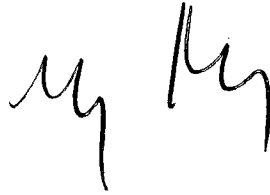


T. C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**DIABETES MELLİTUSDA
TİROİD HORMONLARI DÜZEYİ
VE
T₄ - T₃ HORMON DÖNÜŞÜMÜ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. İbrahim KELEŞ



İstanbul -1990

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Belgeleştirme Merkezi

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYEL ve METOD	18
BULGULAR	22
TABLolar	24
TARTIŞMA	36
SONUÇ	43
ÖZET	45
KAYNAKLAR	47

ÖNSÖZ

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında çalıştığım süre içerisinde eğitimime katkıda bulunan, başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Cem'i Demirođlu ve Prof. Dr. Nuran Akman olmak üzere tüm hocalarıma, özellikle tezimin hazırlanmasında yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm hocam Sayın Prof. Dr. Hüsvrev Hatemi'ye, laboratuvar çalışmalarında yardımcı olan Fikret Biyal Merkez Araştırma Laboratuvarı ve Endokrinoloji ve Nükleer Tıp Merkezi Laboratuvarının tüm elemanlarına, tezimin istatistik hesaplarının yapımında katkıları olan Koruyucu Hekimlik ve Halk Sağlığı Anabilim dalındaki Bioistatistik uzmanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus birçok sistemi ilgilendiren klinik bulguları ve komplikasyonları ile özellik gösteren, kronik, düşkünleştirici bir hastalıktır.

Yapılan çalışmalarda Diabetes Mellitus'ta tiroid hormon konsantrasyonlarında farklılıklar olduğu görülmüş ve diabetin tiroid fonksiyonlarında değişikliklere sebep olduğu kanısına varılmıştır.

Bu değişimler düşük T_3 , artmış reverse T_3 (rT_3), düşük, normal veya artmış T_4 ve genellikle normal TSH'dır. (1, 2, 8, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 53, 61)

Diabetteki bu değişiklikler iki nedene bağlanmıştır. Bunlardan biri periferde T_4 'den T_3 oluşumunun azalması (1, 31, 32, 33, 36, 51, 55, 59) diğeri de TSH salınımının hipotalamik seviyedeki bozukluğudur. (31, 37, 41, 42, 53)

Birçok araştırmacı Diabetes Mellitus yansıma, anoreksia nervosa, kötü beslenme, hepatit, siroz, renal hastalıklar, uzun süren ateş gibi tiroid dışı hastalıklarda da benzer şekilde tiroid parametrelerinde değişiklikler saptamıştır ve düşük T_3 sendromuna eğilim görmüşlerdir.

Bu hastalar tiroid parametrelerindeki bu değişikliklere rağmen ötiroid görünümde olup, ortaya çıkan T_3 değerindeki düşüklük, organizmanın adeptif bir mekanizması olarak, metabolizmanın düşük tutulması ve oksijen gereksiniminin azaltılmasına yönelik bir durum olarak değerlendirilmektedir. (38)

Diabette görülen tiroid hormon parametrelerindeki bu değişikliklerin hipergliseminin derecesi ile direkt paralellik göstermediği, ketoasidozis ve uzamış katabolik safhanın varlığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (67).

Ayrıca diabetin diyet ve insulinle iyi ayarlanmasının T_4 'ün periferde T_3 'e dönüşümünü ve tiroid parametrelerindeki bozukluğu düzelttiği gösterilmiştir. (52, 56, 62)

Diabette T_4 'ün periferde T_3 'e dönüşümünün T_4 -5¹ deiodinaz enzim (konversiyon enzimi) defektine bağlı olduğu tesbit edilmiştir. (22, 31, 36, 41, 64) Bu nedenle diabette T_4 ve T_3 düzeylerini restore etmek için uygulanan tiroid hormon terapisine son derece direnç olduğu görülmüştür. (63)

Biz bu çalışmamızda, diabette tiroid hormon parametrelerini (T_3 , T_4) bir-kez daha gözden geçirmek, diabetle tiroid glandı arasındaki ilişkiyi bir yana bi-

rakarak, diabetik hastalarda T_4 'ün T_3 e periferik konversiyonunun ne durumda olduğunu ve konversiyon enziminin inhibe olup olmadığını incelemeye çalıştık.

GENEL BİLGİLER

Tiroid bezi boynun ön tarafında tiroid yuvası denen yerde, trakeanın ön ve yan duvarlarına gevşek bağ dokusu aracılığı ile oldukça sıkı bir şekilde bağlı, ağırlığı 20-25 gm. kadar olan bir iç salgı bezidir.

Işık mikroskopu ile yapılan incelemelerde bezin foliküllerden oluştuğu görülmüştür. Foliküllerin içi kolloid denen proteinli bir madde ile doludur. Bu Foliküller arasında "C hücreleri" ya da parafoliküller hücreler denen ve bambaşka bir hormon üreten hücreler bulunmaktadır.

Tiroidin gramı başına 4-6 ml. kan gelmektedir.

Tiroidin folikül sisteminden Tiroksin (T_4 , Tetraiodotironin) ve Triiodotironin (T_3) denen amin yapısında iki hormon çıkar. Birincisinde dört, ikincisinde üç iyod atomu vardır.

Bir insanın günlük iyod gereksinimi 200 mic. gr. kadardır. Bu miktarın altındaki iyod alımlarında iyod eksikliği gelişebilir.

TIROID HORMON METABOLİZMASI

Tiroid hormon sentezi ve salınımı:

Tiroksin hormonu "tirozin" adlı aminoaside dört iyod atomu eklenmesiyle elde edilen bir hormondur. Genelde hormonların sentez ve salgılanmasında olduğu gibi, tiroid hormonlarının sentez ve salgılanmasının kontrolü de Feed-back mekanizması ile olmaktadır. Tiroid'in Feed-back mekanizmasında üç ana unsur sözkonusudur. a-) Hipotalamus, b-) Hipofiz, c-) Tiroid bezi. Bu merkezler Tirotropin releasing hormon (TRH), Tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve dolaşımdaki tiroid hormonlarını salgılayarak etkili olmaktadır.

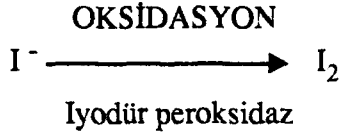
Tiroid bezinin foliküllerini dolduran kolloid içinde tiroid hücrelerinin salgıladığı "tiroglobulin" adlı protein bulunur. Bu molekülün bünyesinde, tirozin aminoasidine iyod ekleyen bir dizi reaksiyonlarla tiroksin meydana gelir.

Tiroid hormonlarının yapımı ve üretimi dört evrede incelenebilir;

Birinci evrede; su ve gıdalarla iyon (I^-) halinde alınan iyodun folikül hücreleri tarafından aktif olarak yaklanması (Iyod Uptake) folikül hücresi içinde ve

folikül lümeni içinde (kolloid) iyodun biriktirilmesi süreci vardır. İyodun tiroid folikül hücresi içerisine taşınması Aktif transportla (İyod pompası) olur ve bu enerji gerektiren bir olaydır, gerekli enerji fosfat bağlarından sağlanır.

İkinci evrede; iyodürün tiroid hücreleri tarafından salgılanan “İyodür peroksidaz” enzimi aracılığı ile iyod haline oksidasyonu sözkonusudur.



Burada iyod iyonları atom ve molekül haline geçerler. Ancak bu şekilde iyod, tiroglobulin molekülündeki tirozil köklerini iyodlayabilir.

Üçüncü evrede; İyodun organik hale gelmesi, yani tirozin molekülüne girmesi (İyodinasyon) ve iyodlu tirozinlerin eşleşmesi olayları vardır. (Coupling) İki molekül diiodotirozin birleşirse Tetraiodotirozin (T_4), bir diiodotirozin ile bir monoiodotirozin eşleşirse Triiodotironin (T_3) oluşur. Bu reaksiyonların oluşmasında peroksidaz dahil enzim sistemlerinin önemli rolü vardır.

Kolloid maddenin esası “tiroglobulin” adlı proteindir. Tirozin aminoasidi de bunun içindedir. Bu protein tiroid hücreleri tarafından yapıлып, folikülün iç boşluğuna salgılanır. Tiroksin sentezi ve yapılmış tiroksinin kolloid içinde saklanması tiroglobulin molekülünün görevidir.

Dördüncü evrede; T_4 ve T_3 hormonlarının tiroglobulin molekülünden ayrılarak serbestleşmesi sözkonusudur. (Tiroid hormonunun salınımı) Bu olay tiroid hücrelerinin folikül içine protein parçalayıcı, sindirici enzimler (proteolitik enzimler - peptidaz) salgılanması ile olur.

Açığa çıkan T_4 ve T_3 hormonları tiroid hücreleri tarafından pinositoz ile folikül lümeninden alınarak kana salgılanırlar. Bu arada hormon haline gelmemiş mono ve diiodotirozinler de açığa çıkabilir. Bunlardaki iyod tiroidde mevcut deiodinaz enzimleri ile alınarak yeniden hormon sentesinde kullanılır.

Tiroid hormon salgılanmasının kontrolü:

Tiroid hormon salgılanmasının kontrol altında tutulmasını sağlayan hipotalamus-adenohipofiz-tiroid bezi arasında spesifik bir feed-back mekanizması işlemektedir. Özellikle kandaki T_3 düzeyinin feed-back mekanizması ile TSH salınımını inhibisyonu önemli rol oynar. Tiroid hormonlarının etkisi ile meydana gelen ürünlerin, özellikle ısının, adenohipofiz ve hipotalamusu etkileyerek TSH ve Tiroksin çıkışını durdurduğu ve azalttığı görülür. Böylece metabolik sonuçların normal sınırların dışına çıkması önlenmiş olur. Bu feed-back meka-

nizması organizmada homeostazisi sağlayan bir dzenlemedir.

Tiroidde hormon yapımı ön hipofizden çıkan "tiroidi uyaran hormonun" (TSH veya Tirotropin) kontrolü altındadır. Ön hipofizden TSH çıkışı da hipotalamusun kontrolü altındadır. Hipotalamustan çıkan üç aminoasitten oluşmuş olan ve adına "tiroidi uyaran hormonu salgılatan hormon" veya kısaca TRH (Thyrotropin-releasing hormon veya faktör) denen bir hormon ön hipofizden TSH çıkışını uyarır. Tiroid'den çıkan T_4 ve T_3 hormonları ise ön hipofizden TSH çıkışını durdurmaktadır. (10, 11, 14, 15)

Tiroid hormonlarının taşınması:

Kanda Tiroksin (T_4) düzeyi 8-12 micgr/100 ml. kadardır. Triiodotironin (T_3) düzeyi ise 80-200 ngr/100 ml. dolayındadır. Tiroid hücreleri tarafından kolloidten emilip kana verilen tiroid hormonları büyük oranda T_4 şeklindedir. Tiroid hormonlarının çok büyük bir miktarı özellikle T_4 'ün hemen tamamı proteinlere bağlı olarak taşınırlar. Bu bağlanmada en etkin protein tiroksin bağlayan globulin (TBG, Tiroksin-binding globulin) dir. (%80). %20 oranında da Tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA) ve Albumine (TBA) bağlanma sözkonusudur. TBG plazma proteinleri içinde alfa 1 ve alfa 2 fraksiyonları içinde yer alır. (14)

Salvatore Benvenga ve arkadaşları tiroid hormonlarının TBG, TBTA, TBA yanısıra daha düşük afinite ile lipoproteinlerin lipid fraksiyonlarına ve özellikle apolipoproteinlere de bağlandığını göstermişlerdir. (3)

T_3 daha zayıf bağlandığı için T_3 'ün plazmadaki miktarı T_4 'e göre çok düşük olmakla birlikte, serbest olan oranı daha yüksektir. (Free T_3 %0,5, Free T_4 %0,05) Dokular proteine bağlı T_4 ve T_3 'ü kullanamadığından, bunlar bağlı oldukları proteinlerden ayrılarak metabolik bakımdan aktif olan serbest T_4 ve T_3 oluşur. Dokuları etkileyen hormon ise ancak bağlanmamış hormondur.

