alan diğer önemli mediatörler ise HIV enfeksiyonuna ko-reseptör olan kemokin reseptörleridir (166). Bunlar;

- Kemokin ko-reseptör 5 (CCR5)
- Kemokin ko-reseptör 4 (CXCR4)' dür.

HIV'in monosit ve makrofajları enfekte ederken kullandığı ko-reseptör CCR5, CD4 (+) T-lenfositleri enfekte ederken kullandığı ko-reseptör ise CXCR4' dür. Apelinin HIV enfeksiyonunu bloke edici etkisi vardır. HIV enfeksiyonunda apelin ko-reseptör olarak görev almaktadır. Böylece CCR5 ve CXCR4' e bağlanarak virüsün giriş yerini kapatır. HIV virüsün hücre içine girişini engellediği ve replikasyonunu önlediği Zhou, Puffer'in yaptıkları çalışmalarda gösterilmiştir. Apelin

bu etkisini özellikle beyinde gösterir. HIV virüsünün nörotropik etkisini bloke eder. Yapılan çalışmalarda apelin-36 'nın HIV enfeksiyonu bloke edici etkisi diğer apelinlere göre daha potent olarak bulunmuştur (167). Yapılan in vitro çalışmalarda apelin reseptörlerinin bağlı olduğu yani ko-reseptör olduğu HIV ile enfekte hücrelere apelin peptidleri antagonist olarak hareket etmektedirler. İn vivo çalışmalarda ise bu mekanizma hala tartışmalıdır (168).

1.4.2 Adipositokinler ve Tiroid Disfonksiyonları

Adipositler yalnızca bir enerji deposu değil aynı zamanda fonksiyonel aktif hücrelerdir. Yağ hücreleri farklı fizyolojik fonksiyonları olan çeşitli biyolojik aktif maddeler üretmektedirler. Bu moleküller adipositokin ya da adipokin olarak adlandırılmışlardır. (122). Adipositokinlere açılasyon-stimulating protein (ASP), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1), interlökin-6 (IL-6), visfatin, apelin, leptin, rezistin ve adiponektin örnek olarak verilebilir (169).

Obezite ve lipodistrofi gibi adiposit disfonksiyonunun ortaya çıktığı durumlarda adipoz dokudan adipositokin salınımı değişmekte ve metabolik ve enerji düzensizliklerine neden olmaktadır (170). Bu adipoz doku disfonksiyonları tiroid fonksiyonlarını etkileyerek enerji metabolizmasını etkilemektedir (171). Tiroid disfonksiyonu olan hastalarda genelde kilo, termogenez ve adipoz dokuda olan lipolizde değişiklikler meydana gelmektedir. Hipotiroidisi olan hastalarda genellikle kilo alma, vücut ısısında ve metabolik hızda azalma olurken, hipertiroidide ise artan iştaha rağmen kilo kaybı ve artmış metabolik hız mevcuttur. Bu metabolik tabloların çoğu adipoz dokuda olan değişiklikler ile bağlantılıdır. Tiroid hormonları ve adipositokinler vücut ağırlığından, vücut yağ kitlesinden, vücut ısısından, insülin direncinden, glukoz ve lipid metabolizmasından etkilenirler veya bu metabolik olayları etkilerler. Bu sebeplerden dolayı adipositokin, tiroid durumu ve tiroid disfonksiyonları arasında olası bir ilişki vardır (172, 173).

1.4.2.1 Apelin ve Tiroid

Çalışmamız süresince yaptığımız literatür taramalarında apelin ve tiroid disfonksiyonları arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

1.4.2.2 Leptin ve Tiroid

Leptin 1994'te ob geninin konumsal klonlaması sırasında keşfedildi. Leptin, ağırlıklı olarak beyaz adipositler tarafından 16 kilodalton moleküler ağırlıkla üretilen bir ön hormondur. Protein, yapı olarak uzun dört-burgu motifli sitokinler ailesine mensuptur. Devreden leptin konsantrasyonu çoğunlukla toplam adipoz doku kitlesi ile orantılıdır, yani obezlerde artarken zayıflarda azalır. Serum leptin seviyeleri kadınlarda, yaş ve VKİ çerçevesinde ayarlandıklarında bile erkeklerde olduğundan 2-3 kat daha yüksektir (174).

Leptin en fazla beyaz adipoz dokuda sentezlenmesine rağmen ön hipofiz bezinde de leptin üretildiği gösterilmiştir. Rodentlerde bütün ön hipofiz hücrelerinde leptin reseptörleri exprese edilmektedir. Birçok çalışma leptinin hipotalamik-hipofizer basamaklarda etki göstererek tiroid hormon seviyelerini etkilediğini göstermiştir (175). Leptin hipotalamusun paraventriküler çekirdeklerinde TRH gen ekspresyonunu modüle ederek 5' deiyodinaz' ı stimüle eder. Rat tiroid bezi leptin reseptörü exprese etmektedir ve leptinin ötiroid ratlara uygulanması tiroid bezini stimüle ederek tiroid hormon yapımını artırmıştır. Hipertiroid ratlara leptin uygulanması serum TSH seviyelerini artırmaktadır. Hipotiroid ratlara leptin uygulanması ise TSH ya da tiroid hormon düzeylerini etkilememiştir (176).

İnsanda leptin hipotalamus paraventriküler çekirdeklerindeki spesifik reseptörlerini etkileyerek TRH salınımını artırıp, tiroid bezini aktive etmektedir. İnsanda leptin reseptör mutasyonu santral hipotiroidi ile ilişkilidir. İnsanda leptin ve TSH hemen hemen aynı sirkadiyen ritme sahiptir. Ötiroid hastalarda leptin düzeyleri ile TSH düzeyleri pozitif koreledir ve her ikisi de vücut adipoz doku düzeyi ile pozitif koreledir (177). Obezlerde TSH ve leptin düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (174).

TSH direkt adipoz dokuyu etkileyerek leptin salınımını artırmaktadır. Bu bulgular obezitede değişen enerji dengesini göstermekte TSH' nın önemli bir marker olduğunu göstermektedir (177). İnsanda tiroid hormonlarının adipositlerde leptin mRNA ekspresyonunu ve proteini salınımını artırdığı bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda hipotiroid hastalarda serum leptin düzeyleri arasında uyumsuzluk olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalarda serum leptin düzeyleri normalken, bazı çalışmalarda düşük, bazı çalışmalarda artmış olarak bulunmuştur (178, 179).

Hipertiroid hastalarda serum leptin düzeyleri cinsiyete bağılı olarak değişmektedir ve erkeklerde daha düşük leptin düzeyleri tespit edilmektedir. Muhtemelen testosteronun adiposit leptin sentezi üzerindeki süpresif etkilerinden dolayı kadınlarda daha yüksek leptin düzeyleri saptanmıştır (180).

1.4.2.3 Adiponektin ve Tiroid

Adiponektin, yağ hücreleri tarafından salınan adipositokinlerden ikinci en çok bilineni olarak görülmektedir. Ancak leptinin aksine bunun çeşitli faydalı ve koruyucu etkileri bulunmaktadır. Bu etkilerin arasında anti-enflamatuar, vasküloprotektif ve anti-diyabetik etkiler vardır. Adiponektin (30-kDa adiposit tamamlayıcı-ilişkili protein; Acrp30 olarak da bilinir), büyüklüğü 180 kilodalton (kDa) ile 400-600 kDa arasında değişen daha büyük polimerik komplekslere polimerize olan trimerleri oluşturan 247 amino asitlik protein monomeridir (181). Adiponektin, “faydalı” bir adipositokin olarak kabul edilmektedir. Esas olarak adipoz dokudan gelmesine rağmen, obez kişilerdeki adiponektin seviyelerinin azaldığının görülməsi ilginçtir. Bu obeziteyle ilişkili enflamasyonun adiponektin üretimini inhibe ettiğini göstermektedir (122).

Tiroid hormonları adiponektine benzer fizyolojik aktivite göstererek vücut ısısını ve termogenezi artırarak vücut yağ miktarını azaltırlar. TSH ve tiroid hormon reseptörleri adipoz dokuda gösterilmesine rağmen yapılan in vitro çalışmalarda T3’ün adiponektin gen ekspresyonunu artırdığı gösterilememiştir. Aynı zamanda adiponektin de tiroid hormon sentezinde rol oynamaktadır (182).

Yapılan çalışmalarda obez kadınlarda adiponektin ile TSH arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Sağlıklı ve ötiroid kişilerde adiponektin ve serbest tiroid hormonları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Düşük tiroid hormon seviyeleri adiponektin düzeylerini etkilememektedir. Vücut kitle indeksini koruyan hastalarda adiponektin ve vücut yağ kitlesi arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Deneysel olarak hipotiroidi oluşturulmuş ratlarda yapılan çalışmada serum adiponektin düzeylerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (183). Major insan çalışmaları da benzer sonuçlar vermiştir. Hipotiroid ve ötiroid hastalarda serum adiponektin düzeyleri arasında bir fark saptanmamıştır. Deneysel olarak hipertiroidi oluşturulan ratlar ile ötiroid ratlarda adiponektin seviyeleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (184).

İnsanda yapılan çalışmaların bazılarında hipertiroidi durumunda serum adiponektin düzeylerinin değişmediği bazı çalışmalarda ise serum adiponektin düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ise hipertirodisi olan hastaların uygun ilaçlarla tedavi edilmesi sonrası serum adiponektin düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığı tespit edilmiştir. Bu birbiriyle uyumsuz sonuçların nedeninin hipertiroidi etyolojisi ile alakalı olduğu düşünülmektedir. Yapılan major çalışmalarda hastalar otoimmün hastalığa sekonder hipertiroidisi bulunan (Graves Hastalığı) hastalardır. Bu hastalarda serum adiponektin düzeyleri artmış olarak bulunmuştur. Non-otoimmün tiroid hastalığı olanlarda da serum adiponektin düzeyleri arasında fark saptanmamıştır (185).

1.4.2.4 Resistin ve Tiroid

Resistin, insüline karşı gösterdiği dirençten dolayı bu şekilde adlandırılmıştır. Resistin, insanlarda en çok birkaç bağlantılı varyant şeklinde bulunan 114 amino asitli bir peptiddir. Monomerik peptitler oligomerik yapılar oluştururlar. Sirkülasyondaki resistin seviyeleri obez fare modellerinde ve obez insanlarda artmakta ve anti-diyabetik ilaç rosiglitazon ile azalmaktadır. Ayrıca, normal farelerin rekombinant resistin ile tedavisi, glukoz toleransını ve insülin faaliyetini bozar. Adipositler tarafından insülinle uyarılan glukoz alımı resistin nötralizasyonu ile artar ve resistin tedavisi ile azaltılır. Son yıllarda resistinin, doğrudan adipositlerden gelmediği ve daha çok yağ dokuyu süzen enflamatuar hücrelerden doğduğu tartışılmaktadır (186).

Ratlarda yapılan çalışmalarda resistinin tiroid hormonları tarafından regüle edildiği gösterilmiştir. Ratlarda insülin duyarlılığının tiroid hormon dengesinden etkilendiği bilinmektedir. Adipoz doku resistin mRNA seviyeleri hipotiroid ratlarda artmış olarak bulunmuştur. Bu bulgu insülin rezistansı olan obez ratlarda ekzojen tiroid hormonu vermekle insülin rezistansının nasıl düzeldiğini açıklamaktadır (187). Yapılan çalışmalar yeterli olmamakla birlikte hipotiroid hastalardaki resistin düzeyleri birbirleri ile uyumsuz tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda düşük, bazılarında normal, bazılarında artmış olarak bulunmuştur. Bu hastalarda hormon replasmanı resistin seviyelerini değiştirmemiştir. Ötiroid hastalarda resistin düzeyleri serum insülin düzeyleri, VKİ, vücut yağı, vücut ağırlığı ile bağlantılı değildir. İnsanda yapılan ilk çalışmada hipertiroidisi olan hastalarda serum resistin

seviyelerinin azalmış olduğu tespit edilmiştir. Bundan sonra yapılan iki çalışma ise hipertiroidili hastalarda serum resistin seviyelerinin aksine arttığını göstermiştir. Yapılan başka bir çalışmada serum resistin seviyeleri ile sT3 ve sT4 seviyelerinin pozitif korele olduğu, TSH ile negatif korele olduğu tespit edilmiştir. Diğer bir çalışmada hipertiroidili hastaların uygun ilaç tedavisi alarak ötiroid hale gelmesi ile serum resistin seviyelerinde başlangıca göre anlamlı ölçüde düşüş sağlanmıştır (188).

1.4.2.5 Grelin ve Tiroid

Grelin, 1999 yılında Masayasu Kojima tarafından tanımlanmış bir hormondur. 28 aminoasitten oluşmuş bir polipeptiddir. Dolaşımdaki grelin miktarının önemli bir kısmı mideden salgılanır ve biyolojik olarak aktif olabilmesi için üçüncü aminoasidi olan serin kalıntısına n-oktanoik asit bağlanması gereklidir. Grelin reseptörü büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörüdür (GHR-R1a). Grelin reseptörü olan GHSR1a'a bağlanarak hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarını artırır, büyüme hormonu (GH) salgılanmasına neden olur ve birçok fizyolojik etkisini bu yolla gösterir. Grelin, hipotalamik arkuat nukleusa etki ederek, gıda alımını kontrol eder; açlıkta ghrelin düzeyleri yükselir, yemek yemeyi takiben düşer. Oreksijenik etkilidir ve leptine zıt etki gösterdiği bildirilmiştir. Hipertiroidizmde ghrelin düzeyleri düşüktür ve antitiroid ilaç uygulaması sonucu grelin düzeyleri normale gelir. Tiroid hormonlarının grelin üzerinde direkt inhibitor etkisi vardır (189).

1.4.2.6 Diğer Adipositokinler ve Tiroid

Otoimmün tiroidit hastalıklarında proinflamatuvar TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin rol oynadığı düşünülmektedir. IL-6, soluble IL-6 reseptör (sIL-6R), TNF- α ve soluble TNF reseptör-1 (sTNF-R1) hipertiroidisi olan Graves hastalarında artmıştır. IL-6'nın Graves oftalmopatisinde orbitada bulunan adipoz dokudaki otoantijen ekspresyonunu artırarak rol oynadığı gösterilmiştir. Diğer taraftan TSH'nın adipoz dokudan IL-6 salınımını artırdığı gösterilmiştir. Rekombinant Human TSH uygulanan tiroidektomi yapılmış hastalarda serum IL-6 miktarları artmıştır. Bu da TSH'nın ekstratiroidal etkileri olduğunu göstermektedir (190).

Yaptığımız literatür taramalarında tiroid hormonlarının apelin seviyelerine etkisini gösteren orijinal bir bulguya rastlamadık. Bu hormonların sentezi ve

salınımındaki moleküler ve biyokimyasal olayların aydınlatılması ve etki mekanizmalarının netleştirilmesi ve birbirleri ile olan etkileşimleri tiroid hastalıkları, obezite, dislipidemi, insülin direnci ve tip 2 diabetes mellitus (DM) gibi konularda yeni yaklaşımlar sağlayabilir. Her iki hormon grubunun da metabolizma üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, tiroid disfonksiyonlarında apelin düzeylerinin değişip değişmediğinin belirlenmesi, araştırmaya değer bir projeksiyon oluşturmaktadır. Bu çalışmada farklı tiroid hormon değerlerinde serum apelin düzeylerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Hastalar ve Çalışma Yöntemi

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları A.D. Endokrinoloji Bölümü ve Biyokimya A.D. tarafından yürütülmüştür. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Kliniği ve Polikliniğinde takip edilmekte olan hastalar yazılı onam ve etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

TSH düşüklüğü ile birlikte sT3 ve sT4 değerlerinde yükseklik tirotoksikoz olarak değerlendirildi. Aşık hipotiroidizm tanısı, yüksek TSH ve düşük sT4, sT3 değerleri saptanması ile konuldu. Subklinik hipertiroidi tanısı sT3 ve sT4 değerleri normal ve TSH' nın düşük olması ile konuldu. Subklinik hipotiroidi tanısı sT3 ve sT4 değerleri normal TSH' nın yüksek olması ile konuldu (191).

Hastalar 5 grupta değerlendirilmiştir:

1-)Kontrol grubu: Kan tiroid hormon değerleri ötiroidik hastalar (n=31) bu gruba dahil edilmiştir.

2-)Tirotoksikoz grubu: Kan tiroid hormon değerleri hipertiroidik hastalar (n=32) bu gruba dahil edilmiştir.

3-)Subklinik Hipertiroidi: Kan tiroid hormon değerleri subklinik hipertiroidik hastalar (n=32) bu gruba dahil edilmiştir.

4-)Hipotirodi grubu: Kan tiroid hormon değerleri hipotiroidik hastalar (n=31) bu gruba dahil edilmiştir.

5-)Subklinik Hipotiroidi: Kan tiroid hormon değerleri subklinik hipotiroidik hastalar (n=34) bu gruba dahil edilmiştir.

Tüm hastalar çalışma öncesi bilgilendirilerek yazılı onayları alındı. Malign hastalık, enfeksiyon, DM gibi sistemik hastalıkları olanlar, antiinflamatuvar ve antioksidan tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların ve kontrol grubunun VKİ kaydedildi.

Çalışma gruplarının VKİ, vücut ağırlığı (kg)/boyun karesi (m^2) (kg/m^2) olarak hesaplanarak kaydedildi. Daha sonra tüm hastalardan, biyokimyasal veriler için 12 saatlik açlığı takiben uygun yöntemlerle venöz kan örnekleri alındı. 5 ml kan örneği normal tüpe alınarak biyokimyasal parametreler için Fırat Üniversitesi Tıp

Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı' na gönderildi. 5 ml kan örneği katkısız tüpe alınarak 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örneklerinin bir kısmı apelin çalışılmak üzere aprotinin ihtiva eden ependorf tüplere aktarılarak çalışma gününe kadar derin dondurucuda -20 C°'de saklandı.

2.2 Laboratuvar Analiz

Kan örneklerinden glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) kolesterol, trigliserid, üre ve kreatinin Olympus AU 600 otoanalizör cihazında; tam kan sayımı CELL-DYN 3700 kan sayım cihazında; tiroid fonksiyon testleri (serbest T3, Serbest T4 ve TSH) İmmulite 2000 cihazında kemilüminesans yöntemi ile çalışıldı.

Serum apelin ölçümleri, apelin-36 (human) EIA ticari kiti (Catalog No. EK-057-15, Phoenix Pharmaceuticals, Inc. Burlingame, USA) kullanılarak, ELISA yöntemi ile ELX 800 ELISA okuyucusunda kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Okumalar 450 nm dalga boyunda okutma cihazı ile spektrofotometrik olarak yapıldı.

2.3 İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler metinde ve tablolarda, ortalama \pm standart sapma olarak verildi. İstatistiksel analizlerde SPSS 12.0 for Windows paket programı kullanıldı. Gruplar arası parametrik verilerin olasılı farklılığı ANOVA ve gereğinde Post Hoc Tukey testi, kategorik verilerin olasılı farklılığı Chi Square testi ile değerlendirildi. Parametreler arasındaki olasılı ilişki Pearson korelasyon analizi yöntemi ile araştırıldı. Parametrik verilerin dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Dağılımı normal olmayan verilere istatistiksel değerlendirmeye alınmadan önce, dağılımlarının normalliği elde edilinceye kadar logaritmik dönüşüm uygulandı. $P < 0.05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan olgular kontrol grubu, tirotoksikoz, subklinik hipertiroidi, hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi grubu üzere 5 gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki 31 olgunun 21'i kadın 10'u erkek, hipertiroidili 32 olgunun 23'ü kadın 9'u erkek, subklinik hipertiroidili 32 olgunun 26'sı kadın 6'sı erkek, hipotiroidili 31 olgunun 24' ü kadın 7' si erkek, subklinik hipotiroidili 34 olgunun 29'u kadın 5'i erkekti. Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında yaş ortalaması ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Hastaların demografik özellikleri Tablo 8' de sunulmuştur.

Tirotoksikoz grubunda ortalama apelin düzeyi 4.6 ± 1.9 ng/ml, subklinik hipertiroidi grubunda 3.7 ± 1.9 ng/ml, hipotiroidi grubunda 4.8 ± 2.5 ng/ml, subklinik hipotiroidi grubunda 4.3 ± 2.2 ng/ml ve kontrol grubunda 3.4 ± 1.4 ng/ml olarak saptandı. Apelin düzeyi en yüksek hipotiroidi grubunda saptanırken daha sonra sırasıyla tirotoksikoz, subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve en düşük kontrol grubunda tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Korelasyon analizi yapıldığında gruplar arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Bununla birlikte tiroid disfonksiyonu olan hastalarda apelin düzeyleri ötiroid hasta grubundan daima yüksek tespit edildi.

Hipotiroid hastalarda total kolesterol ve LDL kolesterol tirotoksik, kontrol ve subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi grubundan yüksek saptandı. Fakat istatistiksel olarak anlamlı fark sadece hipotiroid ve tirotoksikoz grubu arasındaydı ($p<0.05$). Ortalama trigliserid değeri ise hipotiroid hastalarda kontrol gurubuna oranla düşük iken $p=1.0$, tirotoksik hastalara oranla da yüksekti fakat p değeri 0.2 bulundu. Tirotoksik ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ise total kolesterol ve LDL kolesterol ortalamasının tirotoksik hasta grubunda daha düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). İki grup arasında trigliserid ortalaması yüksek olan tirotoksikoz grubuydu fakat p değeri 0.15 idi. Ortalama HDL kolesterol düzeyleri karşılaştırıldığında ise hipotiroid grupta kontrol grubuna oranla düşük bulundu fakat istatistiksel bir anlamı yoktu ($p>0.05$). Tirotoksik hastalarda ortalama HDL kolesterol hipotiroid hastalardan ve kontrol gurubundan yüksekti fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p>0.05$). Hipotiroidi grubunda TSH ile total kolesterol ve LDL kolesterol arasında pozitif bir

korelasyon mevcuttu ($p<0.05$). VKİ ile total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu ($p<0.05$).