Troid hormonlarının metabolizması ve periferik etkisi:

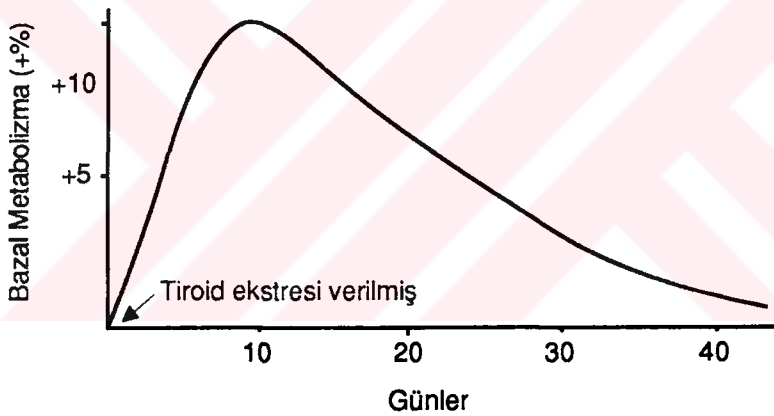
Tiroid hormonlarının etkisi, bu hormonların hücre içine girmesi ile başlar. Ancak bu arada hormonların yıkımı da başlamış olur. Tiroid hormonlarının yarılanma ömrü diğer birçok hormona göre çok uzundur. Ötiroid bir insanda tiroksinin yarı ömrü 6-8 gün, triiodotironinin yarı ömrü ise 1-2 gündür. Bir günde 100 mg. tiroksin yıkıma uğrar. Bunun %90'ı idrarla inorganik iyodür şeklinde atılır. %10'u ise Feçes ile değişmemiş hormon olarak çıkar. Tiroksinin organizmada etkisi yavaştır. Geç başlar ve uzun sürer. Tiroksinin etkilerinin görülmesi için geçen süre 3-5 gün, T_3 için ise bu süre 8-12 saattir.

Triiodotironin proteinlere daha zayıf bağlandığından T_4 'e göre daha kısa

zamanda ayrılarak hücelere girmesi, tiroid metabolizmasında daha önemli olduğunu gösterir. Bu nedenle tiroksin yerine triiodotironin kullanıldığı takdirde etki T_4 'e göre daha hızlı, daha şiddetli fakat daha kısa sürelidir. T_4 metabolizmasında ana metabolik yol T_4 'ün ard arda tri, di, monoiodotironinlere deiodinasyonudur. (41) Bu olay KC., böbrek ve diğer dokulardan geçer. Kenneth A. ve arkadaşları insan polimorfonükleer lökositlerinin (PMNL) T_4 'den T_3 ve rT_3 üretim yeteneğine sahip olduklarını da göstermişlerdir. (7)

İyodotironinlerin serumdaki total ve serbest konsantrasyonlarındaki değişiklikler deiodinasyon yolundaki değişiklikleri yansıtır. (4) Triiodotironin sulfat (T_3S) T_3 'ün metabolizmesinde anahtar ara üründür. Deiodinasyon ve sülfür veya glukuronik asitle konjugasyon iyodotironinlerin metabolizmasında iki ana yoldur. (17)

İnsana bir miktar tiroksin verildikten sonra bunun sebep olacağı bazal metabolizma artması birkaç hafta takip edilirse, tiroksin etkisinin geç başladığı ancak 1 hafta 10 gün sonra maksimum değerine çıktığı ve birkaç hafta sonra yavaş yavaş silindiği görülür. (Şekil. 1)



Şekil 1: Tiroksin etkisinin yavaş ve uzun süreli olduğunu gösteren bir eğri. Tiroksin etkisiyle bazal metabolizmadaki değişim. (Guyton'dan, M. Bilge) (15)

Başlarken latent devir en az 24 saattir. O halde etki en az 24 saat sonra görülecektir. Vücuda verilmiş tiroksinin yok olması da onbeş günlük bir yarılanma ile yavaş yavaş olmakta, etkinin uzun sürmesi bundan ileri gelmektedir. Michael J. ve arkadaşları T_4 metabozilmasının hipotiroidik farelerde yavaşlaştığı, tirotoksikotik farelerde ise arttığını göstermişler, hormon düzeyinde meydana gelen değişiklikleri hormon bağlama kapasitesine ya da dokuların yıkım gücüne bağlamışlardır. (5)

Tiroid hormonlarının periferik etkileri çok yaygındır. Tiroksin (T_4) ve Trii-

odotironin (T_3) olmak üzere biyolojik aktif iki tiroid hormonu vardır. Asıl etkili, aktif olan hormon T_3 dür. (1, 2, 10, 11, 14, 15) Tiroksinin başlıca etkisi dokularda oksijen tüketimini ve ısı teşekülünü arttırmaktır. Bunu hücrelerde mitokondrilerde de oksitativ enzimleri çoğaltmak sureti ile yapar. Bunun sonucu olarak bazal metabolizma yükselir. Metabolizması tiroksin etkisinden bağımsız olan beyin, retina, dalak, testisler ve akciğerler gibi dokularda vardır. (14, 15) Tiroid hormonlarının etkisi ile mental faaliyetler canlanır, birçok endokrin bezlerin çalışması uyarılır. Kemiklerdeki devamlı yapım ve yıkım olaylarının herikisini de kolaylaştırır . Bütün iç salgı bezlerinde metabolizmayı arttırırken salgılamalarını da kolaylaştırır. Bu şekilde parathormon salınımını da arttırarak Calsium metabolizmasını etkiler. Tiroksin MSS'de Sinapslarda iletiyi kolaylaştırır. Dokularda oksijen kullanımı ve karbondioksit üretimini arttırarak solunumu hızlandırır. Orta derecede tiroksin fazlalığı enzimleri arttırarak hem kalp, hem de iskelet kaslarına kuvvet kazandırır.

Kılcal damarları genişleterek o dokunun kan akımını arttırır. Kan basıncı hafifçe artar. Kalp üzerinde sempatik tonus artarak taşikardi gelişir. Barsak peristaltizmini arttırır. (14, 15)

Tiroid hormonlarının ancak serbest olan fraksiyonları hücre içine girebilmektedir. Triiodotironinin hücre içine girdiği ve nükleustaki reseptörüne bağlandığı gösterilmiştir. T_4 'ün hücre içine girip girmediği tartışmalıdır. Nükleustaki reseptörüne bağlanan T_3 bazı proteinlerin yapımı için gerekli olan haberci RNA sentezini uyarır. Bunun sonucu olarak ortaya çıkan maddeler arasında Büyüme Hormonu, malik enzimi alfa-gliserofosfat dehidrogenaz, mebrana bağlı Na/K-ATPaz sayılabilir. Bu enzimler aracılığı ile karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarını etkileyen tiroid hormonları büyüme ve gelişmenin sağlanmasında çok önemli bir rol oynar. Vücudun ve beynin gelişmesinde tiroid hormonlarının varlığı şarttır. Tiroid hormonlarının doğuştan yokluğu sonucu olarak ortaya çıkan Kretenizm vücut ve beynin gelişiminde tiroid bezinin ne kadar etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Lipid yapımının ve yıkımının da tiroid hormonları ile uyarıldığı gösterilmiştir.(2)

T_4 'ün periferde T_3 'e dönüşümü:

Günde ortalama 80-100 mikrogram T_4 tiroid bezinden kana verilir. Kanda dolaşan T_3 'ün %15'i tiroidden doğrudan salgılanır. %85'i ise T_4 'ün periferde T_3 'e dönüşmesi sonucu elde edilir. (Ekstratiroidal üretim) (1, 4, 10, 11, 12, 15)

100 nanomol T_4 'ün yaklaşık olarak 80 nanomolü tiroid dışında deiodinasyona uğrar. (Şekil.3) T_4 'ün T_3 'e tiroid dışında dönüşümü insanlarda gösterilmiş olup bu yerler başta Karaciğer olmak üzere böbrek ve kas dokusudur. (25) İn-

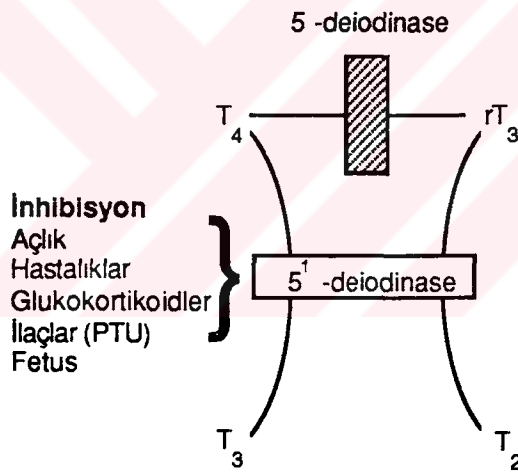
san epidermal keratinositlerinde (26) ve polimorfonükleer lökositler'de de (7) T_4 'den T_3 üretildiği gösterilmiştir.

Genellikle T_3 'ün aktif tiroid hormonu olduğu T_4 'ün ise bu aktif hormonun bir ön maddesi (prohormon) olarak görev yaptığı kabul edilmektedir. (2, 10, 11, 14)

T_4 periferde T_3 'e dönüşebileceği gibi biyolojik yönden inaktif olduğu varsayılan "reverse T_3 " (rT_3)'e de dönüşebilir. (Şekil: 3,4) rT_3 metabolik olaylara katılmaz.

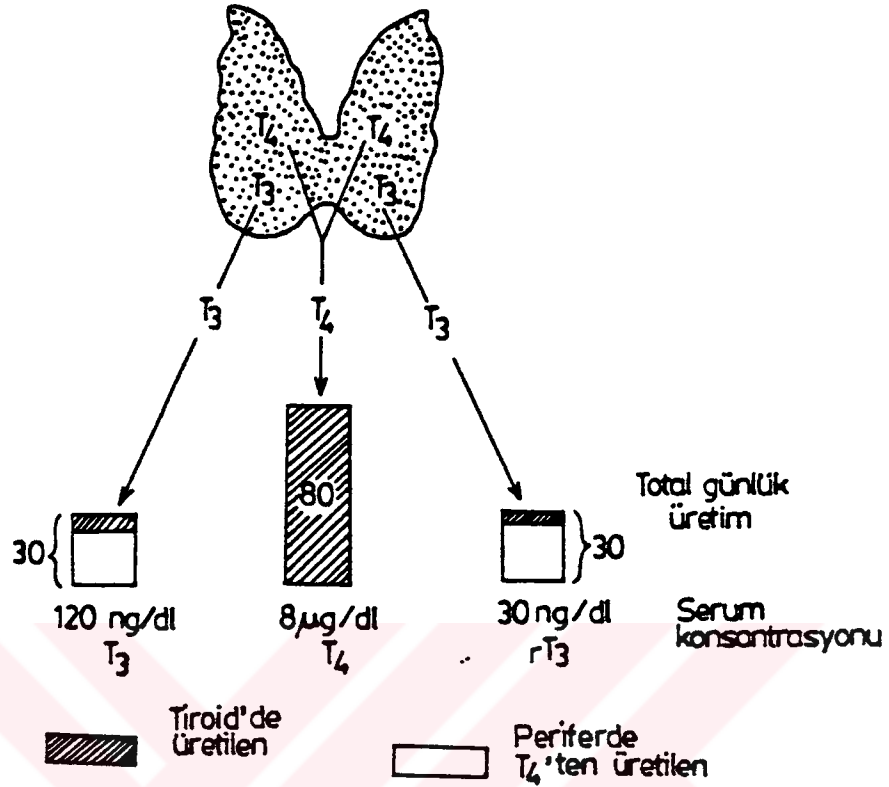
T_4 'ün yıkımı büyük oranda KC'de olur. T_4 dış halkasından bir iyod kaybederse aktif olan T_3 oluşur. İç halkasından bir iyod kaybederse inaktif olan reverse T_3 meydana gelir. Reverse T_3 oluşumu, organizmada metabolizmanın ayarlanmasında mevcut subaplardan biri gibi kabul edilebilir.

Tiroid dışı T_4 'ün T_3 'e çevrilmesi bir kofaktör olarak, mikrozomal bir enzim olan T_4 -5¹ deiodinaz enzimi tarafından, T_4 'ün rT_3 'e dönüşümü de T_4 -5 deiodinaz enzimi tarafından katalize edilir. (6) T_3 daha sonra 3, 3¹- T_2 ve 3,5- T_2 'ye parçalanır. (Şekil: 2, 3 ve 4)

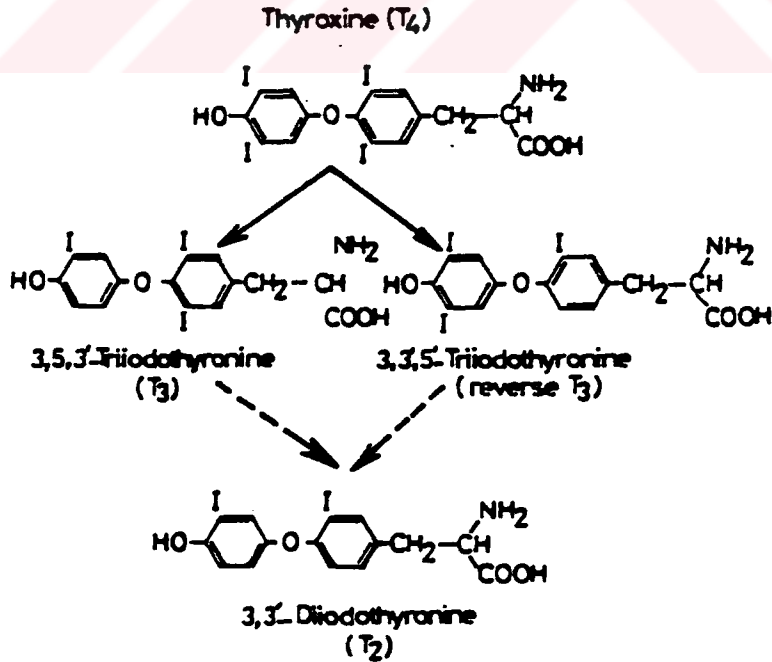


Şekil: 2 Thyroxin deiodinasyonu
(M. Schimmel'den) (1)

T_4 'ün yıkımındaki ana metabolik yol T_4 'ün ard arda tri, di, mono iodo tiroinlere deiodinasyondur. Bu nedenle de iodo tiroinlerin serumdaki total ve serbest konsantrasyonlarındaki değişiklikler deiodinasyon yolundaki değişiklikleri yansıtır. Serum total ve serbest T_3 konsantrasyonları düşük sınırlarda olduğunda büyük olasılıkla T_4 -5¹ deiodinasyondaki azalmayı düşündürür. T_3 -5¹ deiodinasyon aktivitesinde azalma olduğu zaman T_3 'ün 5¹-deiodinasyon ürünleri olan 3,5- T_2 normalin alt sınırındadır ve 3,5- T_2 / T_3 oranı azalmıştır. Serum



Şekil:3 Tiroid sekresyonu ve T_4 'ün periferde T_3 ve rT_3 'e dönüşmesi.
(M. Schimmel'den (1))



Şekil: 4 T_4 ve Metabolitlerinin deiodinasyonu.
(M. Schimmel'den (1))

total ve serbest rT_3 konsantrasyonlarında artışın varlığı T_4 'ün değişmemiş 5-deiodinasyonu ile birlikte rT_3 yıkımındaki azalmayı düşündürür. Serum total ve serbest iyodotironin konsantrasyonlarındaki değişiklikler kuvvetle muhtemel 5¹-deiodinasyon defektini de düşündürür.