Tablo 8. Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri ortalaması

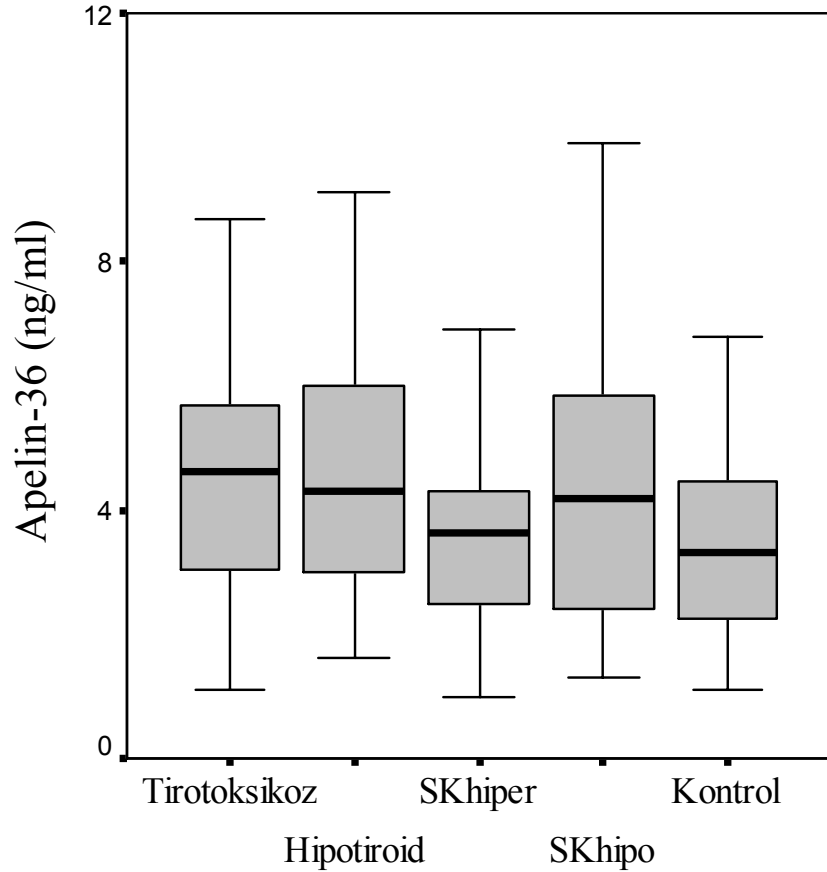
	Kontrol (n:31)	Tirotoksikoz (n:32)	Subklinik Hipertiroidi (n:32)	Hipotiroidi (n:31)	Subklinik Hipotiroidi (n:34)
Yaş (yıl)	46.6 ± 14.8	48.4 ± 18.2	50.3 ± 15.5	46.3 ± 16.9	44.7 ± 13.4
VKİ (kg/m²)	25.5 ± 3.8	24.9 ± 6.8	25.5 ± 4.6	27.6 ± 5.5	26.6 ± 5.3
Apelin (ng/ml)	3.4 ± 1.4	4.6 ± 1.9	3.7 ± 1.9	4.8 ± 2.5	4.3 ± 2.2
Total kolesterol (mg/dl)	203.3 ± 47	161.8 ± 42	184.7 ± 44	208.9 ± 43	203.2 ± 49
LDL- kolesterol (mg/dl)	134.0 ± 37	104.4 ± 31	122.0 ± 33	139.5 ± 39	137.7 ± 36
HDL- kolesterol (mg/dl)	50.5 ± 8	52.0 ± 10	46.4 ± 15	49.9 ± 14	48.7 ± 12
Trigliserid (mg/dl)	159.5 ± 100	105.6 ± 53	144.2 ± 116	156.2 ± 66	142.6 ± 86
AKŞ (mg/dl)	87.4 ± 10	94.9 ± 12	88.0 ± 12	84.3 ± 15	89.3 ± 8

Açlık kan şekeri (AKŞ) ortalaması hipotiroid hasta grubunda en düşük, tirotoksik grupta ise en yüksek bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark sadece tirotoksikoz ve hipotiroidi grupları arasında vardı ($p=0.005$). TSH ile AKŞ arasında negatif bir korelasyon mevcuttu ($p=0.03$).

Korelasyon analizi yapıldığında subklinik hipertiroidi grubunda apelin ile total kolesterol ve HDL kolesterol arasında pozitif bir korelasyon olduğu, subklinik hipotiroidi grubunda ise apelin ile total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptandı. Apelin ile AKŞ arasında belirgin bir ilişki saptanmadı.

Tablo 9. Apelin ile metabolik ve biyokimyasal değişkenler arasındaki ilişki

	Kontrol (n:31)	Hipertirodi (n:32)	Subklinik Hipertirodi (n:32)	Hipotiroidi (n:31)	Subklinik Hipotiroidi (n:34)
	P	P	P	P	P
AKŞ (mg/dl)	0.1	0.1	0.5	0.2	0.6
Total kolesterol(mg/dl)	0.4	0.2	0.04	0.3	<0.05
Trigliserid(mg/dl)	0.2	0.2	0.3	0.06	0.7
LDL- kolesterol(mg/dl)	0.4	0.4	0.08	0.2	<0.05
HDL- kolesterol(mg/dl)	0.9	0.8	0.03	0.8	0.007



SKhiper : Subklinik Hipertiroid
SKhipo : Subklinik Hipotiroid

Şekil 8. Çalışma gruplarında apelin düzeyleri ortalaması

4. TARTIŞMA

Tiroid disfonksiyonu terimi birçok tiroid hastalığını ifade etmek için kullanılır. Bu hastalıkların takip ve tedavisinde serbest T3, serbest T4 ve TSH düzeylerinin takibi rutin olarak kullanılmaktadır. Tiroid hastalıklarında bu üç hormonun düzeylerine göre hipertiroidi, hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi ve ötiroidi söz konusu olabilmektedir (24). Hipotiroidizm, diyabetten sonra en sık görülen ikinci endokrin hastalıktır. Hipotiroidizmden daha az sıklıkla görülen tirotoksikoz prevalansı %0.5 ile %2 arasında değişmektedir ve her iki durum da kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 10 kat daha fazla görülmektedir. Hipotiroidizmin en sık nedeni kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi) olarak bilinmektedir. Bunu, radyoaktif iyot tedavisine bağlı hipotiroidi ve subtotal/total tiroidektomiye bağlı hipotiroidi takip eder. Kendiliğinden gelişen tirotoksikozun en sık nedeni ise Graves hastalığıdır ve değişik toplumlarda tirotoksikozun %60-80'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Tirotoksikozu neden olan diğer hastalıklar ise toksik nodüler guatr (%5-10) ve çeşitli tiroiditler olarak sayılabilir (28).

Adipositler yalnızca bir enerji deposu değil aynı zamanda fonksiyonel aktif hücrelerdir. Yağ hücreleri farklı fizyolojik fonksiyonları olan çeşitli biyolojik aktif maddeler üretmektedirler. Adipoz doku bu maddelerin çoğunun reseptörünü ifade etmektedir. Bu moleküller adipositokin ya da adipokin olarak adlandırılmışlardır. Adipositokinler başlıca tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlekinler (IL), plazminojen aktivator inhibitör tip 1 (PAI-1), leptin, apelin, resistin ve adiponektin olarak sayılabilir. Bu moleküllerin beyin, karaciğer ve iskelet kası gibi dokularda endokrin, otokrin ve parakrin etkileri mevcuttur. Ayrıca beslenme, termogenez, bağışıklık, tiroid ve üreme hormonlarını, nöroendokrin fonksiyonları kontrol etmektedirler (120). Son yıllardaki klinik ve deneysel bulgular adipoz dokunun sadece enerjinin depolanması ve salınımında rol oynadığı görüşünü değiştirmiştir. Bugünkü görüş adipoz dokunun kompleks ve oldukça aktif bir metabolik ve endokrin organ olduğudur (122).

Adipoz dokudan salgılanan adipositokinlerden biri olan ve metabolizma üzerine birçok etkisi bulunan apelin insanlarda apelin geni tarafından kodlanan bir peptiddir. 1998 yılında Totemoto ve ark. (126) tarafından bulunmuştur. Apelin G-protein bağlı apelin reseptörünün endojen ligandıdır. İnsan vücudunda birçok hücre

yüzeyinde bulunur. Apelin reseptörü vücutta kalp, akciğer, böbrek, karaciğer, adipoz doku, gastrointestinal trakt, beyin, adrenal bez, endotel ve plazma hücreleri tarafından exprese edilir (127). Apelin düzeyleri obez insanlarda ve gebelerde artar, tip 2 DM' li hastalarda azalır (159).

Obezite ve lipodistrofi gibi adiposit disfonksiyonunun ortaya çıktığı durumlarda adipoz dokudan adipositokin salınımı değişmekte ve metabolik ve enerji düzensizliklerine neden olmaktadır (170). Bu adipoz doku disfonksiyonları tiroid fonksiyonlarını etkileyerek enerji metabolizmasını etkilemektedir (171). Tiroid disfonksiyonu olan hastalarda genelde kilo, termogenez ve adipoz dokuda olan lipolizde değişiklikler meydana gelmektedir. Hipotiroidisi olan hastalarda genellikle kilo alma, vücut ısısında ve metabolik hızda azalma olurken, hipertiroidide ise artan iştaha rağmen kilo kaybı ve artmış metabolik hız mevcuttur. Bu metabolik tabloların çoğu adipoz dokuda olan değişiklikler ile bağlantılıdır. Tiroid hormonları ve adipositokinler vücut ağırlığından, vücut yağ kitlesinden, vücut ısısından, insülin direncinden, glukoz ve lipid metabolizmasından etkilenirler veya bu metabolik olayları etkilerler. Adipoz dokuda TSH reseptörleri ve tiroid hormon reseptörleri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle tiroid hormonlarındaki ve TSH'daki değişiklikler adipositokinlerin de salınımını etkileyebilir. Bu nedenlerle adipositokin, tiroid durumu ve tiroid disfonksiyonları arasında olası bir ilişki vardır (172, 173).