Jensen ve arkadaşları da periferik dokulardaki 5¹-deiodinasyon aktivitesindeki azalma ya da, T_4 ve rT_3 'ün doku içine taşınmasındaki azalmayı düşündüren sonuçlar elde etmişlerdir. Bazı araştırmacılar da fare hepatositlerinde triiodotironinlerin hücre içine uptake'ini engelleyen bir mekanizmanın bulunduğunu ve bunun da serum T_4 , rT_3 ve 3¹,5¹- T_2 konsantrasyonlarını çeşitli derecede yükselttiğini saptamışlardır. Kesin olarak açıklanmamış olan generalize 5-deiodinaz kaybı sendromunun heredite ile alakası olduğu söylenememiştir.(4)

T_3 üretimindeki değişiklikler T_3 'ün deiodinasyonu yanısıra safra atılımındaki farklılıklara da bağlanmaktadır. (8) Hipotiroid, ötiroid, hipertroid farelerden alınan perfüze karaciğerlerde hepatik T_3 üretiminde önemli farklılıklar olduğu günümüz çalışmalarında ortaya çıkarılmıştır. T_3 üretimindeki bu farklılıklar tümüyle T_4 'ün T_3 'e fraksiyonel konversiyon hızındaki farklılıkların sonucudur ki bu da T_4 uygulamasının hepatik T_4 -5¹ deiodinaz aktivitesi üzerine stimulan etkisi olduğunu göstermektedir. KC. homogenatlarını, KC. dilimlerini ve KC. mikrozomlarını kullanarak yapılan çalışmalarda hem T_4 'ün hem de T_3 'ün T_4 -5¹ deiodinaz aktivitesi üzerinde stimulan etkisi olduğunu göstermektedir. Bazı araştırmacılar tarafından bu etki mikrozomal T_4 -5¹ deiodinaz aktivitesindeki değişikliklere bağlanırken, bazı araştırmacılar hem mikrozomal aktivitede hem de sitosolik kofaktör aktivitesinde değişiklikler bulmuşlardır. ancak mikrosomal T_4 -5¹ deiodinaz aktivitesindeki değişiklik kofaktör aktivitesindeki değişikliklerden daha önemli görülmektedir.

Aç bırakılan farelerde KC. homogenatları, dilimleri ve mikrozomları kullanılan çalışmalar, azalmış T_4 -5¹ deiodinaz aktivitesini göstermişlerdir. KC.ler perfüze edilirse T_3 üretimindeki azalma T_4 'ün T_3 'e konversiyonundaki azalmanın sonucu olmaktan daha çok azalmış T_4 uptake'inden dolayıdır. Uptake'deki değişiklikler T_4 'ün T_3 'e konversiyon hızındaki artış ile karşılaştırıldığında küçüktür ve sonuç olarak total T_3 üretiminde çok az etkisi vardır. (8)

Ötiroid kişilerde T_4 azlığında serum T_3 seviyelerini sağlayan bir periferik doku oto-regülasyonu mekanizmasının olduğu gösterilmiştir. Bu işlemin T_4 'ün T_3 'e dönüşümündeki bir artıştan mı yoksa T_3 klirensinin hızındaki bir değişimden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. (16)

Lineweaver-Burk ortak çalışmasının verdiği bilgilerin analizi; T_4 'ün T_3 'e dönüşümünde rT_3 'ün yarışmalı, propiltiourasil (PTU)nin ise yarışmasız inhibitör olduğunu göstermiştir. T_4 'ün T_3 'e monoiodinasyonu enzimatik bir olay

olup bu olayın tabiatı tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada ısı, ortam PH'sı ve substratın (T_4) konsantrasyonunun T_4 - T_3 dönüşümünü ayarlayıcı faktör olduğu gösterilmiştir. rT_3 'ün T_4 'ün T_3 'e konversiyonunda çok etkili bir inhibitör olduğu tesbit edilmiştir. (9)

Birçok drog'un T_4 'ün T_3 'e ekstratiroidal üretimini enzimatik aktiviteyi inhibe ederek azalttığı, bu arada Dexametazon'un da T_4 -5' deiodinaz aktivitesini azaltarak T_3 ve T_4 serum konsantrasyonlarını değiştirdiği gösterilmiştir. (27) (Şekil:2)

Akut ve Kronik stresler, açlık, yetersiz beslenme, steroid tedavisi, ağır ve düşkünleştirici hastalık hallerinde, metabolizmanın düşmesinin gerekli olduğu hallerde, T_4 'ün rT_3 'e dönüşmesi artar ve kanda T_3 'ün düşük, rT_3 'ün ise yüksek olduğu görülür. Diabetes Mellitus'da bu grup içerisine giren hastalıklardan olup, kanda düşük T_3 , düşük, normal veya artmış T_4 ve artmış rT_3 tesbit edilir.

DIABETES MELLİTUS'TA TIROİD FONKSİYONLARI VE HORMON İLİŞKİSİ

Akut ve kronik stresler, açlık, yetersiz beslenme, steroid tedavisi, ağır ve düşkünleştirici hastalıklarda olduğu gibi metabolizmanın düşmesinin gerekli olduğu durumlarda; başlıca etkileri dokularda oksijen tüketimini ve ısı teşekülünü arttırmak olan tiroid hormonlarının kan düzeylerinde değişiklikler olduğu görülür. Bu değişiklikler şu şekilde klasifiye edilmek istenmiştir;

- 1- Düşük T_3 sendromu
- 2- Düşük T_3 ve düşük T_4 sendromu
- 3- Yüksek T_4 sendromu
- 4- Değişik anormalliklerin beraberce bulunabildiği karışık bir form (32)

Diabetes Mellitus'ta bu hastalıklar grubuna giren kronik, düşkünleştirici bir hastalıktır. Yapılan araştırmalarda diabetik hastalarda kanda düşük T_3 , artmış rT_3 , normal, artmış veya düşük T_4 ve genellikle normal TSH düzeyleri bulunmuştur. (1, 2, 8, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 53, 61)

İyi kontrol edilememiş diabetik hastalarda hipergliseminin en az iki yerde tiroid fonksiyonlarını etkilediği görülür.

1- Periferik dokularda tiroksinin (T_4) 3, 5, 3'-triiodotironine (T_3) dönüşümünde yetersizlik. Hiperglisemi T_4 'den T_3 oluşumunu inhibe eder. (1, 31, 32, 33, 36, 51, 54, 55, 59)

2- TSH'nın salgılanmasının hipotalamik seviyedeki kontrolünün bozukluğudur. Artmış serum kontrol seviyelerine bağlı olarak hipofizin orta dereceli

bir süpresyonu da gösterilmiştir. (31, 37, 41, 42, 53)

T_4 periferde T_4-5^1 deiodinaz enzimi aracılığı ile T_3 'e ve T_4-5 deiodinaz enzimi aracılığı ile de rT_3 'e dönüşür. (Şekil: 2) rT_3 sağlıklı kişilerde metabolik bir yan yol ile düşük bir düzeydedir. Malnütrisyon, anoreksia nervosa, hepatit, renal hastalıklar, uzun süren ateş ve Diabetes Mellitus'ta T_4-5^1 deiodinaz enzimi etkinliği azaldığı için periferde T_4 'den T_3 oluşumu azalmakta ve rT_3 oluşumu ise artmaktadır. (1, 5, 6, 22, 31, 36, 41, 64)

Balsam ve arkadaşları (7) hayvan deneylerinde aç bıraktıkları hayvanlarda ve streptosotozin ile diabet yaptıkları hayvanların KC.lerinde T_4 'den T_3 oluşumunun yetersiz olduğunu göstermişlerdir.

KC. periferde T_4 'ün T_3 'e dönüşümü için en önemli yerdir. Yüksek T_4-5^1 deiodinaz aktivitesi nedeniyle, böbrek ve karaciğer tüm vücuttaki T_4 deiodinasyonu bakımından miktarca önemli rol oynarlar. (1, 24, 25, 36)

Hepatik sirozlu hastalarda serbest T_3 ve ortalama total serum T_3 değerlerinde azalma, serbest T_4 ve TSH'da yükselme, tesbit edilmiş, ortalama total serum T_4 'ü ise değişmemiş olarak bulunmuştur. İyileşmekte olan hepatik sirozlu hastalarda KC. fonksiyon testlerinin düzelmesi ile T_3 ve TSH değerlerinin de normale döndüğü görülmüştür. (10) Bu KC.in deiodinasyondaki önemini göstermektedir.

KC'de T_4 'ün T_3 'e dönüşümünün azalması T_4-5^1 deiodinaz enzim eksikliğine bağlanmaktadır. (1, 6, 31)

Serbet radikallerin de (superoxide dismutase, thiourea, tocopherol, catalase ve tert-butanol) KC.de T_4 'ün monodeiodinasyonuna etkidiği gösterilmiştir. (58)

Diabette T_4 düşüklüğü plazmadaki tiroid hormon bağlayıcı proteinlerin azalmasına da bağlanmak istenmiştir. (32, 37) İnsulin tedavisi ve hipergliseminin düzelmesinden sonra bulguların normale döndüğü gösterilmiştir. (31, 38, 52, 56, 62) Yapılan pek çok çalışmada diabetteki tiroksinin triiodotironine deiodinasyonundaki azalmanın, T_4-5^1 deiodinaz aktivitesindeki azalmaya bağlı olduğu öne sürülmüştür. Bununla beraber diabeti takip eden T_4 metabolizmasındaki değişiklikler için temel hücrel mekanizmalar henüz tam aydınlatılamamıştır. (36) Bunun için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serbest yağ asitlerinin serum konsantrasyonu ile ekstratiroidal dönüşümünün inhibisyonu arasında belirli bir korelasyon bulunduğu, tiroid dışı hastalığı bulunan şahısların serumlarında gösterilmiştir. Bazı yağ asitleri (araşidonik asit, Linolenik asit, linoleik asit, oleik asit) inhibisyon yetegindedir. Bunlar T_4-5^1 deiodinaz enzimini etkiler. Doku fosfolipazlarının aktivasyonu tiroid dışı hastalıklarda ekstratiroidal T_3 üretimini engeller. Bu yağ asitleri önce lo-

kal sonra dolaşıma geçerek genel etkilerini gösterirler. (55)

Aç bırakılan hayvanlara glikoz verilmesi, diabetiklere de insulin verilmesi halinde tiroid hormon bozukluğunun düzeldiği görülmüştür. (31, 38, 56, 64, 66)

Diabetes Mellitus'ta serum tiroid hormon değişimleri iki faktöre bağlanmaktadır. Bunlar ketoasidosis ve uzamış katabolik safhanın varlığıdır. Tiroid hormon parametreleri serum glikoz değerlerindeki değişimlerden etkilenmemektedir. Ancak azalmış glikoz metabolizması ile tiroid hormonlarının bozukluğunun derecesi paralellik göstermektedir. (67)

İyi regüle edilemeyen diabetik olgularda Glikozillenmiş Hemoglobin (HbA_{1c}) konsantrasyonları yüksek bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda HbA_{1c} ile T₃ arasında negatif, rT₃ arasında ise pozitif korelasyon bulunduğu gösterilmiştir. T₃, glikozun metabolik klirens hızı ile direkt orantılı, plazmadaki keton cisimleri ile ters orantılıdır. rT₃ ise doğru orantılıdır. Tedavi edilmeyen diabetiklerde T₃/rT₃ oranı düşük bulunmuştur. (67, 68, 69, 70) Radetti ve arkadaşları tiroid hormonları ile C-Peptid, diabet süresi ve günlük insulin ihtiyacı arasında korelasyon bulamamıştır. (67)

Diabetes Mellitus ve Sistemik hastalıklarda T₄'ün oldukça etkili T₃ yerine, daha az kalorijenik rT₃'e dönüşmesi vücudun hasta dokuları aşırı metabolik stimulasyondan korumak için kullandığı bir koruma reaksiyonu olarak düşünülmektedir.(38)

Ciddi tiroid dışı hastalıklarda tiroid hormon sekresyonunun kontrolündeki değişiklikler aşağıdaki gibi de özetlenmek istenmiştir. (32)

SEVİYE	TİROİD DIŞI HAST.'ın ETKİSİ	OLASI SEBEP
HİPOTALAMUS	TRH ↓	Somatostatin, diğer peptidler
HİPOFİZ	T ₃ ve T ₄ ile ilişkili olarak TSH ↓	Kortisol, dopamin, growthh. Opiat peptidler, kolesistokinin, diğer.
TİROİD	T ₄ ↓	Tirotropin etkisi ↓ Substrat ↓ (Glukoz, diğerleri) Kortisol
VÜCUD DOKULARI	(T ₄ → T ₃) ↓ T ₄ 'ün metabolik klirensi T ₃ etkisi ↓	Glutatione ↓, Karbonhidrat ↓ Nükleer reseptörler ↓ Post reseptör etkiler ↓ (Karbonhidrat ↓)

DİABET VE TİROİD HASTALIKLARININ OTO-İMMUNİTE İLE İLİŞKİSİ

Yapılan araştırmalarda; poliendokrin oto immün bozukluğu olan hastalarda tiroid hücreleri ve tiroglobuline, adrenal dokusuna, gastrik parietal hücrelere karşı oluşan otoantikörlerle birlikte dolaşan adacık hücresi antikörlerinin (ICA) sıklıkla saptandığı gösterilmiş, bunun üzerine Tip I diabet ile oto-immunite arasında ilişkiler aranmaya başlanmıştır.

Çeşitli otoimmün endokrinopatili hastalarda diabetin normal popülasyondan daha sık görülmesi, öte yandan diabetiklerde hatta birinci derecede akrabalarında pernisiyöz anemi, tirotoksikoz, Hashimoto tiroiditi, primer hipotiroidi gibi hastalıkların yüksek oranda saptanması, Tip I diabetle otoimmün endokrinopatilerin benzer immunolojik özellikler göstermesi ve benzer doku gruplarında (HLA-A, B₈, DW₃ haplotipi olanlarda) hastalık prevalanslarının yüksek olması, Tip I diabetin oto-immün endokrinopatiler grubu içine alınmasında önemli kriterler olmuştur.

İnsuline bağımlı ve bağımlı olmayan diabetikler ile tirotoksikoz, Hashimoto tiroiditi ve primer hipotiroidi gibi otoimmün tiroid hastalıklarının birlikte bulunma oranları oldukça yüksektir. Diabetik hastaların birinci derecedeki akrabalarında oto-immün tiroid hastalıklarının sıklıkla (%9) görüldüğü tesbit edilmiştir.

Irvin ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 50 yaşın altındaki Tip I ve Tip II diabetiklerde primer hipotiroidi ve tiroid fonksiyon bozukluğu varlığını araştırmışlar ve diabetiklerin %9,8'inde tiroid fonksiyon bozukluğu, %2,6 sında da klinik olarak orta derecede primer hipotiroidi saptadıklarını bildirmişlerdir. 50 yaşın üstündeki diabetiklerde ise TSH yüksekliği ile karakterize tiroid fonksiyon bozuklukları %22, TSH yüksekliği, T₄ düşüklüğü ile karakterize primer hipotiroidi ise %6,6 oranında saptanmıştır. Başka bir bulgu da oto-immün tiroid hastalıklarının görülme oranının diabet süresiyle ilişkili olmayışıdır. Yapılan bir çalışmada aynı yaştaki Tip I diabetik olgularda oto-immün tiroid hastalıklarının Tip II diabetik olgulardan daha sık oranda görüldüğü bildirilmiştir. Kehr ve arkadaşları Tip I diabetes Mellituslu hastalarda ICA'yı %38,5 ve TMA (tiroid mikrozomal antikörünü) %15,4 oranında pozitif bulmuşlardır. TMA pozitif bulunan hastaların %45'inde ise ICA'yı pozitif bulmuşlardır.

Tiroid hastalığı ve anemisi olmayan diabetiklerin büyük bir çoğunluğunda tiroid ve gastrik otoantikörler saptanmıştır. 1032 diabetik ve 871 sağlıklı kontrol grubunda yapılan bir çalışmada indirekt immunofloresan tekniği ile anlam-

lı ölçüde gastrik parietal hücre sitoplasmik antikoru tesbit edilebilmiş buna karşın Tip II diabette saptanamamıştır.

Tip I diabette artmış tiroid sitoplasmik antikorlarının varlığı ve TSH yüksekliği ile giden tiroid fonksiyon bozukluğu arasında, yine gastrik parietal hücre sitoplasmik antikoru ile atrofik gastrit arasında bağlantı bulunmuştur. (13, 20, 21, 22, 67)

DIABET GÖSTERGELERİ

Diabet teşhisi önemli olmakla birlikte her zaman kolay olmamaktadır. Bir kimsenin diabetik olduğunu kan şekerinin yükselmesi olmadan söylemek mümkün değildir. Ayrıca bir kimsenin diabetik olacağına da metabolik bozukluğun başlamasından evvel söylemek mümkün değildir. Hernekadar kas kapillerlerinin bazal membranında, metabolik bozukluktan önce kalınlaşma olduğu ve bunun bir tür diabet göstergesi olarak kullanılabileceği ileri sürülmüş ise de iddia herkes tarafından kabul edilmemiştir. Son zamanlarda Tip I diabeti bulunan bir kimsenin akrabalarından, kendisi ile aynı HLA taşıyanların (özellikle HLA-DR₃ ve HLA-DR₄) daha çok diabet riski içinde buldukları, bunlardan kanlarında adacık hücre antikoru (ICA) bulunanlarda bu riskin daha da yüksek olduğu ileri sürülmektedir.

Tip I diabette tanıda önemli bir güçlük yoktur. Hastalık genellikle ani ve gürültülü bir şekilde başlar, kan şekeri yükselir, poliüri ve polidipsi ortaya çıkar. Hatta bazen keto-asidoz tablosu gelişir ve diabet tanısı konur. Buna karşılık erişkin tip diabette durum böyle değildir. Tamı konuncaya kadar uzun yıllar geçebilir. Zira kan şekeri zaman zaman yükselir, glikozüri hafif derecede olur ve idrara şeker geçmeyebilir. Bunun sonucu poliüri ve polidipsi ortaya çıkmaz. Bulgular belirgin olarak bulunmayınca hastalık farkedilmez. ancak araya enfeksiyon gibi "stres" faktörlerinin, kortizol gibi ilaçların girmesi ile hipergliseminin daha belirgin olması veya başka nedenlerle yapılan kan şekeri tayini ile erken tanı konabilir. Ayrıca diabete bağlı komplikasyonlar, örneğin polinöropati, mononöropati, otonom sinir sistemi tutulmasına bağlı belirtilerin varlığı ile veya periferik damar hastalığı ve myokard enfarktüsü sonrası tanı konmaktadır.

Diabet göstergesi olarak şu yöntemler kullanılabilmektedir;

- 1- Açlık kan şekeri tayini
- 2- Oral Glukoz Tolerans testi (OGTT)
- 3- IV. Glukoz Tolerans testi
- 4- Kortizon Glukoz tolerans testi

5- Glikozüri tayini

6- Staub-Traugott testi ve Exton-Rose testi (Bunlardan başka diabet tanısından çok araştırma amacıyla kullanılan testler de vardır.)

7- HbA_{1c} tayini

8- Fruktozamin tayini

9- T₄-T₃ dönüşümünün baskıda oluşunun ve kanda T₄ ve T₃ düşüklüğünün gösterilmesi (13, 14, 32, 50, 68, 69)

Kan şekeri normal insanlarda açlıkta sabit tutulur. Normalde Açlık kan şekeri düzeyi ven kanında ve gerçek glikoz tayin metodlarıyla (Somogy metodu, glikoz oksidaz metodu) %60-70 mg.dır. Bütün indirgeyici maddeleri ölçen metodlarla (Hagedorn-Jensen ve Folin-Wu metodları) %80-110 mg.dır. Açlık kan şekeri birkaç defa %120 mg. üzerinde bulunursa diabet tamısı konur. Ölçüm plazmada yapılmış ise bu değer %140 mg.dır Açlık kan şekeri tayini ile ancak manifest diabet teşhisi konulabilmekte, latent diabet teşhisinde bu metod yetersiz kalmaktadır.

Ailesinde diabet olanlarda, iri çocuk doğuranlarda pre ve post-natal çocuk ölümü hikayesi bulunanlarda, lipid yüksekliği, erken aterosklerozu olanlar ile myokard infarktüsü geçirenlerde, retinopati, nöropati olanlarda, reaktif hipoglisemi tesbit edilenlerde OGTT uygulanmaktadır. Test sonuçlarından açlık, en yüksek ve 2ci saat glikoz değerlerine bakarak o kimsenin normal glikoza toleransı bozulmuş veya diabetik olduğuna karar verilir. Hagedorn-Jensen metodu ile 1 ci saat değeri %180 mg. altında olmalıdır. 2 ci saat değeri %140 mg. altında olmalıdır. 3 cü saat kan şekeri açlık değerine dönmelidir. Bu testte kan şekeri tayini yanı sıra idrarda da şeker aranır. Test sırasında normal halde idrara şeker çıkmaz.

Pratikte Glikoz yükleme ağız yolu ile yapılır. Ancak glikoza toleransın durumunu veya organizmanın glikoz kulanma kapasitesini anlamak için daha çok araştırma maksadıyla glikozu damar içine vererek İntravenöz Glikoz Tolerans Testi (IVGTT) yapılabilir.

Diabet göstergelerinden biri de Glikozüridir. Glikozüri testleri genel diabet taramalarında, şüphelilerin kabaca tesbitinde diabetik hastaların kontrollerini kendi başlarına yapmalarında önemli derecede yardımcı olur. Diabet tamısı için idrarda glukoz bulunması yeterli değildir. Kan şekeri önemli derecede yükselmeden böbrek glikoz eşliğinin düşmesine bağlı glikozüri (Renal glikozüri) unutulmamalıdır.

Teşhisten çok araştırma amacıyla kullanılan bir test de Kortizon-glikoz tolerans testi'dir. Kortizonun karbonhidratlara karşı toleransı azalttığı bilinmektedir. Bu etkiden yararlanılarak, kortizon verilerek yapılan OGTT ile

kalan bir diabetik durumun daha kolay ortaya çıkması sağlanır.

Staub-Travagott testi (Glikoz ile çift yükleme testi), Extog-Rose testi gibi daha birçok pratikte kullanılmayıp daha çok özel araştırmalara elverişli olan testler de vardır.

Glikoz ile birleşmiş hemoglobin düzeylerinin belirlenmesi Diabet tanısına yardımcı olmakla birlikte diabetin kontrolü ve klinik izleniminde daha çok yararlı olmaktadır. HbA'nın B zincirindeki aminoasidin N terminaline ketoamin bağı ile bağlanması ile non enzimatik olarak HbA_{1c} oluşur. İn Vitro deneylerde 37°C de hiperglisemik ortamda birkaç saat içinde glikozun hemoglobine bağlanarak HbA_{1c}'nin oluştuğu gösterilmiştir. Bu reaksiyon eritrositlerin yaşam süreleri içinde yavaş yavaş ve irrevesibl olarak oluşur. Glikolize hemoglobinin eritrositler parçalanmadıkça ortamdan uzaklaşmamaktadır. Bu şekilde, geç kaybolması, ani kan şekeri değişmelerinden etkilenmemesi diabetin uzun süreli takibinde günlük glisemi düzeylerinden daha güvenilir bilgi vermektedir. HbA_{1c} eritrosit ömrünün 120 gün kadar olması nedeniyle kan şeker ayarının son 3 ay içinde ne durumda olduğunu gösteren iyi bir parametredir.