Tiroid hormon fonksiyonlarında subklinik veya aşıkarak olarak her iki yönde değişimin de birçok metabolik, fizyolojik ve biyokimyasal sonuçları olduğu, hemen hemen tüm sistemler üzerinde az veya çok değişikliğe yol açtığı bilinmektedir. En geniş ifadeyle hipotiroidizmde altta yatan problem birçok sürecin yavaşlaması iken tirotoksikozda tam tersi olarak fizyolojik süreçlerin hızlanması ve bu hızlanmanın kliniğe yansması söz konusudur. Tirotoksikozda kilo kaybı ile yağ ve kas kitlesinde azalma, yağ depolarında boşalma ve bazı serum lipidlerinde azalma tipik bulgulardır (66, 79). Hipotiroidizmde ise oksijen tüketiminde ve bazal metabolizma hızında azalma olur, lipolizis azalır ve serum trigliserid ve kolesterol düzeyleri artar. Hem hipotiroidi hem de tirotoksikozda görülen semptom ve bulgular tek başlarına hastalığa özgü değildir. Yaşa ve hastalığın gelişme süresine bağlı olarak değişir. Hipotiroidizmde, vücut ağırlığında artma olurken tirotoksikozda çoğunlukla kilo kaybı saptanır (25). Bizim çalışmamızda ise hipotiroidi, tirotoksikoz, subklinik

hipertiroidi, subklinik hipotiroidi ve kontrol grupları arasında VKİ açısından istatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte literatüre uygun şekilde hipotiroidi grubu VKİ en yüksek grup, hipertiroidi grubu ise VKİ en düşük olan grup olarak belirlendi. Kontrol grubuna oranla yine hipotiroidi grubunda VKİ yüksek olarak belirlendi.

Boucher ve ark. (155) tarafından yapılan çalışmalarda, plazma apelin konsantrasyonları obez hayvanlarda yüksek bulunmuştur. Burada da apelin ve insülin sekresyonu arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür. Çalışmada insülin sayesinde adipoz dokudan sekrete edilen apelin sentezinin, regülasyonunu rapor etmişlerdir. Onlar hiperinsülinemi ve vücut yağ içeriği ile paralel adiposit içerisindeki apelin mRNA konsantrasyonunda bir artış tespit etmişlerdi. Plazma apelin seviyeleri obezitede; hiperinsülinemi ve insülin rezistansına bağlı olarak artmaktadır. Apelin sentezi adipositlerde insülin sekresyonu ile uyarılır (159). Apelin insan ve fare adipoz dokularından eksprese edilip salınmaktadır. Apelin mRNA'sı beyaz yağ doku, böbrek, kalp ve kahverengi yağ dokudan izole edilmiştir. Apelin yağ doku farklılaşma basamakları sürecinde ekspresyonu artan bir adipokindir. Obez farelerde, hiperinsülinemi bağımlı obezitede apelinin yağ dokudan ekspresyonu ve apelin seviyeleri artmaktadır. Streptozotosin ile insülin eksikliği yapılan farelerde adipositlerden apelin ekspresyonu azalmaktadır. Aç bırakılan farelerde apelin ekspresyonu güçlü şekilde inhibe edilmektedir. Obez hastalarda plazma apelin ve insülin düzeyleri anlamlı ölçüde yüksektir. İnsülin adipositlerden apelin gen ekspresyonunu direkt olarak kontrol ederek apelin kan konsantrasyonunu belirlemektedir (155). Bizim çalışmamızda apelin düzeyleri ile VKİ arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Tiroid hormonlarının glukoz metabolizması üzerindeki etkileri henüz kesin olarak belirlenmemiştir. Tiroid hormon fazlalığının glukoz toleransı, insülin sekresyonu ve insülinin periferal etkisi üzerine tesiri uzun yıllar tartışma konusu olmuştur. Çalışmalar çoğunlukla tirotoksikoz ile glukoz toleransında bozulma ve insülin direncinde artmayı ilişkilendirirken hipotiroidinin insülin direnci üzerine etkisi netlik kazanmamıştır. Tiroid hormonu fazlalığının karaciğer ve periferal dokularda insülin direnci yaptığı bilinir ve tirotoksikozlu hastaların yaklaşık %57'sinde glukoz intoleransı vardır. Hipertiroidizmde anormal glukoz toleransının mekanizması geniş şekilde araştırılmakla beraber, tam olarak aydınlatılamamıştır.

1995’de yayımlanan bir çalışmada 8 Graves’li hastada ve 8 normal kişide öglisemik klamp çalışması ile insülin hassasiyeti, bazal posthepatik insülin salınım hızı ve insülinin metabolik temizlenme hızı incelenmiştir (192). Sonuçta, Graves’li hastalarda AKŞ’nin kontrol grubu ile benzer olduğu, açlık insülin seviyelerinin ise Graves’li hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca insülin hassasiyetinin azaldığı ve insülinin metabolik temizlenme hızının arttığı da gösterilmiştir. Graves’li hastalarda insülin direncinin arttığı yönünde yorum yapılan bu çalışma daha önce yapılan ve hipertiroidi ile glukoz intoleransı arasında ilişki olduğunu gösteren diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir (193). Sonuçta, yazarlar normal kilolu hipertiroid hastalarda glukoz metabolizmasında belirgin değişiklik olmadığı, fakat hafif kilolu olmanın insülin direnci gelişimine yol açtığı şeklinde yorum yapmışlardır. Tirotoksikozda insülin klirensinin artması ve insülin salınımında kompensatuvar artma ile birlikte insülin direnci durumu vardır. Tiroid hormonu fazlalığı vücutta bazal ve insülinin stimüle ettiği glukoz kullanımını artırır ve bu glukoz kullanımının artmasında iskelet kasında insülin aracılığı ile olan glukoz tutulumunun artması önemli rol oynar. Nitekim ratlarda yapılan çalışmalarda, iskelet kasında başlıca glukoz transport proteini olan GLUT-4 ve onun mRNA’sının ekspresyonunun tiroid hormonu ile arttığı ve hipotiroidide azaldığı gösterilmiştir. L-tiroksin ile hipertiroid hale getirilmiş farelerde yapılan bir çalışmada, bu farelerin pankreaslarında beta hücre apoptozisine bağlı olarak beta hücre hacminin azaldığı gözlenmiştir (194).

Tiroid hormonunun apoptozisi arttırmasının hücre ölümü yollarını arttırması ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Tiroid hormonuna bağlı apoptozis sonucu beta hücrelerinin kaybının artması, tiroksine bağlı periferik insülin direncinin ve kan glukoz düzeyindeki artmanın yarattığı artmış insülin ihtiyacını karşılamak için geriye kalan beta hücrelerinden daha fazla insülin salınımını gerektirir. Belli bir süre aşırı uyarılma sonucu beta-hücrelerinin insülin salgılama kapasitesinin azalması aşikar “tiroid diyabeti”nin ortaya çıkması ile sonuçlanır. Sonuç olarak hipertiroidizmde, insan ve hayvanlarda, beta hücrelerinin apoptozisinin artması sonucu (ki apoptozisin artmasının mekanizması halen tam olarak bilinmemekte) pankreasın beta hücre hacminde, insülin içeriğinde ve glukozla bağlı insülin salınımında ve neticede glukoz toleransında azalma olur; özellikle yatkın kişilerde (endojen insülin salınım

kapasitesi kısıtlı olan kişiler) hipertiroidizm “tiroid diyabeti” yapabilir. Keza bu durum, tedavi amacıyla tiroid hormonu verilmesi gerektiğinde de dikkate alınmalıdır. Diğer taraftan, antitiroid tedavinin pankreasın insülin sekresyon kapasitesini artırabilmesini ve bozulmuş glukoz toleransını düzeltebilmesini de yine bu mekanizma açıklayabilir. Komiya ve ark. (195) yaptığı bir çalışmada tirotoksik hastalarda insülin direncinden hem yetersiz insülin salınımının hem de periferik dokularda insülin etkisinin azalmasının sorumlu olduğu bildirilmiştir. Tirotoksikozlu hastalarda hızlı gastrik boşalma ve glukoz emiliminin postprandial hiperglisemiye neden olduğuna inanılmaktadır. Bu postprandial hipergliseminin artmış insülin cevabına ve artmış insülin direncine yol açtığı düşünülmektedir. Fukuchi ve ark. (196)'nın yaptığı bir çalışmada ise günde 100 mcg/kg ve 600 mcg/kg T4 intraperitoneal verilerek hipertiroid yapılan farelerde oral glukoz yüklemesinden sonra, yüksek doz T4 verilen farelerde hiperglisemi olduğu, yüksek ve düşük doz T4 verilen farelerin ikisinde de glukoz yüklemesine insülin cevabının düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmada anormal glukoz toleransının insülin direncinden çok, pankreatik hücre cevabında azalmaya bağlı olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 30 hipertiroid hasta ile 32 kontrol karşılaştırıldığında tedavi öncesi açlık glukoz, insülin, c-peptid seviyelerinin hipertiroid hastalarda yüksek olduğu ve 1 aylık antitiroid tedavi ile bu değerlerde belirgin düşme saptandığı bildirilmiştir. Bu sonuç hipertiroidizmin düzeltilmesi ile glukoz ve insülin metabolizmasında olumlu yönde etkilenme olduğunu gösteren diğer çalışmalarla benzerdir (193). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak AKŞ en yüksek tirotoksikoz grubunda tespit edilmiştir. AKŞ ortalaması hipotiroid hasta grubunda en düşük, tirotoksik grupta ise en yüksek bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark sadece hipertiroidi ve hipotiroidi grupları arasında vardı ($p=0.005$). TSH ile AKŞ arasında negatif bir korelasyon mevcuttu ($p=0.03$).

Hipotiroidizm ile insülin direnci arasındaki ilişki tirotoksikoza oranla daha az belirlenmiştir. Bu konuda yapılan az sayıda çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Tavşanların metimazol ile hipotiroid yapıldığı bir çalışmada insülin infüzyonu sonrası hipotiroid tavşanlarda glisemik cevabın ötiroid tavşanlara göre az olduğu fakat aradaki farkın belirgin olmadığı gösterilmiştir (197). Ratların PTU ile hipotiroid yapıldığı bir diğer çalışmada ise bazal glukoz ve insülin açısından fark

saptanmamıştır (198). Yazarlar bu durumu hipotiroid hayvanlarda insüline cevabın daha az olmasına yani insülin direncine ve kas ve yağ dokusunda glukoz kullanımının azalmasına bağlamışlardır. Subklinik hipotiroidizmde açlık insülin seviyelerinin kontrol gurubuna oranla yüksek fakat HOMA-IR değerlerinin benzer bulunduğu bir çalışmaya karşın başka bir çalışmada hipotiroidizmde azalmış insülin sensitivitesi olduğu ileri sürülmüştür (199, 200). Deneysel insan hipotiroidizmde, intravenöz glukoz tolerans testinden sonra glukoz kullanımı azalır. Görüldüğü gibi bu konuda yapılan çalışmalarda hipotiroidizm ile insülin direnci arasındaki ilişki hakkında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Hipotiroid hastalarda ise düşük AKŞ'nin nedeni azalmış metabolik hıza bağlanabilir. Bu hastalarda azalmış metabolik hız nedeniyle insülin ihtiyacı ve salınımının azalmış olduğu ve sonuçta beta-hücre fonksiyonlarının korunduğu düşünülebilir. Hipotiroidi kilo alımı ve VKİ'nde artma ile birliktedir. Daha önceki bazı çalışmalarda hipotiroidinin insülin direncine yol açığının saptanmasının nedeni VKİ'nde artma olabilir. Hipotiroidinin insülin direncine yol açığının gösteren az sayıda çalışmada hipotiroidi tedavisi ile de insülin hassasiyetinin ve salınımının normale geldiği veya düzeldiği belirtilmiştir (200). Bizim çalışmamızda literatüre uygun olarak AKŞ en düşük olan grup hipotiroid grubu olarak tespit edilmiştir. AKŞ ortalaması hipotiroid hasta gurubunda en düşük, tirotoksik grupta ise en yüksek bulundu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark sadece hipertiroidi ve hipotiroidi grupları arasında vardı ($p=0.005$).

Apelinin diğer yeni bir rolüde insulin regülasyonu ve obezite bağlantılı mekanizmalarda tanımlanmıştır. Hem insan hemde fare adipositleri çalışmasında ve obezitenin fare modellerinde, yeni bir adipokin olarak apelinin yağ hücrelerinden salındığı ve insulin ile up-regule edildiği bildirilmiştir. Hiperinsulinemi-bağlantılı obezitenin 3 fare modelinde, apelin konsantrasyonu kanda oldukça fazla idi. Bu modeller sirkülasyondaki apelinin artması ile sirkülasyondaki insulinin arttığını göstermektedir. Buna göre, streptozotosin ile insulin defekti oluşturulan farelerde (bunlarda insulin sekresyonu yapan pankreas beta hücrelerinde hasar vardır), adipositlerdeki apelin konsantrasyonunda bir azalma vardı. Ayrıca in vitro yapılan çalışmalarda, insulinin adipositlerden apelinin üretimini stimule ettirdiği de gösterilmiştir (155). Liu ve ark. (201) insülin rezistansı durumunda apelin konsantrasyonunun bir artış gösterdiği, normal VKİ ile tip 2 DM hastalarındaki kan

apelin yüksekliğini rapor etmişlerdir. Streptozisin tedavisi alan ratlarda apelin seviyelerinin insülinle birlikte azaldığı gözlemlenmiştir. Farelerdeki insülin eksikliği, adipositdeki apelinin azalan seviyeleri ile birlikte. Apelin sekresyonu ve ekspresyonunda insulinin direkt modülatuar etkileri, leptin gibi bir diğer adipokin üzerine insulinin etkilerine benzemektedir. Apelinde olduğu gibi, insülin leptinin yağ dokudaki ekspresyonunu up-regüle etmektedir ve bu hücrelerden leptinin sekresyonunu yapmaktadır. Streptozotisin ile oluşan insülin eksikliği leptin ekspresyonunun yağ dokuda azalmasına neden olur ve kanda leptin seviyesini düşürür. Leptin, insulinin pankreas beta hücrelerinden salınımını engeller ve sonunda da kanda insülin seviyesini düşürür. Çalışmamızda apelin ve AKŞ arasında belirgin bir ilişki saptanmadı. Bunun en önemli nedeni hastaların metabolik sendrom ve diyabet gibi insülin direnci düşündüren hastalıkları olmayan kişiler arasından seçilmiş olması olabilir.

Tiroid hormonları hem yağ asitlerinin sentezini (lipogenez) hem de lipidlerin parçalanmasını (lipoliz ve yağ asidi oksidasyonu) stimüle ederler. Lipogenez asıl olarak T3 üzerinden karaciğerde, beyaz yağ dokusunda, böbrek ve kalpte arttırılır. Bu etki, lipogenik enzimlerin transkripsiyonunun arttırılmasına bağlıdır. Hipotiroidizm ile lipid bozuklukları arasındaki ilişki ilk defa 1960'larda gündeme gelmiştir. Hipotiroid hastalarda genellikle serum total kolesterol ve LDL kolesterol yüksektir, trigliserid ve orta yoğunluklu lipoproteinlerin yüksekliğine bazı hipotiroid hastalarda rastlanır (202). 295 hipotiroid hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %56'sında hiperkolesterolemi, %34'ünde hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi, %1.5'inde tek basına hipertrigliseridemi saptanırken sadece % 8.5 hastada lipid parametreleri normal bulunmuştur (203). Hipotiroidizmde görülen kolesterol yüksekliğinin primer mekanizması hücre yüzeylerinde bulunan LDL reseptörlerinin sayıca azalması ve buna bağlı olarak LDL katabolizmasının yavaşlamasıdır. Bunun yanında LDL reseptör aktivitesinde de azalma olduğu bilinmektedir. Hipotiroid hastalarda artmış LDL oksidasyonu, kolesterolün safraya akımında azalma ve lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemiden sorumlu diğer mekanizmalardır. Tiroid hormon replasmanı ile hepatik lipaz aktivitesinin ve lipoprotein lipaz enziminin arttığı; total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde azalma olduğu bilinmektedir (204). Bizim çalışmamızda

literatüre uygun olarak hipotiroidili hastalarda total kolesterol ve LDL kolesterol tirotoksikoz, kontrol, subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi gurubundan belirgin yüksek saptandı. Hipotiroid ve tirotoksik hasta grubu birbiriyle karşılaştırıldığında total kolesterol ve LDL kolesterol hipotiroid grubda daha yüksek saptandı ($p<0.05$). Ortalama trigliserid değeri ise hipotiroid hastalarda kontrol grubuna oranla düşük iken ($p=1.0$), tirotoksik hastalara oranla da yüksekti fakat p değeri 0.2 olarak bulundu. Hipotiroidi grubunda ile TSH ile total kolesterol ve LDL arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu ($p<0.05$).

Hipertiroidi plazma lipidleri üzerinde hipotiroidinin tam tersi etki eder. Hipertiroid durumun ortaya çıkması ile yağların enerji kaynağı olarak kullanılması artar. Bu yağların kaynağı karaciğerde artmış sentez ve beyaz yağ dokusunda trigliseridlerin hidrolizidir. Tiroid hormonları ayrıca dolaylı olarak da, artmış katekolaminlere bağlı olarak, yağ dokusunda lipaz enziminin stimülasyonuna neden olarak lipolizi artırır. Sonuçta hipertiroidide serum total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düşme eğilimindedir (205). Her ne kadar tiroid hormonları 3-hidroksimetil-glutaril koenzim A redüktaz enzimini stimüle ederek kolesterol sentezini arttırırsa da, tirotoksik hastalarda LDL reseptörleri yoluyla karaciğerden kolesterolün uzaklaştırılması arttığından net sonuç kolesterolde azalma şeklindedir (171). O'Brien ve ark. (206) yaptığı bir çalışmada, tirotoksikoz tedavisi ile total kolesterol, HDL kolesterol ve apolipoprotein A düzeylerinde artma olduğu, trigliserid düzeylerinde ise değişme olmadığı gösterilmiştir. Daha yakın bir zamanda yapılan çalışmada ise trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol değerlerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hipotiroid hastalarda yüksek, hipertiroid hastalarda ise düşük olduğu saptanmıştır (185). Bizim çalışmamızda tirotoksikoz ve kontrol grubu karşılaştırıldığında total kolesterol ve LDL kolesterol ortalamasının tirotoksikoz grubunda daha düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). İki grup arasında trigliserid ortalaması yüksek olan tirotoksikoz grubuydu fakat p değeri 0.15 idi. Tirotoksik hastalarda ortalama HDL kolesterol hipotiroid hastalardan ve kontrol grubundan yüksekti fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Yüksek yağlı diyet apelin reseptör ekspresyonunu up-regüle etmektedir (207). Açlık plazma apelin düzeyleri HOMA-IR, VKİ, total kolesterol, LDL kolesterol, AKŞ ve açlık plazma insülin düzeyleri ile pozitif olarak koreledir. Multipl regresyon

analizleri göstermektedir ki HOMA-IR, total kolesterol ve VKİ plazma apelin seviyelerine etki eden bağımsız risk faktörleridir (161). Bizim yaptığımız çalışmada apelin düzeyleri ile total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri arasında belirgin bir ilişki saptanmadı. Korelasyon analizi yapıldığında subklinik hipertiroidi grubunda apelin ile total kolesterol ve HDL kolesterol arasında pozitif bir korelasyon olduğu ($p<0.05$), subklinik hipotiroidi grubunda ise apelin ile total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptandı ($p<0.05$).

Yaptığımız literatür taramalarında apelin düzeyleri ile tiroid hormon seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Fakat apelin benzeri biyoaktif peptidlerden olan resistin, adiponektin, leptin ve grelin ile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Değişik çalışmalarda hipertiroid, hipotiroid ve ötiroid hastalarda adipositokin seviyeleri karşılaştırılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (208). Bu birbiriyle uyumsuz sonuçların nedeninin hipertiroidi etyolojisi ile alakalı olduğu düşünülmektedir. Yapılan major çalışmalarda hastalar otoimmün hastalığa sekonder hipertiroidisi bulunan (Graves Hastalığı) hastalardır. Bu hastalarda serum adiponektin düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (209, 185). Non otoimmün tiroid hastalığı olanlarda da serum adiponektin düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda tirotoksikoz grubunda ortalama apelin düzeyi 4.6 ± 1.9 ng/ml, subklinik hipertiroidi grubunda 3.7 ± 1.9 ng/ml, hipotiroidi grubunda 4.8 ± 2.5 ng/ml, subklinik hipotiroidi grubunda 4.3 ± 2.2 ng/ml ve kontrol grubunda 3.4 ± 1.4 ng/ml olarak saptandı. Apelin düzeyi en yüksek hipotiroidi grubunda saptanırken en düşük kontrol grubunda tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Korelasyon analizi yapıldığında gruplar arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Bununla birlikte tiroid disfonksiyonu olan hastalarda apelin düzeyleri ötiroid hasta grubundan daima yüksek tespit edildi.

Bu çalışma ötiroid, aşikar hipotiroid, tirotoksik, subklinik hipotiroid ve subklinik hipertiroidili hastalarda serum apelin düzeylerinin değerlendirilmesi ve apelin seviyelerinde değişiklik olup olmadığının belirlenmesi amacıyla yapıldı. Çalışmaya ötiroid, aşikar hipotiroidi, tirotoksik, subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi tespit edilen 18 yaş üzerindeki hastalar alındı. Malign hastalık,

enfeksiyon, diabetes mellitus gibi sistemik hastalıkları olanlar, antiinflamatuvar ve antioksidan tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların ve kontrol grubunun VKİ kaydedildi. Hastalar VKİ, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bu gruplarda araştırılan temel konular şunlardı:

- Ötiroid, hipotiroid, tirotoksik, subklinik hipotiroid ve subklinik hipertiroidili hastalarda serum apelin düzeyleri arasında fark olup olmadığı
- Serum apelin düzeyleri ile AKŞ, lipid düzeyleri ve VKİ arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı
- Ötiroid, hipotiroid, tirotoksik, subklinik hipotiroid ve subklinik hipertiroidili hastalarda lipid düzeylerinde değişiklik olup olmadığı
- Ötiroid, hipotiroid, tirotoksik, subklinik hipotiroid ve subklinik hipertiroidili hastalarda AKŞ, açısından değişiklik olup olmadığı

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre aşağıdaki sonuçlara vardık:

1) Hem hipotiroid hem de tirotoksik hastalarda serum apelin düzeyleri, normal popülasyondan yüksektir fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

2) Serum apelin düzeyleri ile AKŞ, lipid düzeyleri ve VKİ arasında belirgin bir ilişki saptanmadı. Ancak korelasyon analizi yapıldığında subklinik hipertiroidi grubunda apelin ile total kolesterol ve HDL kolesterol arasında pozitif bir korelasyon olduğu, subklinik hipotiroidi grubunda ise apelin ile total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptandı.