Fruktozaminde diabet ayarı göstergelerinden olup, HbA_{1c} düzeyinden daha çabuk bilgi verebilmektedir. Fruktozaminler 1-3 haftada metabolize olmaktadır, bu nedenle diabet ayarının özellikle son 1-3 hafta içerisinde ne durumda olduğunu göstermekte yararlıdır.(13, 50, 57, 68, 69)

Kronik, ağır seyreden çeşitli hastalıklar gibi Diabetes Mellitusta da tiroid fonksiyonları bozulmakta olup T₄'ün T₃'e konversiyonu bozulmakta ve düşük T₃ ve T₄ düzeylerine rastlanmaktadır. İşte T₄'ün T₃'e dönüşümünün gerek hipotalamik seviyede, gerekse periferik baskılanmasının gösterilmesi diabetin kontrol durumunu ve prognozu hakkında bize oldukça yararlı bilgiler vermektedir. T₃ düzeyinin diabetiklerde düşük olması, diabet ayarının kötü olduğunu göstermekte olup, ayrıca T₄ düzeyinin kanda düşüklüğü de kötü prognozu göstermektedir. (32)

MATERYEL VE METOD

Çalışmamızın materyelini, 1988-1989 yılları içerisinde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalı, Endokrinoloji ve Genel Dahiliye servisine yatırılarak tedavi gören Diabetes Mellituslu 25 hasta ve kontrol grupunu da herhangi bir hastalığı olmayan 12 sağlıklı kişi oluşturmaktadır. (Tablo:1 ve 4)

Araştırmaya alınan 25 olgu tip seçimi yapılmadan alınan Diabetik hastalardı. Bunların 14'ü kadın (%56) 11'i erkekti (%44) Yaşları 22 yaş ile 68 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması $50,2 \pm 13,7$ idir. (Tablo:1)

Kontrol grubu ise 7'si kadın 5'i erkek 12 kişiden oluşmaktaydı. Yaşları 22 yaş ile 39 yaş arasında olup yaş ortalaması $28,9 \pm 6,8$ idi. (Tablo: 4)

Hastaların ortalama kan şeker düzeyleri %126 mg ile %372 mg. arasında değişmekteydi. Tüm olguların Ortalama Kan Şeker düzeyi 230 ± 64 mg. olarak bulundu. (Somogy-Nelson metodu) Kontrol grupundakiler tamamen sağlıklı kişiler olduğundan, diabet anamnezleri, klinik olarak diabet belirti ve bulguları olmadığından kan şekerlerine bakılmayarak normal olarak kabul edildi.

Hastaların 7'si (%28) Tip I, 18'i (%72) Tip II diabetikti. (Tablo:1)

5 yılı aşmış hastaları eski diabetik kabul etmek üzere çalışma grubunun 7'si (%28) yeni diabetik olgu; 18'i (%72) de eski diabetik olgulardı. (Tablo:1)

Olguların %40'ı (10/25) sadece insulin kullanmış, %44'ü (11/25) sadece OAD kullanmış, %16'sı (4/25) bir süre OAD daha sonra İnsulin kullanmıştı. Bu olguların 15'i başlangıçta OAD kullanmış, 10'u hep insulin kullanmış, OAD kullananların biri daha sonra insulin kullanmaya başlamış ve halen olguların %20'si (5/25) OAD, %80'i (20/25) insulin kullanmaktaydı. (Tablo: 7)

Tüm diabetik olguların HbA_{1c} düzeyleri %6,3 ile %31,6 arasında değişmekteydi. Ortalama HbA_{1c} düzeyi $14,8 \pm 6,01$ olup tüm olguların HbA_{1c} düzeyleri normalin üzerindeydi. (Tablo: 2)

Çalışmaya alınan olguların %72'sinde (18/25) retinopati, %32'sinde (8/25) nefropati, %32'sinde (8/25) keto-asidoz, %40'ında (10/25) enfeksiyon hali, %60'ında (15/25) koroner yetersizlik bulguları vardı. (Tablo: 8)

Gerek çalışma grupundaki olgularda, gerekse kontrol grupundakilerde daha önceye ait geçirilmiş kronik enfeksiyon, uzun süren ateş, KC. hastalığı, böbrek hastalığı ve tiroid hastalığı hikayesi yoktu.

Tüm hastalar ve kontrol grubu klinik olarak ötiroid görünümde idiler.

Çalışma grubundaki hastalar şu şekilde incelendi; Sabah aç karnına, inisiyal T_3 ve T_4 düzeyine bakılmak üzere venöz kan alındı, kan alınımı müteakiben 1 tablet Levotiron (100 micgr. L-Thyroxin) verildi. 24 saat sonra yine aç karına T_3 ve T_4 bakılmak üzere tekrar venöz kan alındı.

Aynı işlem kontrol grubuna da uygulandı.

Çalışma grubunun, inisiyal T_3 ve T_4 düzeylerinin ölçümünden önceki, son 1-3 ay içerisinde tesbit edilen tüm kan şeker düzeylerinin ortalaması alınarak, Ortalama Kan Şeker düzeyleri tesbit edildi.

HbA_{c1} tayinleri kolorimetrik yöntemi ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalı Fikret Biyal Merkez Araştırma laboratuvarında ölçüldü.

T_3 ve T_4 tayinleri radyoimmunoassay yöntemi ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Nükleer Tıp Merkezi laboratuvarında yapıldı.

T_3 ÖLÇÜM METODU

Coat-A-Count TOTAL T_3 Cut. No: TKT 31 Kiti ile çalışılmıştır.

İçindeki I^{125} işaretli T_3 'ün hasta serumundaki T_3 ile sabit bir zaman aralığında spesifik T_3 antikoru üzerindeki yerler için yarıştığı bir solid faz radyoimmünoasseydir. Bu reaksiyon taşıyıcı proteinlerden bağlı T_3 'ün serbestleştirme ye yarayan bloke edici ajanlar varlığında oluşur. Böylece Total T_3 ölçülür. Zira hasta serumundaki hem serbest, hem de proteine bağlı T_3 'ün radyoizotop işaretli T_3 ile antikor uçları için yarışması mümkündür. Antikoronun bir polypropylen tüpün duvarına immobilize olması, üstteki kısmın boşaltılması radyoizotop işaretli T_3 'ün antikor bağlayan fraksiyonunun izole edilmesi ve yarışmanın sonlandırılması için yeterlidir. Tüpün bir gama sayıcında sayılmasından sonra hasta serumunda mevcut T_3 miktarı kalibrasyon eğrisi vasıtası ile elde edilir.

Kit 20 ile 600 ng/dl (0,31-9,22 n.mol/l) arasında değişen T_3 değerleri içeren standartlar ihtiva eder. Hasta serumunda olabilecek diğer komponentlere karşı düşük çarpaz reaksiyonla birlikte antiserum T_3 için yüksek oranda spesifiktir. Protein, bilirubin, lipemi, hemolizin önemli bir etkisi yoktur. Bu yöntem ile 10 ng/dl.ye kadar düşük değerler ölçülebilir. Bu metod ile normal değer, $T_3 = 85 - 175$ ng/dl. dir.

T₄ ÖLÇÜM METODU

Coat-A-Count TOTAL T₄ Cat. No: TKT 41 kiti ile çalışılmıştır.

Esası standart insan serumları ve antikor kaplı tüplere dayanan bir radyoimmünoassey solid fazıdır. I¹²⁵ ile işaretli T₄, hasta örneğindeki T₄ ile antikor üzerindeki yerler için belli bir zamanda yarışmaya girer. Bu reaksiyon tiroid hormonu bağlayıcı proteinleri bloke eden ajanların varlığında oluşur. Tüpler dikkatle doldurulup bir gama sayıcısında sayıldıktan sonra hasta örneğindeki T₄ miktarı kalibrasyon eğrisinden elde edilir.

Kit 1'den 24 Mcg/dl. ye kadar sıvalı T₄ değerleri içeren serum standartları ile hazırlanmıştır. Çok düşük oranda kros reaksiyon görülebilir, protein, yağ, bilirubin ve hemolizin, klinik anlamlı etkisi gösterilememiştir.

Bu metod için normal değer T₄=4,5-12,5 mcg/dl arasındadır.

HbA_{1c} TAYİNİ

Çalışmamızda HbA_{1c} miktar belirtiminde hazır "Biotrol" kitleri kullandık. Kitler kolorimetrik yöntemle dayanmaktadır.

Prencip: Glikolize hemoglobinin stabil şekli fosforik asitli ortamda ısıtıldığında 5-hidroksimetil furfural (5-HMF) açığa çıkar, açığa çıkan 5-hidroksimetil furfural'de tiobartirik asitle renkli kompleks oluşturur, oluşan renk nümünün ihtiva ettiği HbA_{1c} ile orantılıdır. Değerlendirmeler 443 nanometrede okunan absorpsiyon ile yapılmaktadır.

Çözeltiler: 1-Ortofosforik asit: 15 mol/L

2- Trikolor asetik asit: 2,5 mol/L

3- 2- tiobarbitürik asit: 60 mmol/L

4- 5- hidroksimetil furfural standardı: 0,050 mmol/L

çözeltiler 2-8° C'de muhafaza edilir.

İşlem:

1- Hemolizat hazırlanması: 1 ml.sine 1 damla %5'lik EDTA ilavesi ile alınan kan nümüneleri santrifüjlenir, ayrılan eritrositlerden 1 ml. alınıp üzerine 4 ml su ilave edilir ve eritrositler tam parçalanıncaya kadar beklenir. (Oluşan hemolizat 2-8° C de 7 gün stabildir.)

2- HbA_{1c} miktarı belirtimi: 3 deney tüpü alınır kör, standart, test diye isimlendirilir. Köre 1,5 ml. su, standarda 1,5 ml standart, teste 1,5 ml hemolizat konur ve her birine 0,25 ml. ortofosforik asit çözeltisinden ilave edilir. Kapatılan deney tüpleri tam 30 dakika kaynar su banyosunda inkübe edilir ve akarsu altında soğutulur. takiben herbirine 0,5 ml. triklorasetik asit çözeltisinden ilave

edilir, dikkatle karıştırılır. Daha sonra 5 dakika 3500 devirde santrifüjlenir, yeni deney tüpleri hazırlanır, yine kör, standart test diye isimlendirilir. Eski tüplerin aynı isimli olanlarından yeni kör, standart, test tüpüne 1'er ml. berrak kısım aktarılır, üzerlerine 0,5'er ml. tiobarbitürik asit çözeltisinden ilave edilir, karıştırılır. 40 dakika 30°'de inkübe edilir. 443 nanometrede köre karşı, standart ve testin optik dansitesi okunur. Karışımın koefisyent absorpsiyonu ısıya duyarlı olduğundan okumalar hemen yapılır. (Zorunlu hallerde 37°C de termostat ile kontrol edilmek koşulu ile oluşan renk 30 dakika dayanır.)

Sonuçlar:

$$\% \text{ Hb A}_{1c} = \frac{\text{O.D Numune}}{\text{O.D std.}} \times \frac{\text{(1) (2) (3)} \quad 0.05 \times 100 \times 2.8}{\text{HbT}}$$

$$\% \text{ Hb A}_{1c} = \frac{\text{O.D Numune}}{\text{O.D std.}} \times \frac{\text{(4)} \quad 14}{\text{HbT}}$$

- (1) Standart değeri
- (2) Sonuçların yüzde ifadesi
- (3) Makrokolon kromatografisi referansı ile elde edilmiş regresyon eğrisi eğimi.

(4) Total hemoglobin.

Normal Değerler:

Glikozile Hemoglobin yüzdesi total hemoglobin yüzdesinin 7.2 sinden küçüktür. Sağlıklı popülasyonda genellikle %4-6,5 arasında değerler bulunur.

BULGULAR

Kontrol grupumuzu oluşturan 12 normal erişkin kişinin açlık inisiyal ortalama T_3 değeri $182,75 \pm 37,03$ nq/dl. T_4 değeri de $9,72 \pm 1,16$ mcq/dl. olarak bulunmuştur.

100 mcg. L.Thyroxin (1tb.Levotiron) verildikten 24 saat sonraki ortalama T_3 değeri $180,6 \pm 23,2$ nq/dl., T_4 değeri de $10,07 \pm 3,38$ mcq/dl. olarak tesbit edilmiştir. (Tablo: 4)

Ortalama açlık inisiyal T_3 ve T_4 değerleri ile L.Thyroxin verildikten 24 saat sonraki T_3 ve T_4 ortalama değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir değişme olmadığı görülmüştür. (T_3 : $t=0,138$ $P>0,05$, T_4 : $t=0,34$ $P>0,05$ Sd: 22 $\alpha=0,05$ (Tablo: 9)

Tüm diabetik olguların (25 olgu) açlık inisiyal ortalama T_3 değeri $98,24 \pm 34,7$ nq/dl., T_4 değeri de $7,98 \pm 2,17$ mcg/dl. olarak bulunmuştur.

100 mcg. L-Thyroxin (1tb. Levotiron) verildikten 24 saat sonraki ortalama T_3 değeri $106,4 \pm 40,96$ ng/dl. T_4 değeri $8,6 \pm 2,2$ mcg/dl. olarak tesbit edilmiştir. (Tablo 3)

Bu olguların ortalama açlık inisiyal T_3 ve T_4 değerleri ile L-Thyroxin verildikten 24 saat sonraki T_3 ve T_4 ortalama değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir değişme olmadığı görülmüştür. (T_3 : $t=1,56$ $p>0,05$, T_4 : $t=1,85$ $p>0,05$ Sd=48 $\alpha=0,05$) (Tablo:10)

Tüm diabetik olgularla, kontrol grubunun inisiyal ortalama T_3 ve T_4 değerleri karşılaştırıldığında; anlamlı fark görüldü. Diabetik olgularda T_3 ve T_4 değerleri, kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.

(T_3 : $t=6.63$ $p<0,05$, T_4 : $t=3,17$ $p<0,05$ Sd=35 $\alpha=0,05$) (Tablo=11)

Yine tüm diabetik olgularla, kontrol grubunun L-Thyroxin verildikten 24 saat sonraki ortalama T_3 ve T_4 değerleri karşılaştırıldığında; T_3 değerinde anlamlı bir fark vardı. T_4 değerinde ise anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. Diabetik olgularda L-Thyroxin sonrası da T_3 değerleri kontrol grubuna göre düşüktü, T_4 değerinde ise anlamlı bir düşme yoktu. (T_3 : $t=7,012$ $P<0,05$ T_4 : $t=1:373$ $P>0,05$ Sd=35 $\alpha=0,05$) (Tablo: 11)

Olguları Tip ayırımına tabi tutarak (Tip I, Tip II) incelediğimizde:

Tip I diabetik olguların (7 olgu) açlık inisiyal ortalama T_3 değeri $79,14 \pm 29,3$ ng/dl. T_4 değeri de $7,17 \pm 2,1$ mcg/dl. olarak saptanmıştır. 100 mcg L-Thyroxin verildikten 24 saat sonraki ortalama T_3 değeri $102,8 \pm 49,8$ ng/dl. T_4 değeri de $8,98 \pm 2,67$ mcg/dl. olarak tesbit edilmiştir. (Tablo:5)

Tip II diabetik olguların (18 olgu) açlık inisiyal ortalama T_3 değeri $105,6 \pm 34,47$ ng/dl. T_4 değeri $8,29 \pm 2,18$ mcg/dl. olarak bulunmuş, 100 mcg. L-Thyroxin verildikten 24 saat sonraki ortalama T_3 değeri $107,7 \pm 38,5$ ng/dl., T_4 değeri de $8,45 \pm 2,08$ mcg/dl. olarak saptanmıştır. (Tablo=6)

Tip I diabetik olguların (7 olgu) inisiyal ortalama T_3 ve T_4 değerleri ile L-Thyroxin sonrası ortalama T_3 ve T_4 değerleri karşılaştırıldığında; L-Thyroxin sonrası ortalama T_3 ve T_4 değerlerinde anlamlı artış olduğu tesbit edildi. (T_3 : $t=2,82$ $P<0,05$ T_4 : $t=3,21$ $P<0,05$ $Sd=12$ $\alpha=0,05$) (Tablo: 12)

Tip II diabetik olguların (18 olgu) inisiyal ortalama T_3 ve T_4 değerleri ile L-Thyroxin sonrası ortalama T_3 ve T_4 değerleri karşılaştırıldığında; anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı. (T_3 : $t=0,35$ $P>0,05$, T_4 : $t=0,40$ $P>0,05$ $Sd=12$ $\alpha=0,05$) (Tablo: 13)

Tip I diabetik olgularla Tip II diabetik olguların inisiyal ve L-Thyroxin sonrası ortalama T_3 ve T_4 değerleri karşılaştırıldığında, anlamlı bir değişiklik olmadığı tesbit edildi. (Tablo:14)

Tüm diabetik olgularımızda T_3 ve T_4 değerlerini kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük bulmamıza rağmen, bu olguların T_3 değerleri ile Ortalama Kan Şekeri konsantrasyonları arasında anlamlı bir korelasyon saptanamadı ($r=0,029$) Yine bu olguların T_4 değerleri ile Ortalama Kan Şekeri konsantrasyonları arasında da anlamlı bir korelasyon saptanamadı ($r=0,29$) (Korelasyon testi)

Tüm diabetik olguların, Ortalama HbA_{1c} düzeyleri ile Ortalama Kan Şekeri değerleri arasında orta düzeyde pozitif yönde bir korelasyon saptandı. ($r=0,45$, $p=0,02$) (Şekil: 5)

TABLO 1: DİABETİK OLGULARIN CİNSİYET, YAŞ, DİABET TİPİ ve DİABET YAŞLARI

VAKA NO	VAKA	YAŞ	CİNSİYET	DİABET TİPİ	DİABET YAŞI
1	N.B	56	K	I	20
2	A.R.B	28	E	I	6
3	K.D	50	K	II	15
4	S.P	38	K	I	6
5	M.B	50	E	II	6
6	N.E	57	K	II	14
7	N.A	65	E	II	8
8	F.Ç	48	E	II	15
9	F.B	29	K	I	11
10	Z.Ç	64	K	II	20
11	M.K	54	E	II	6
12	M.Ö	48	E	II	6
13	S.Ö	50	K	II	0
14	A.N.H	65	E	II	20
15	M.A	68	K	II	15
16	A.K	58	K	II	9
17	S.S	24	K	I	0
18	M.Ç	45	E	II	0
19	U.K	63	K	II	4
20	A.B	63	E	II	20
21	S.A	58	K	II	7
22	S.Ş	53	E	II	6
23	M.D	35	E	I	5
24	A.A	22	K	I	8
25	V.Y	64	K	II	0
ORT.		50,2	K: %56	Tip I: %28	9,04
±SD		13,7	E: %44	Tip II: %72	6,6

TABLO 2: DİABETİK OLGULARIN HBA₁C ve ORTALAMA KAN ŞEKERİ DEĞERLERİ

VAKA NO	VAKA	HBA ₁ C (%)	ORTALAMA KAN ŞEKERİ (M) (%mg)
1	N.B	8,3	126 (n=5)
2	A.R.B	17,8	239 (n=7)
3	K.D	9,5	218 (n=9)
4	S.P	9,8	183 (n=7)
5	M.B	19	281 (n=8)
6	N.E	10,2	243 (n=2)
7	N.A	31,6	275 (n=6)
8	F.Ç	14,8	134 (n=3)
9	F.B	14	211 (n=6)
10	Z.Ç	10,7	246 (n=4)
11	M.K	15,4	240 (n=4)
12	M.Ö	12,5	134 (n=2)
13	S.Ö	16,8	230 (n=5)
14	A.N.H	9	153 (n=4)
15	M.A	14,9	179 (n=5)
16	A.K	17	285 (n=13)
17	S.S	20	232 (n=5)
18	M.Ç	11,2	224 (n=3)
19	U.K	16,9	346 (n=4)
20	A.B	10,9	22 (n=2)
21	S.A	6,3	201 (n=5)
22	S.Ş	27,6	352 (n=5)
23	M.D	10,3	372 (n=6)
24	A.A	22,6	241 (n=3)
25	V.Y	15	192 (n=2)
ORT.		14,8	230
±SD		6,01	64

TABLO 3: DIABETİK OLGULARIN HbA_{1c}, İNİSİYAL VE LEVOTİRON (L-THYROXİN) SONRASI T₃ VE T₄ DEĞERLERİ

VAKA NO	VAKA	HbA _{1c} (%)	İNİSİYAL		100 mcg. L-THYROXİN'den 24 SAAT SONRASI	
			T ₃ (ng/dl)	T ₄ (mcg/dl)	T ₃ (ng/dl)	T ₄ (mcg/dl)
1	N.B	8,3	42	5	53	7
2	A.R.B	17,8	72	8	90	10
3	K.D	9,5	85	7,5	80	6,2
4	S.P	9,8	70	80	100	10
5	M.B	19	85	60	75	6,4
6	N.E	10,2	87	11	115	10,5
7	N.A	31,6	67	7	82	6,8
8	F.Ç	14,8	140	12	135	12
9	F.B	14	85	8,2	110	13
10	Z.Ç	10,7	95	7,2	76	7,8
11	M.K	15,4	210	13	195	9,2
12	M.Ö	12,5	92	7,2	76	6
13	S.Ö	16,8	66	6	33	6
14	A.N.H	9	88	12	96	12
15	M.A	14,9	92	7	84	7,5
16	A.K	17	70	7,6	130	11,5
17	S.S	20	135	10	200	10
18	M.Ç	11,2	130	8	130	7,2
19	U.K	16,9	130	8,5	140	8,5
20	A.B	10,9	110	7	110	8
21	S.A	6,3	110	8,7	170	10,5
22	S.Ş	27,6	120	6,8	98	6,8
23	M.D	10,3	60	3,8	52	4,6
24	A.A	22,6	90	7,2	115	8,3
25	V.Y	15	125	6,8	115	9,2
ORT.		14,8	98,24	7,98	106,4	8,6
±SD		6,01	34,7	2,17	40,96	2,2

TABLO 4: KONTROL GRUPUNUN CİNSİYET, YAŞ, İNİSİYAL VE LEVOTİRON (L-THYROXİN) SONRASI T₃ VE T₄ DEĞERLERİ

VAKA NO	VAKA	YAŞ	CİNSİYET	İNİSİYAL		100 mcg. L-THYROXİN'den 24 SAAT SONRASI	
				T ₃ (ng/dl)	T ₄ (mcg/dl)	T ₃ (ng/dl)	T ₄ (mcg/dl)
1	M.D.	22	E	190	10,5	158	9
2	A.A.	23	K	185	10	180	9
3	H.Y.	36	E	230	12,5	195	10,5
4	H.K.	27	E	200	8,2	200	7,6
5	S.G.	23	K	210	10	200	11
6	V.K.	35	K	180	8,2	170	8,2
7	İ.Y.	24	K	180	9,6	190	10
8	M.T.	38	E	78	9,6	230	6,8
9	Z.K.	23	K	200	9	150	9,2
10	A.M.	34	E	180	9,6	170	11
11	S.A.	39	K	165	10,5	170	8,6
12	D.Ö.	23	K	195	9	155	20
ORT.		28,9	K: %58	182,75	9,72	180,6	10,07
±SD		6,8	E: %42	37,03	1,16	23,2	3,38

TABLO 5: TİP I DİABETİK OLGULARI İNİSİYAL VE LEVOTİRON (L-THYROXİN) SONRASI T₃ VE T₄ DEĞERLERİ

VAKA	DİABET TİPİ	İNİSİYAL		100 mcg. L-THYROXİN'den 24 SAAT SONRASI	
		T ₃ (ng/dl)	T ₄ (mcg/dl)	T ₃ (ng/dl)	T ₄ (mcg/dl)
N.B.	I	42	5	53	7
A.R.B.	I	72	8	90	10
S.P.	I	70	8	100	10
F.B.	I	85	8,2	110	13
S.S.	I	135	10	200	10
M.D.	I	60	3,8	52	4,6
A.A.	I	90	7,2	115	8,3
ORT.		79,14	7,17	102,8	8,98
±ISD.		29,3	2,1	49,8	2,67

TABLO 6: TİP II DİABETİK OLGULARIN HbA_{1c}, İNİSİYAL VE LEVOTİRON (L-THYROXİN) SONRASI T₃ VE T₄ DEĞERLERİ

VAKA	DİABET TİPİ	İNİSİYAL		100 mcg. L-THYROXİN'den 24 SAAT SONRASI	
		T ₃ (ng/dl)	T ₄ (mcg/dl)	T ₃ (ng/dl)	T ₄ (mcg/dl)
K.D	II	85	7,5	80	6,2
M.B	II	85	6	75	6,4
N.E	II	87	11	115	10,5
N.A	II	67	7	82	6,8
F.Ç	II	140	12	135	12
Z.Ç	II	95	7,2	76	7,8
M.K	II	210	13	195	9,2
M.Ö	II	92	7,2	76	6
S.Ö	II	66	6	33	6
A.N.H	II	88	12	96	12
M.A	II	92	7	84	7,5
A.K	II	70	7,6	130	11,5
M.Ç	II	130	8	130	7,2
U.K	II	130	8,5	140	8,5
A.B	II	110	7	110	8
S.A	II	10	8,7	170	10,5
S.Ş	II	120	6,8	98	6,8
V.Y	II	125	6,8	115	9,2
ORT.		105,6	8,29	107,7	8,45
±SD		34,47	2,18	38,5	2,08