3) Hipotiroidi, total kolesterol, TG, LDL kolesterol ve HDL kolesterolde artmaya neden olur. Tirotoksikozda ise total kolesterol, TG, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düşer.

4) Bizim çalışmamızda AKŞ ortalaması hipotiroid hasta grubunda en düşük, tirotoksik grupta ise en yüksek bulundu.

Çalışmamız süresince tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum apelin seviyeleri ile ilgili bir literatüre rastlamadık. Diğer adipositokinlerle yapılan çalışmalarda ise vaka gruplarının genelde küçük olduğunu ve sonuçların çelişkili bulunduğunu gördük. Bu nedenle bulgularımızı desteklemek için aynı hasta gruplarının sayıları artırılarak istatistiksel olarak daha kuvvetli sonuçların elde edilmesi ve başka çalışmaların da yapılması gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Christopher JG, Peggy B, Beth P. Comparison of heat and cold stress to assess thermoregulatory dysfunction in hypothyroid rats. *Am J Physiol Regulatory Integ Comp Physiol* 2000; 279: 2066 – 2071.
2. Hatibođlu MT. *Anatomi ve Fizyoloji* 14. Baskı, Ankara: Hatibođlu Yayınevi, 2003: 69-70.
3. Moore KM, Persaud TVN. *Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi*; Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H, (Editörleri); 1. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 230-233.
4. Sadler TW. *Langman's Medikal Embriyoloji*. 9. Baskı, Palme Yayıncılık, 2005: 375-376.
5. Standring S. *Gray's Anatomy – The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Thirty-Ninth Edition, Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 560 – 564.
6. Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*. Third Edition, Saunders Elsevier, 2007: 311 – 316.
7. Fawcett DW. *Bloom and Fawcett – A Text book of Histology*, Eleventh Edition, Philadelphia: W.B. Saunders, 1986: 500-510.
8. Norman L. *Manual of Endocrinology and Metabolism*, 3. Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 373-413.
9. Ganong WF. *Review of Medical Physiology*, 22. Edition, The McGraw-Hill Companies, 2005: 317- 332.
10. Guyton CA, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*, 10. Baskıdan Çeviri, Yüce Yayınları – Nobel Tıp Kitabevi, 200: 858-868.
11. Kopp P. Thyroid hormone synthesis. Braverman LE, Utiger RD (editors). *Werner and Ingbar's The Thyroid*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 52-76.

12. Kurata A, Ohta K, Mine M. Monoclonal antihuman thyroglobulin antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 573-579.
13. Ganong WF. *Ganong Tıbbi Fizyoloji*. Beşinci Baskı, Barış Kitabevi, 1999.
14. Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, Onüçüncü Baskı, 1007-1033, Meteksan Yayınları, 2003: 335 – 351.
15. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Gerry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Review* 2002; 23: 38-89.
16. Lazar MA. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocrine Review* 1993; 14: 184-193.
17. Brant GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *N Eng J Med* 1994; 331: 847-853.
18. Knudsen N. Risk Factors for Goiter and Thyroid Nodules, *Thyroid* 12: 2002; 10: 879-882.
19. Sterling K, Brenner MA, Sakurada T. Rapid effect of triiodothyronine on the mitochondrial pathway in rat liver in vivo. *Science* 1980; 4467: 340-342.
20. Sterling K, Lazarus JH, Milch PO, Sakuraa T, Brenner MA. Mitochondrial thyroid hormone receptor: Localization and physiological significance. *Science*, 1978; 201: 1126-1129.
21. Guyton & Hall *Textbook of Medical Physiology*. Tıbbi Fizyoloji. 9. Edition, Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 945-956.
22. Davies TF. Causes of Hyperthyroidism. Lewis Braverman & Robert D. Utiger. *Werner & Ingbar's The Thyroid* 2005: 457-490.
23. Ross MH, Pawlina W. *Histology – A Text and Atlas*. Fifth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 700-704.

24. Demers LM, Spencer CA, Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for The Diagnosis and Monitoring, Thyroid 2003; 13: 57-67.
25. Kamel N. Hipotiroidizm Klinik Endokrinoloji, G. Erdoğan (Ed), Ankara Üniv. Tıp Fak. Antıp A.Ş. yayınları, 2003.
26. LaFranchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. Thyroid 1999; 9: 735-40.
27. Larsen Pr, Davies TF. Hypothyroidizm and Thyroiditis William's Textbook of Endocrinology. 10 th Edition, Saunders, 2002; 423: 167-208.
28. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. Clin Endocrinol 1995; 43: 55-68.
29. Delibası T. Orta Derecede İyot Eksikliği Olan Bir Bölgede Yaşayan 18-69 Yaş Arası Erişkin Popülasyondaki Otoimmün Olmayan Tiroid Hastalıkları Prevalansının Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Ankara: AÜTF Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, 2003.
30. Köseoğluları O. Orta Derecede İyod Eksikliği Olan Bir Bölgede Yaşayan 18-69 Yaş Arası Erişkin Popülasyondaki Otoimmün Tiroid Hastalıkları Prevalans, Uzmanlık Tezi, Ankara: AÜTF. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, 2003.
31. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K ve diğerleri. Spectrum of subclinical and over hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve and metabolic impact on peripheral target tissues. Am J Med 1992; 92: 631-642.
32. Doucet J, Trivalle C, Chassagne P, Perol MB, Vuillermet P, Manchon ND ve diğerleri. Does age play a role in clinical presantation of hypothyroidism? J Am Geriatr Soc 1994; 42: 984-986.

33. Sap J, de Magistris L, Stunnenberg H. A major thyroid hormone response element in the third intron of the rat growth hormone gene. *EMBO J* 1990; 9: 887-96.
34. Hussein WI, Green R, Jacobsen DW. Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxine in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1999; 131: 348-51.
35. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR ve Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82, 771-776.
36. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. AACE Thyroid Task Force. *Endocrine Practice* 2002; 8: 457 - 469.
37. Balkman C, Ojamaa K, Klein I. Time course of the in vivo effects of thyroid hormone on cardiac gene expression. *Endocrinology* 1992; 130: 2001-2006.
38. Bigos St, Ridgway EC, Kourides IA. Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 317.
39. Gliener D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endoc Rev* 1997; 18: 2: 404-33.
40. Brown RS, Bellasario RL, Botera D, Fournier L, Abrams CAL, Cowger ML, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1147-51.

41. Hershman JM. Hypothyroidism Manual of Endocrinology and Metabolism. Norman Lavin (ed) Lippincott, 2002; 396.
42. Costa A, Torchio B, Zoppetti G, Feyless E. What is meant today by Hashimoto's thyroiditis? J Endocrinol Invest 1989; 12: 355-356.
43. Weetman AP. The Autoimmune Diseases. Rose NR, Mackay IR. (editors). San Diego, Academic, 1998: 405-430.
44. Rose NR, Bonita R, Burek CL. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. Autoimmunity Reviews 2002; 1: 97-103.
45. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease; propagation and progression. Eur J Endocrinol 2003; 148: 1-9.
46. Endo T, Kaneshige M, Nakazato M. Autoantibody against thyroid iodine transporter in the sera from patients with Hashimoto's thyroiditis possesses iodine transport inhibitory activity. Biochem Biophys Res Commun 1996; 228:199-202.
47. Pederson IB, Knudsen N, Jorgenson T. Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. Clin Endocrinol 2003; 58: 36-42.
48. Schiemann U, Avenhaus W, Konturek J. Relationship of clinical features and laboratory parameters to thyroid echogenicity measured by standardized grey scale ultrasonography in patients with Hashimoto's thyroiditis. Med Sci Monit 2003; 9: 49-53.
49. Mazziotti G, Sorvillo F, Iorio S. Grey-scale analysis allows a quantitative evaluation of thyroid echogenicity in the patients with Hashimoto's thyroiditis. Clin Endocrinol 2003; 59: 223-229.
50. Padberg S, Heller K, Usadel KH. One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: Is there a benefit? Thyroid 2001; 11: 249-55.

51. Eastman CJ. Endemic goitre and iodine deficiency disorders – aetiology, Baillieres Clin. Endocrinol and Metab 1988; 2: 719.
52. Erdoğan G, Erdoğan MF. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. J Endocrinol Invest 2002; 25: 224-228.
53. Singer P. Primary Hypothyroidism due to other causes. The Thyroid, 9.ed. Werner&Ingbar's. 2005: 745-750.
54. Huysmans DA, Corstens FH ve Kloppenborg PW. Long term follow up in toxic solitary autonomous thyroid nodules treated with radioactive iodine. J Nucl Med, 1991; 32: 27-30.
55. Lamberg BA. Aetiology of hypothyroidism. Endocrinol and Metab. Clinics of North America 1979; 8: 3.
56. Preziati D, La Rosa L, Covini G, Marcelli R, Rescalli S, Persani L ve digerleri. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha 2a. Eur J Endocrinol 1995; 132: 587-593.
57. Koh LK, Greenspan FS ve Yoo PP. Interferon- α induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. Thyroid, 1997; 7: 891-896.
58. Sauter NP, Atkins MB, Mier JW, Lechan RM. Transient thyrotoxicosis and persistent hypothyroidism due to acute autoimmune thyroiditis after interleukin-2 and interferon- α therapy for metastatic carcinoma: a case report. Am J Med 1992; 92: 441-444.
59. Zimmermann-Belsing T ve Feldt-Rasmussen U. Riedel's thyroiditis: an autoimmune or primary fibrous disease? J Intern Med 1994; 235: 271-274.
60. Few J, Thompson NW, Angelos P, Simeone D, Giordano T, Reeve T. Riedel's thyroiditis: treatment with tamoxifen. Surgery 1996; 120: 993-998.

61. Martino A. Central Hypothyroidism. Werner&Ingbar's The Thyroid. 9.ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 754-756.
62. Hollanberg A.N. Regulation of thyrotrophine secretion. Werner&Ingbar's The Thyroid. 9.ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005:159-165.
63. Singer PA. Treatment and diagnosis guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of care committee, American Thyroid Association. JAMA 1995; 273: 808.
64. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JP. Replacement dose, metabolism and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. N Eng J Med 1987; 316: 764-770.
65. Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. N Eng J Med 1994; 330: 1731-1738.
66. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. J Am Geriatr Soc 1996; 44: 50.
67. Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism. Endocrinol Metab Clin of North Am 1987; 16: 365-89.
68. Sawin CT, Geller A, Wolf PA. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med 1994; 331: 1249-52.
69. Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N. Management of atrial fibrillation in the post thyrotoxic state. Am J Med 1982; 72: 9003.
70. O'Brien T, Katz K, Hodge D. The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apoproteins AI, AII and E. Clin Endocrinol 1997; 46: 17.

71. Cooper DS, Ridgway EC. Clinical management of patients with hyperthyroidism. *Med Clin North Am* 1985; 69: 953-71.
72. Nightingale S, Vitek PJ, Hemsworth RL. The haematology of hyperthyroidism. *Q J Med* 1978; 47: 35.
73. Ridgway EC, Maloof F, Longcope C. Androgens and oestrogen dynamics in hyperthyroidism. *J Endocrinol* 1982; 95: 105.
74. Evered DC, Hayter CJ, Surveyor I. Primary polydipsia in thyrotoxicosis. *Metabolism* 1972; 21: 393.
75. Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy and bone. *Thyroid* 1994; 4: 39.
76. Zurcher RM, Horber FF, Grunig BE, Frey FJ. Effect of thyroid dysfunction on thigh muscle efficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 1082.
77. Dias Da, Silva MR, Cerutti JM, Arnaldi LA, Maciel RM. A mutation in the KCNE3 potassium channel gene is associated with susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodicparalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4881.
78. Kamel N, Uysal AR, Kologlu S, Erdoğan G, Senel M, Polat H. Sodium ipodate in the treatment of toxic diffuse goiter. Shortterm and long term effects on thyrotoxicosis. *Endocrinologie* 1988; 26: 99-105.
79. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet* 2003; 362: 459-468.
80. Greenspan FS. The thyroid gland. Greenspan FS, Gardner DG (Eds). *Basic and Clinical Endocrinology*, New York: McGraw-Hill, 2001: 201-72.
81. Rees Smith B, McLachlan SM ve Furmaniak J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocrine Review* 1988; 9: 106-121.
82. Martin A, Valentine M, Unger P, Yeung SW, Shultz LD ve Davies TF. Engraftment of human lymphocytes an thyroid tissue into Scid and Rag-2

deficient mice: absent progression of lymphocytic infiltration. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 716-723.

83. Weetman AP. The immunomodulatory effects of antithyroid drugs. *Thyroid* 1994; 4, 145-146.
84. Kraiem Z, Lahat N, Glaser B, Baron E, Sadeh O, Sheinfeld M. Thyrotrophin receptor-blocking antibodies: incidence, characterization and in vitro synthesis. *Clinical Endocrinology* 1987; 27; 409-421.
85. Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhop K, Struck J, Freitag D. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 90-97.
86. Tomer Y, Greenberg DA, Barbesino G, Concepcion E ve Davies TF. CTLA-4 and not CD28 is a susceptibility gene for thyroid autoantibody production. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86, 1687-1693.
87. Mclwer B. The Pathogenesis of Grave's Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 73-90.
88. Dupres L, Hermans J, van Sande J. Two autonomous nodules of a patient with multinodular goiter harbor different activating mutations of the thyrotropin receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 306.
89. Parma J, Dupres L, van Sande J. Diversity and prevalence of somatic mutations in the thyrotropin receptor and Gs-alpha genes as a cause of toxic multinodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2695.
90. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocrine Review*, 1993; 14:747-793.

91. Volpe R. Evidence that the immunosuppressive effects of antithyroid drug are mediated through actions on the thyroid cell, modulating thyrocyteimmunocyte signaling. *Thyroid* 1994; 4: 217-223.
92. Hallengren B, Forsgren A ve Melander A. Effects of antithyroid drugs on lymphocyte function into vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51, 298-301.
93. Hardisty CA, Fowles A ve Munro DS. The effects of radioiodine and thyroid drugs on serum long acting thyroid stimulator protector (LATS-P): a three year prospective study. *Clin Endocrinol* 1984; 20: 597-605.
94. Nicholas WC, Fischer RG, Stevenson RA, Bass JD. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. *South Med J* 1995; 88: 973-976.
95. Burch HB, Wartofsky L. Life threatening thyrotoxicosis: Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 263-278.
96. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, Ladenson PW, Daniels GH, Molitch ME ve digerleri. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. *Ann Intern Med* 1983; 98: 26-29.
97. Graham GD ve Burman KD. Radioiodine treatment for Graves' disease. An assessment of its potential risks. *Ann Intern Med* 1986; 105: 900-905.
98. Winsa B, Rastad J, Larsson E, Mandahl A. Total thyroidectomy in therapy-resistant Graves' disease. *Surgery*, 1994; 116: 1068-1074.
99. Delange F, de Benoist B, Pretell E ve Dunn JT. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? *Thyroid*, 1995; 11: 437-447
100. Reinwein D, Benker G, Konig MP, Pinchera A, Schatz A ve Schleusener A. The different types of hyperthyroidism in Europe. Results of a prospective survey of 924 patients. *J Endocrinol Invest*, 1988; 11: 193-200.

- 101.** Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med* 1991; 229: 415.
- 102.** Hegedus L, Bonnema SJ ve Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocrine Reviews*, 2003; 24: 102-132
- 103.** Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I ve digerleri. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg*, 2000; 24: 1335-1341.
- 104.** Reiners C ve Scheider P. Radioiodine therapy of thyroid autonomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 471-478.
- 105.** Lippi F, Ferrari C, Manetti L, Rago T, Santini F, Monzani F ve digerleri. Treatment of solitary autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: results of an Italian multicenter study: The Multicenter Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81: 3261-3264.
- 106.** Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Current Concepts: Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003; 348: 2646-55.
- 107.** Singer PA. Thyroiditis: Acute, subacute and chronic. *Med Clin North Am* 1991; 75: 61-77.
- 108.** Woolf PD, Thyroiditis. In: Falk AS, ed. *Thyroid disease* 2. edition. Philadelphia, New York, Lippincott-Raven Publisher. 1997; 393-410.
- 109.** Kelestimur F, Doğanay M, Sağlam A, Ünal A. Acute suppurative thyroiditis. Report of two cases. *Turkish Journal of Infection* 1992; 6: 223-5.

110. Golshan MM, McHenry CR, de Vente J, Kalajyian RC, Hsu RM,. Acute suppurative thyroiditis and necrosis of the thyroid gland: a rare endocrine manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *Surgery* 1997; 121: 593-596.
111. Danahey DG, Kelly DR, Forrest LA. HIV-related *Pneumocystis carinii* thyroiditis: a unique case and literature review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 114: 158-61.
112. Utiger RD. The thyroid: Physiology, thyrotoxicosis, hypothyroidism, and the painful thyroid. In: Felig F, Frohman LA, eds. *Endocrinology & Metabolism*. New York: McGraw Hill Companies 2001: 261-347.
113. Volpe R. The management of subacute (De Quervain's) thyroiditis. *Thyroid* 1993; 3: 253-55.
114. Kitchener MI, Chapman IM. Subacute thyroiditis: a review of 105 cases. *Clin Nuci Med* 1989; 14: 439-42.
115. Pearce EN, Martino E, Bogazzi F. The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 643-648.
116. Wolf PD. Transient painless thyroiditis with hyperthyroidism: a variant of lymphocytic thyroiditis? *Endocr Rev* 1980; 1: 411-420.
117. Lazarus JH, Ammari F, Oretti R, Parkes AB, Richards CJ & Harris B. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *Br J Gen Pract* 1997; 47: 305-308.
118. Roti E, deUberti E. Post-partum thyroiditis a clinical update. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 275-9.
119. Loh KC. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgrad Med J* 2000; 76: 133-40.

120. Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome, *Semin Vasc Med* 2005; 5: 34-38.
121. Sonmez A, Celebi G, Erdem G, Tapan S, Genc H, Tasci I, et al. Plasma apelin and ADMA Levels in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32: 179-183.
122. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-783.
123. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endo Metab* 2004; 89: 2548-2556.
124. Fukuhara A, Matsuda M, Nishinzawa M. Visfatin a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-430.
125. Francisca Lago, Carlos Dieguez, Juan Gómez-Reino and Oreste Gualillo, “Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation”, *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3, 716-724.
126. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem. Biophys. Res Commun* 1998; 251: 471-476.
127. Szokodi I, Tavi P, Földes G, Voutilainen-Myllylä S, Ilves M, Tokola H, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ. Res.* 2002; 91: 434–40.
128. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y. et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor, *J Neurochem* 2000; 74: 34–41.
129. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, Fujii R, Habata Y, Hinuma S, et al. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin, *J Biol Chem* 2000; 275: 21061–21067.

130. Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP, Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells, *Regul Pept* 2005; 126: 233-240.
131. Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S, Hosoya M, Fujii R, Hinuma S. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding, *Biochim Biophys Acta* 2001; 1538: 162-171.
132. Foldes G, Horkay F, Szokodi I, Vuolteenaho O, Ilves M, Lindstedt KA, Mayranpaa M, Sarman B, Seres L, Skoumal R, Lako-Futo Z, deChatel R, Ruskoaho H, Toth M. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 480– 485.
133. Jens Peter Goetze, Jens F. Rehfeld, Jorn Carlsen, Regitze Videbaek, Claus B. Andersen, Soeren Boesgaard, Lennart Friis-Hansen. Apelin: A new plasma marker of cardiopulmonary disease. *Regul Pept* 2006; 133: 134-138.
134. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K. et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism, *Regul Pept* 2001; 99: 87-92.
135. Y. Habata, R. Fujii, M. Hosoya, S. Fukusumi, Y. Kawamata and S. Hinuma et al, Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum, *Biochim Biophys Acta* 1999; 1452: 25-35.
136. Messari SE, Ituriozz X, Fassot C, De Mota N, Roesch D, Llorens-Cortes, C.. Functional dissociation of apelin receptor signaling and endocytosis: implications for the effects of apelin on arterial blood pressure. *J. Neurochem* 2004; 90: 1290-1301.
137. Garden RW, Moroz TP, Gleeson JM, Floyd PD, Li L, Rubakhin SS, et al, Formation of N-pyroglutamyl peptides from N-Glu and N-Gln precursors in *Aplysia* neurons, *J Neurochem* 1999; 72: 676-681.

138. C. Vickers, P. Hales, V. Kaushik, L. Dick, J. Gavin and J. Tang et al, Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase, *J Biol Chem* 2002; 277: 14838-14843.
139. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY, et al. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin, *J Neurochem* 2003; 84: 1162-1172.
140. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HH, Tsui LC, Kennedy JL. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11, *Gene* 1993; 136: 355-360.
141. Choe H, Farzan M, Konkel M, Martin K, Sun Y, Marcon L, et al. The orphan seven-transmembrane receptor apj supports the entry of primary T-cell-line-tropic and dualtropic human immunodeficiency virus type 1, *J Virol* 1998; 72: 6113-6118.
142. O'Carroll AM, Selby TL, Palkovits M, Lolait SJ, Distribution of mRNA encoding B78/apj, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand apelin in brain and peripheral tissues, *Biochim Biophys Acta* 2000; 1492: 72-80.
143. Matsumoto M, Hidaka K, Akiho H, Tada S, Okada M, Yamaguchi T, Low stringency hybridization study of the dopamine D4 receptor revealed D4-like mRNA distribution of the orphan seven-transmembrane receptor, APJ, in human brain, *Neurosci Lett* 1996; 219: 119-122.
144. Reaux A, Gallatz K, Palkovits M, Llorens-Cortes C, Distribution of apelin-synthesizing neurons in the adult rat brain, *Neuroscience* 2002; 113: 653-662.
145. Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, Davenport AP. [(125)I]- (Pyr(1)) Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan

receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man, *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1255-1260.