TABLO 7: DIABETİK OLGULARIN İLAÇ KULLANIMI, HbA_{1c}, İNİSİYAL VE LEVOTIRON (L-THYROXIN) SONRASI T₃ VE T₄ DEĞERLERİ

VAKA NO	VAKA	DIABET TİPİ	DIABET YAŞI	BAŞLANGIÇTA		DAHA SONRA		ŞİMDİ		HbA _{1c} (%)	İNDİYAL		100 mcg. L-THYROXİN'den 24 Saat Sonra	
				OAD	İNS.	OAD	İNS.	OAD	İNS.		T ₃ (ng/dl)	T ₄ (mcg/dl)	T ₃ (ng/dl)	T ₄ (mcg/dl)
1	N.B	I	20	-	+	-	+	-	+	8,3	42	5	53	7
2	A.R.B	I	6	-	+	-	+	-	+	17,8	72	8	90	10
3	K.D	II	15	+	-	-	+	-	+	9,5	85	7,5	80	6,2
4	S.P	I	6	-	+	-	+	-	+	9,8	70	8	100	10
5	M.B	II	6	+	-	+	-	-	+	19	85	6	75	6,4
6	N.E	II	14	+	-	+	-	-	+	10,2	87	11	115	10,5
7	N.A	II	8	+	-	+	-	-	+	31,6	67	7	82	6,8
8	F.Ç	II	15	+	-	+	-	(+)	(-)	14,8	140	12	135	12
9	F.B	I	11	-	+	-	+	-	+	14	85	8,2	110	13
10	Z.Ç	II	20	+	-	+	-	(+)	(-)	10,7	95	7,2	76	7,8
11	M.K	II	5	+	-	+	-	(+)	(-)	15,4	210	13	195	9,2
12	M.Ö	II	6	+	-	+	-	-	+	12,5	92	7,2	76	6
13	S.Ö	II	0	-	+	-	+	-	+	16,8	66	6	33	6
14	A.N.H	II	20	+	-	+	-	-	+	9	88	12	96	12
15	M.A	II	15	+	-	+	-	-	+	14,9	92	7	84	7,5
16	A.K	II	9	+	-	+	-	-	+	17	70	7,6	130	11,5
17	S.S	I	0	-	+	-	+	-	+	20	135	10	200	10
18	M.Ç	II	0	-	+	-	+	-	+	11,2	130	8	130	7,2
19	U.K	II	4	+	-	+	-	(+)	(-)	16,9	130	8,5	140	8,5
20	A.B	II	20	+	-	+	-	(+)	(-)	10,9	110	7	110	8
21	S.A	II	7	+	-	+	-	-	+	6,3	110	8,7	170	10,5
22	S.Ş	II	6	+	-	+	-	-	+	27,6	120	6,8	98	6,8
23	M.D	I	5	-	+	-	+	-	+	10,3	60	3,8	52	4,6
24	A.A	I	8	-	+	-	+	-	+	22,6	90	7,2	115	8,3
25	V.Y	II	0	-	+	-	+	-	+	15	125	6,8	115	9,2
ORT.			9,04	%60	%40	%56	%44	%20	%80	14,8	98,24	7,98	106,4	8,6
±SD			66							6,01	34,7	2,17	40,96	2,2

TABLO 9 : KONTROL GRUPUNDA İNİSİYAL VE LEVOTİRON (L-THYROXİN) SONRASI T₃ VE T₄ DEĞERLERİ ORTALAMASI +SD VE KARŞILAŞTIRILMASI (STUDENT t-TESTİ)

	İNİSİYAL	LEVOTİRON SONRASI	t	p
T ₃ (ng/dl)	182,75 ±37,03	180,6±23,2	0,138	p>0,05
T ₄ (mcg/dl)	9,72±1,16	10,07± 3,38	0,34	p>0,05 Sd=23 α=0,05

TABLO 10: TÜM DİABETİK OLGULARDA İNİSİYAL VE LEVOTİRON (L-THYROXİN) SONRASI T₃ VE T₄ DEĞERLERİ ORTALAMASI +STANDART SAPMALARİ VE KARŞILAŞTIRILMASI (STUDENT t-TESTİ)

	İNİSİYAL	LEVOTİRON SONRASI	t	p
T ₃ (ng/dl)	98,24±34,7	106,4±40,96	1,56	p>0,05
T ₄ (mcg/dl)	7,98±2,17	8,6±2,2	1,85	p>0,05 Sd=48 α=0,05

TABLO 11 : TÜM DİABETİK OLGULARLA KONTROL GRUPUNUN İNİSİYAL VE LEVOTİRON (L-THYROXİN) SONRASI ORTALAMA T₃ VE T₄ DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI. (STUDENT t-TESTİ)

		DİABETİK GRUP	KONTROL GRUPLU	t	p
İNİSİYAL	T ₃ (ng/dl)	98,24±34,47	182,75±37,03	6,63	p<0,05
	T ₄ (mcg/dl)	7,98 ±2,17	9,72±1,16	3,17	p<0,05
LEVOTİRON SONRASI	T ₃	106,4±40,96	180,6±23,2	7,012	p<0,05
	T ₄	8,6±2,2	10,07±3,38	1373	p>0,05
					Sd=35 α=0,05

TABLO 12 : TİP I DİABETİK OLGULARIN İNİSİYAL VE LEVOTİRON (L-THYROXİN) SONRASI ORTALAMA T₃ VE T₄ DEĞERLERİ ve KARŞILAŞTIRILMALARI (STUDENT-T-TESTİ)

	İNİSİYAL	LEVOTİRON SONRASI	t	p
T ₃ (ng/dl)	79,14±29,3	102,8±49,8	2,82	p<0,05
T ₄ (mcg/dl)	7,17±2,1	8,98±2,67	3,21	p<0,05
				Sd=12 α=0,05

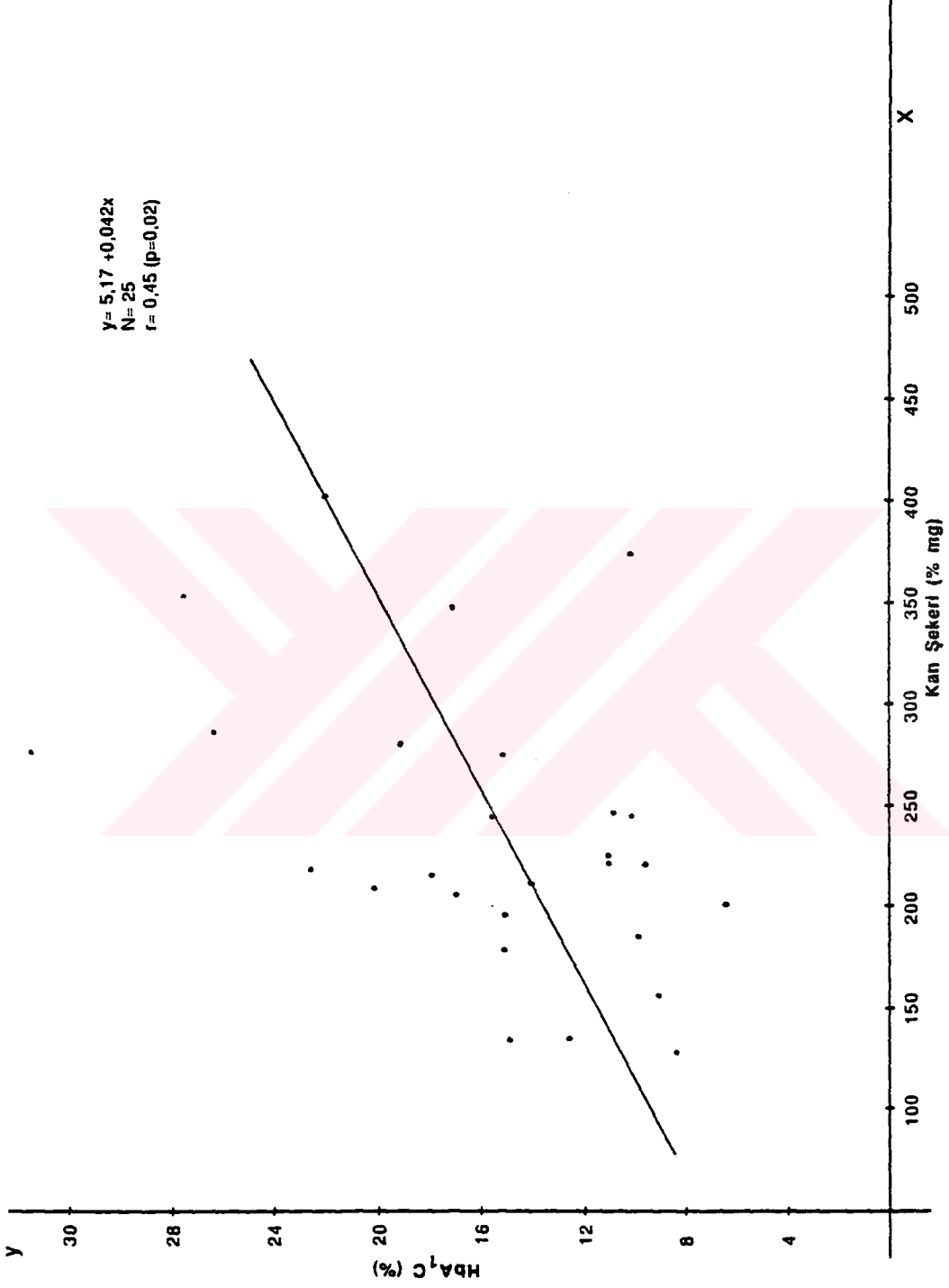
TABLO 13 : TİP II DİABETİK OLGULARIN İNİSİYAL VE LEVOTİRON (L-THYROXİN) SONRASI ORTALAMA T₃ VE T₄ DEĞERLERİ KARŞILAŞTIRILMALARI (STUDENT t-TESTİ)

	İNİSİYAL	LEVOTİRON SONRASI	t	p
T ₃ (ng/dl)	105,6±34,47	107,7±38,5	0,35	p>0,05
T ₄ (mcg/dl)	8,29±2,18	8,45±2,08	0,40	p>0,05 Sd=34 α=0,05

TABLO 14 : TİP I VE TİP II DİABETİK OLGULARIN İNİSİYAL VE LEVOTİRON (L-THYROXİN) SONRASI ORTALAMA T₃ VE T₄ DEĞERLERİ VE KARŞILAŞTIRILMALARI. (STUDENT t-TESTİ)

		TİP I	TİP II	t	p
İNİSİYAL	T ₃ (ng/dl)	79,14±29,3	105,6±34,47	1,92	p>0,05
	T ₄ (mcg/dl)	7,17±2,1	8,29±2,18	1,18	p>0,05
LEVOTİRON SONRASI	T ₃	102,8±49,8	107,7±38,5	0,324	p>0,05
	T ₄	8,98±2,67	8,45±2,08	0,472	p>0,05
					Sd=23 α=0,05

ŞEKİL 5: DIABETİK OLGULARDA HbA_{1c} DÜZEYİ İLE ORTALAMA KAN ŞEKERİ DEĞERLERİ ARASINDA ÇİZİLEN REGRESYON DOĞRUSU



TARTIŞMA

Diabetes mellitus çok yönlü ve çok değişik sistemleri ilgilendiren, klinik bulguları ve komplikasyonları ile özellik gösteren kronik düşkünleştirici bir hastalıktır.

Yapılan çalışmalarda, diabetik olgularda görülen değişik tiroid hormon konsantrasyonları, diabetin tiroid fonksiyonlarında değişikliklere sebep olduğunu düşündürür.

Bu değişimler düşük T_3 , artmış reverse T_3 (rT_3), düşük, normal veya artmış T_4 , genellikle normal TSH'dır. (1, 2, 8, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 53, 61) Tip ayrımı olmaksızın hemen hemen tüm iyi ayarlanayaman diabetik olgularda bu bulgulara rastlanmaktadır. T_4 'ün düşük, normal veya artmış halde bulunabilme özelliği, serumda bağlanma yeteneğindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. (32)

Diabetes Mellitus'ta tiroid hormon konsantrasyonlarında görülen bu değişiklikler iki nedene bağlanmaktadır. Bunlardan biri periferde T_4 'den T_3 oluşumunun azalması (1, 31, 32, 33, 36, 51, 55, 59) diğeri de TSH salınımının hipotalamik seviyede bozukluğudur. (31, 37, 41, 42, 53)

Tiroid hormonlarından T_4 'ün tamamı, T_3 'ün ise %15-20 kadarı, rT_3 'ün de %3 kadarı tiroid bezinden salgılanmaktadır. T_3 'ün %85'i periferik dokularda T_4 'ün deiodinasyonu ile elde edilir. (1, 4, 10, 11, 12, 15) T_4 periferde T_4 -5' deiodinaz enzimi aracılığı ile T_3 'e, T_4 -5 deiodinaz enzimi aracılığı ile de rT_3 'e dönüşür. (6, 31) (Şekil: 2, 3, 4)

Sağlıklı insanlarda T_3 , T_4 normal düzeylerde iken rT_3 düşük bir seviyededir.

Aroreksia nervosa, kötü beslenme, hepatit, siroz, renal hastalıklar, uzun süren ateş, kronik hastalıklar ve Diabetes Mellitusta T_4 -5' deiodinaz enzimi azaldığı için, periferde T_4 'den T_3 oluşumu azalmakta rT_3 oluşumu ise artmaktadır. Bu durum organizmanın adaptif bir mekanizması olarak, metabolizmanın düşük tutulması ve oksijen gereksiniminin azaltılmasına yönelik bir durum olarak değerlendirilmektedir. (38)

Diabetik olgularda TSH salınımının hipotalamik seviyedeki bozukluğunun

özellikle ketoasidoz'da daha önemli olduğu gösterilmiş, çeşitli araştırmacılar IV TRH'ya TSH cevabının düşük olduğunu tesbit etmişlerdir. (41, 42, 67) Yapılan çalışmalarda iyi kontrol edilememiş diabetik hastalarda T_4 , T_3 ve serbest T_4 'ün düşük olduğu zamanlarda TSH'nın yüksek olması gerekirken normal bulunması diabette yüksek merkezlerin supresyonunu izah etmektedir. (31, 37).