146. Cheng X, Cheng XS, Pang CC, Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ, receptor in conscious rats, *Eur J Pharmacol* 2003; 470: 171-175.
147. Cohen RA, Vanhoutte PM, Endothelium-dependent hyperpolarization. Beyond nitric oxide and cyclic GMP, *Circulation* 1995; 92: 3337-3349.
148. Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, Nishiwaki S, Iguchi T, Harada S, et al. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo, *J Biol Chem* 2004; 279: 26274–26279.
149. Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME, ACE2, a new regulator of the renin–angiotensin system, *Trends Endocrinol Metab* 2004; 4: 166–169.
150. Ashley EA. The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo, *Cardiovasc Res* 2005; 65: 73-82.
151. Sunter D, Hewson AK, Dickson SL. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat, *Neurosci Lett* 2003; 353: 1-4.
152. Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats, *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2002; 291: 1208-1212.
153. Wang G, Anini Y, Wei W, Qi X, AM OC, Mochizuki T. et al, Apelin, a new enteric peptide: localization in the gastrointestinal tract, ontogeny, and stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion, *Endocrinology* 2004; 145: 1342-1348.

154. Baranova AV [Adipokine genetics: unbalanced protein secretion by human adipose tissue as a cause of the metabolic syndrome] *Genetika* 2008; 44: 1338-1355.
155. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guign'e C. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-1771.
156. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Paakkonen M, Pirinen E, Alhava E, et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 2005; 130: 7-13.
157. Sörhede Winzell M, Magnusson C. Ahren B The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice, *Regul Pept* 2005; 131: 12-17.
158. Erdem G, Dogru T, Tasci I. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 289-92.
159. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006; 12: 112-119.
160. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice *Cell Metab* 2008; 8: 437-45.
161. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 544- 548.
162. Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes, *Regul Pept* 2005 132: 27-32.

163. Aubert J, Darimont C, Safonova I, Ailhaud G, Negrel R. Regulation by glucocorticoids of angiotensinogen gene expression and secretion in adipose cells, *Biochem J* 1997; 328: 701-706.
164. Asensio C, Muzzin P, Rohner-Jeanrenaud F. Role of glucocorticoids in the physiopathology of excessive fat deposition and insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 284: 45-52.
165. Lee CR, Watkins ML, Patterson JH, Gattis W, O'Connor MC, Gheorghade M, et al. Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure, *Am Heart J* 2003; 146: 9-18.
166. Puffer BA, Sharron M, Coughlan CM, Baribaud F, McManus CM, Lee B, et al. Expression and coreceptor function of APJ for primate immunodeficiency viruses, *Virology* 2000; 276: 435-444.
167. Cayabyab M, Hinuma S, Farzan M, Choe H, Fukusumi S, Kitada C, et al. Apelin, the natural ligand of the orphan seven-transmembrane receptor APJ, inhibits human immunodeficiency virus type 1 entry, *J Virol* 2000; 74: 11972-11976.
168. Zou MX, Liu HY, Haraguchi Y, Soda Y, Tatemoto K, Hoshino H. Apelin peptides block the entry of human immunodeficiency virus (HIV), *FEBS Lett* 2000; 473: 15-28.
169. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 329-339.
170. Garg A. Adipose tissue dysfunction in obesity and lipodystrophy. *Clin Cornerstone* 2006; 8: 7-13.
171. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 109-112.

172. Gueorguiev M, Goth ML, Korbonits M. Leptin and puberty: a review. *Pituitary* 2001; 4: 79-86.
173. Korbonits M. Leptin and the thyroid - a puzzle with missing pieces. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 569-72.
174. Ostlund RE, Yang JW, Klein S. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates, *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81: 3909-3913.
175. Seoane LM, Carro E, Tovar S, Casanueva FF, Dieguez C. Regulation of in vivo TSH secretion by leptin. *Regul Pept* 2000; 92: 25-29.
176. Da Veiga MA, Oliveira KJ, Curty FH, de Moura CC. Thyroid hormones modulate the endocrine and autocrine/paracrine actions of leptin on thyrotropin secretion. *J Endocrinol* 2004; 183: 243-247.
177. Menendez C, Baldelli R, Camina JP, Escudero B, Peino R, Dieguez C, et al. TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. *J Endocrinol* 2003; 176: 7-12.
178. Corbetta S, Englaro P, Giambona S, Persani L, Blum WF. Lack of effects of circulating thyroid hormone levels on serum leptin concentrations. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 659-63.
179. Valcavi R, Zini M, Peino R, Casanueva FF, Dieguez C. Influence of thyroid status on serum immunoreactive leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1632-1634.
180. Leonhardt U, Ritzel U, Schafer G, Becker W, Ramadori G. Serum leptin levels in hypo- and hyperthyroidism. *J Endocrinol* 1998; 157: 75-79.
181. Ran J, Hirano T, Fukui T. Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in rats: an implication for hypertension-related insulin resistance, *Metabolism* 2006; 55: 478-488.

182. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2714-2718.
183. Aragao CN, Souza LL, Cabanelas A, Oliveira KJ, Pazos-Moura CC. Effect of experimental hypo- and hyperthyroidism on serum adiponectin. *Metabolism* 2007; 56: 6-11.
184. Santini F, Marsili A, Mammoli C, Valeriano R, Scartabelli G, Pelosini C, et al. Serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with thyroid dysfunctions. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 5-7.
185. Yu HY, Yang Y, Zhang MX, Lu HL, Zhang JH, Wang HW, et al. Thyroid status influence on adiponectin, acylation stimulating protein and complement C3 in hyperthyroid and hypothyroid subjects. *Nutr Metab* 2006; 3: 13.
186. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells, *Vitam Horm* 2006; 74: 443-477.
187. Nogueiras R, Gualillo O, Caminos JE, Casanueva FF, Dieguez C. Regulation of resistin by gonadal, thyroid hormone, and nutritional status. *Obes Res* 2003; 11: 408-414.
188. Iglesias P, Alvarez FP, Codoceo R, Diez JJ. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 621-629.
189. Riis AL, Hansen TK, Moller N, Weeke J, Jorgensen JO. Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 853-857.
190. Antunes TT, Gagnon A, Chen B, Pacini F. Interleukin-6 release from human abdominal adipose cells is regulated by thyroid-stimulating

hormone: effect of adipocyte differentiation and anatomic depot. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: 1140-1144.

191. Klee GG, Hay ID. Biochemical thyroid function testing. *Mayo Clin proc* 1994; 69: 469-70.
192. Ohguni S, Notsu K ve Kato Y. Correlation of plasma free thyroxine levels with insulin sensitivity and metabolic clearance rate of insulin in patients with hyperthyroid graves' disease. *Internal Medicine* 1995; 34: 339-341.
193. Jap TS, Ho LT, Won JG. Insulin secretion and sensitivity in hyperthyroidism. *Hormone and Metabolic Research* 1989; 21: 261-266.
194. Jorns A, Tiedge M ve Lenzen S. Thyroxine induces pancreatic beta cell apoptosis. *Diabetologia*, 2002; 45: 851-855.
195. Komiya I, Yamada T, Sato A, Koizumi Y, Aoki T. Effects of antithyroid drug therapy on blood glucose, serum insulin and insulin binding to red blood cells in hyperthyroid patients on different ages. *Diabetes Care* 1985; 8: 161-168.
196. Fukuchi M, Shimabukuro M, Shimajiri Y, Oshiro Y, Higa M, Akamine H ve digerleri. Evidence for a deficient pancreatic beta-cell response in a rat model of hyperthyroidism. *Life Sciences* 2002; 71: 1059-1070.
197. Dariyerli N, Andicen G, Catakoglu AB, Hatemi H ve Burcak G. Hyperuricemia in hypothyroidism: is it associated with post-insulin infusion glycemic response? *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2003; 199: 59- 68.
198. Cettour-Rose P, Theander-Carillo C, Asensio C, Klein M, Visser TJ, Burger AG ve digerleri. Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilisation, a defect partially corrected by central leptin infusion. *Diabetologia* 2005; 48: 624-33.

199. Al Sayed A, Al Ali NA, Bo Abbas Y ve Alfadhli E. Subclinical Hypothyroidism Is Associated with Early Insulin Resistance in Kuwaiti Women. *Endocrine Journal* 2006; 53: 653-657
200. Stanicka S, Vandra K, Pelikanova T, Vlcek P, Hill M ve Zamrazil V. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy. *Clinical Chem Lab Med* 2005; 43: 715-720.
201. Kieffer TJ, Habener JF. The adipoinsular axis: effects of leptin on pancreatic beta-cells, *Am. J. Physiol. Endocrinol Metab* 2000; 278: 1-14.
202. Lithell H, Boberg J, Hellsing K, Ljunghall S, Lundqvist G, Vessby B, et al. Serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and tissue lipoprotein lipase activity in overt and subclinical hypothyroidism: The effects of substitution therapy. *Eur J Clin Invest* 1981; 11: 3-10.
203. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC ve Palumbo PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 860- 866.
204. Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hyperthyroidism: A reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 643-649.
205. Hoppichler F, Sandholzer C, Moncayo R, Utermann G ve Kraft HG. Thyroid hormone reduces lipoprotein a plasma levels. *Atherosclerosis* 1995; 115: 65-71.
206. O'Brien T, Katz K, Hodge D, Nguyen TT, Kottke BA. The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII and E. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 17-20.
207. Clarke KJ, Whitaker KW, Reyes TM. Diminished metabolic responses to centrally-administered apelin-13 in diet-induced obese rats fed a high-fat diet. *J Neuroendocrinol* 2009; 21: 83-89.

- 208.** Yaturu S, Prado S ve Grimes SR. Changes in adipocyte hormones leptin, resistin, and adiponectin in thyroid dysfunction. *J Cell Biochem* 2004; 93: 491-496.
- 209.** Saito T, Kawano T, Saito T, Ikoma A, Namai K, Tamemoto H, et al. Elevation of serum adiponectin levels in Basedow disease. *Metabolism* 2005; 54: 1461-466.

6. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Besni’de doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Gaziantep’ te tamamladım. 1998 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde yüksek öğrenimime başladım ve 2004 yılında bu fakülteden mezun oldum. 2006 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitime başladım. Halen aynı Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve bir çocuk babasıyım. Yabancı dilim İngilizce ‘dir.