Bizim yaptığımız çalışmada normal erişkinden oluşan 12 kontrol grubu ve tip ayrımı yapılmaksızın 25 diabetik olgudan yararlanıldı.

Kontrol grupunu oluşturan 12 normal erişkin kişinin açlık inisiyal ortalama T_3 değerini $182,75 \pm 37,03$ ng/dl. T_4 değerini de $9,72 \pm 1,16$ mcg/dl olarak saptadık. (Tablo: 4)

Tüm diabetik olguların (25 olgu) açlık inisiyal ortalama T_3 değeri $98,24 \pm 34,7$ ng/dl., T_4 değerini de $7,98 \pm 2,17$ mcg/dl. olarak tesbit ettik. (Tablo: 3)

Tüm diabetik olgularla, kontrol grubunun ortalama inisiyal T_3 , T_4 değerlerini karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark olduğunu gördük. Diabetik olgularda T_3 ve T_4 değerleri normallere göre daha düşüktü. (T_3 : $t=6,63$ $p<0,05$ T_4 : $t=3,17$ $p<0,05$ $Sd=35$ $\alpha=0,05$) (Tablo: 11)

Diabetik olguların ve kontrol grubunun ortalama inisiyal T_3 ve T_4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunması, çeşitli araştırmacıların elde ettikleri sonuçlarla benzerlik göstermekteydi. (33, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 61)

Bu bulgular Diabetes Mellitus ve tiroid dışı diğer hastalıklarda (Anoreksia nervosa, açlık, siroz, hepatit, renal hastalıklar v.s. gibi) tanımlanan düşük T_3 sendromu'na uymaktaydı.

Ayrıca bizim çalışmamızda, hem kontrol grubuna hem de diabetik olgulara, inisiyal T_3 ve T_4 değerlerini ölçtüktan sonra sabah aç karına 100 mcg. L-Thyroxin (1 tb. Levotiron) verip, 24 saat sonraki T_3 ve T_4 düzeylerini ölçerek T_4 'ün T_3 'e periferik konversiyonu hakkında bilgi edinmek istedik.

Kontrol grubunun 100 mcg. L-Thyroxin verildikten 24 saat sonraki ortalama T_3 değeri $180,6 \pm 23,2$ ng/dl. T_4 değeri de $10,07 \pm 3,38$ mcg/dl. idi. (Tablo: 4)

Kontrol grubunun ortalama açlık inisiyal T_3 ve T_4 değerleri ile L-Thyroxin verildikten 24 saat sonraki T_3 ve T_4 ortalama değerlerini karşılaştırdığımızda anlamlı bir değişme olmadığını tesbit ettik. (T_3 : $t=0,138$ $p>0,05$, T_4 : $t=0,34$ $p>0,05$ $Sd= 22$ $\alpha=0,05$) (Tablo 9)

Tüm diabetik olguların 100 mcg. L-Thyroxin verildikten 24 saat sonraki ortalama T_3 değerini $106,4 \pm 40,96$ ng/dl, T_4 değerini de $8,6 \pm 2,2$ mcg/dl. olarak saptadık. (Tablo 3) Bu olgularda ortalama açlık inisiyal T_3 ve T_4 değerleri ile L-Thyroxin verildikten 24 saat sonraki T_3 , T_4 ortalama değerlerini de karşılaştırdığımızda anlamlı bir değişme olmadığını gördük. (T_3 : $t=1,56$ $p>0,05$, T_4 :

$t=1,85$ $p>0,05$ $sd=48$ $\alpha=0,05$) (Tablo 10)

Her iki grupta da T_4 ve T_3 düzeylerinde L-Thyroxinden sonra anlamlı bir değişiklik olmadığını böylece gözlemlemiştir.

Bu sonuçlar bizde, verilen L-Thyroxin dozunun az olduğu ve L-Thyroxin sonrası sürenin de (24 saat) kısa olduğu kanaatini doğrular. Nitekim L-Thyroxin'in günlük idame dozu 200-300 mcg. olup, L-Thyroxin metabolizması için 24 saatten daha fazla süreye ihtiyaç vardır. (14, 15, 60) (Şekil 1)

Daha fazla doz ve daha uzun süreli L-Thyroxin uygulanması, L-Thyroxin sonrası sonuçların farklı çıkmasını sağlayabilirdi. Bunun yanı sıra çeşitli hastalıklar (D.M. dahil) ve açlık esnasında T_3 düzeyindeki azalmanın kas proteinlerini ve yağ depolarını korumaya yönelik bir çaba olması nedeniyle, hemen hemen tüm araştırmacılar, azalmış serum T_3 ve T_4 değerlerine rağmen tiroid dışı hastalığı olanlarda ötiroid bir görünüm olduğunu tesbit etmişler ve T_4 ve T_3 düzeylerini restore etmek için uygulanan tiroid hormon terapisine son derece direnç olduğunu görmüşlerdir. (63)

T_4 uygulanmasının hepatik T_4 - 5^1 deiodinaz aktivitesi üzerine stimulan etkisi olduğu bildirilmiştir.

Antony S. ve arkadaşları hipotiroid farelere replasman amacıyla ve çok miktarda T_4 verdiklerinde T_4 uygulamasının T_4 'ün T_3 'e hepatik konversiyonunda stimulan etkisi olduğunu görmüşlerdir (18) Ancak Diabetes Mellitus gibi kronik hastalıklarda T_4 - 5^1 deiodinaz enzim defektinin olması, ayrıca bu hastalarda olasılıkla artmış serum kortisol seviyelerine bağlı olarak hipofiz orta derecede bir supresyonunun da görülmesi, T_4 uygulamasının etkili olamayacağını düşündürdüğünden, önerilmemektedir. (37)

Yine Diabetes Mellitus ve diğer kronik yıkıcı hastalıklarda protein sentezinin azalması nedeniyle, serum'da Tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA) ve Tiroksin bağlayan globulin (TBG) seviyelerinin düşük olduğu ve tiroid hormonlarının bağlanma afinitesinde de azalma olduğu görülmüş buna bağlı olarak da T_3 ve T_4 düzeylerinin kanda düşük bulunacağı bildirilmiştir. Kontrolsüz Diabetes Mellitus ve açlık gibi durumlarda Glukagon'un T_4 monodeiodinasyonunda rol oynadığı son çalışmalarda gösterilmiş, Hiperglukagonemi Eutiroid Sick sendromunda T_3 'ün düşüklüğü ve rT_3 'ün artışından sorumlu faktörlerden biri olarak bildirilmiştir. (43) Chopra ve arkadaşları da tiroid hormonlarının serum proteinlerine bağlanmasını engelleyen bir inhibitörün varlığını saptamışlar ve bu inhibitör maddenin tiroid hormonlarının sellüler Uptake'ini de azalttığını görmüşlerdir. (63)

İyi regüle edilememiş diabetik olgularda T_4 'ün T_3 'e periferik konversiyonunun T_4 - 5^1 deiodinaz enzim defekti nedeniyle bozulmuş olduğunu beklerken, di-

yet ve insulinle iyi ayarlanmış diabetik olgularda T_4 'ün T_3 'e periferik konversiyonunun ve tiroid fonksiyonlarındaki bozuk tablonun yapılan çalışmalarda düzeldiği gözlenmiştir. (52, 56, 62) Bunun yanısıra diabetin iyi kontrolünün serbest tiroid hormon seviyelerine etkisi bulunmamıştır. (65)

T_4 ve T_3 düzeylerinin Diyet ve İnsulin tedavisi ile kan şekereğinin regülasyonu sonucu normale dönmesi, özellikle T_3 tayininin diabetle insulin tedavisinin başarısını değerlendirmede önemli bir indeks olduğu sonucunu doğurmaktadır. (67) Ayrıca diabet regülasyonu için de iyi bir göstergedir.

Düşük serum T_4 seviyelerinin de tiroid dışı hastalıklarda kötü prognozla alakalı olduğu bildirilmiştir. (32)

Slag ve arkadaşları Minnesota Üniversitesi dahiliye ve koroner yoğun bakım ünitelerinde yaptıkları çalışmada, düşük T_4 durumunun tiroid dışı hastalıklarda kötü prognozu gösterdiğini tesbit etmişlerdir. Daha ileri olarak, seri olarak total T_4 konsantrasyonlarının ölçümü ile ani değişimler saptamışlar ve bunun kritik bir hastalıkta iyileşmeyi gösteren prognostik bir barometre olarak kullanılabileceğini görmüşlerdir. (32)

Yaptığımız çalışmada, diabetik olgularla, kontrol grubunun L-Thyroxin verildikten 24 saat sonraki ortalama T_3 ve T_4 değerlerini de karşılaştırdık. T_3 değerlerinde anlamlı bir fark olduğunu, T_4 değerlerinde ise anlamlı bir değişiklik olmadığını gördük. Diabetik olgularda L-Thyroxin sonrası da T_3 değerleri kontrol grubuna göre düşüktü. T_4 değerlerinde ise anlamlı bir düşme yoktu. (T_3 : $t=7,012$ $p<0,05$, T_4 : $t=1,33$ $p>0,05$ $Sd=35$ $\alpha=0,05$) (Tablo 11)

Bu sonuçlar literatürle de uyumlu olarak 100 mcg. L-Thyroxin verilmesinin diabetik ve kontrol grubunda 24 saat içerisinde T_3 ve T_4 değerlerine özellikle T_3 değerine etki etmediğini göstermekteydi. (14, 15, 60, 63)

Çalışmamızda diabetik olguları tip ayrımı yapmaksızın almıştık, daha sonra olguların Tip I ve Tip II olmak üzere ayırarak karşılaştırmalar yaptık.

Tip I diabetik olguların (7 olgu) açlık ortalama inisiyal T_3 değeri $79,14\pm 29,3$ ng/dl. T_4 değeri de $7,17\pm 2,1$ mcg/dl. idi. 100 mcg. L-Thyroxin verildikten 24 saat sonraki ortalama T_3 değeri $102,8\pm 49,8$ ng/dl., T_4 değeri de $8,98\pm 2,67$ mcg idi. (Tablo 5)

Tip II diabetik olguların (18 olgu) açlık inisiyal ortalama T_3 değeri $105,6\pm 34,47$ ng/dl., T_4 değeri $8,29\pm 2,18$ mcg/dl. idi. 100 mcg. L-Thyroxin verildikten 24 saat sonraki ortalama T_3 değeri $107,7\pm 38,5$ ng/dl., T_4 değeri de $8,45\pm 2,08$ mcg/dl. olarak saptanmıştı.

Tip I diabetik olguların (7 olgu) inisiyal ortalama T_3 ve T_4 değerleri ile L-Thyroxin sonrası ortalama T_3 ve T_4 değerlerinde anlamlı artış olduğunu tesbit ettik. (T_3 : $t=2,82$ $p<0,05$, T_4 : $t=3,21$ $p<0,05$ $Sd=12$ $\alpha=0,05$) (Tablo 12)

Tip II diabetik olguların (18 olgu) inisiyal ortalama T_3 ve T_4 değerleri ile L-Thyroxin sonrası ortalama T_3 ve T_4 değerlerini karşılaştırdığımızda, anlamlı bir değişiklik saptayamadık. (T_3 : $t=0,35$ $p>0,05$, T_4 : $t=0,40$ $p>0,05$ $Sd=34$ $\alpha=0,05$) (Tablo 13)

Bu bulgular bizde, Tip I diabetli olguların daha iyi regüle edildiklerini ve bu nedenle konversiyonun iyi olabileceğini düşündürdü. Nitekim diabette iyi ayarın T_3 ve T_4 düzeylerini normale döndürdüğü gösterilmiştir. (52, 56, 62)

Ayrıca genel olarak Tip I diabetik olgularla, Tip II diabetik olguların inisiyal ve L-Thyroxin sonrası ortalama T_3 ve T_4 değerlerini karşılaştırdığımızda anlamlı bir değişim olmadığını gördük. (Tablo: 14)

Bu da bize tip ayrımı olmaksızın genel olarak diabetik olgularda, verilen L-Thyroxin dozunun ve 24 saatlik sürenin bir değişikliğe sebep olmadığını gösterdi.

Diabetes Mellitus'ta tiroid hormon değişiklikleri başlıca iki faktöre bağlanmıştır. Bunlar ketoasidozis ve uzamış katabolik safhanın varlığıdır. (67) Tiroid hormon parametleri serum glikoz değerlerindeki değişimlerden etkilenmemektedir. Ancak azalmış glikoz metabolizması ile tiroid hormonlarının bozukluğunun derecesi paralellik göstermektedir. Kan glikoz düzeyi ile T_3 arasında negatif korelasyon bulunmuştur. (39)

Bizim de yaptığımız çalışmada tüm diabetik olgularımızda, T_3 ve T_4 değerleri kontrollere göre anlamlı düzeyde düşüktü. Bu olguların T_3 değerleri ile ortalama kan şekeri konsantrasyonlarını karşılaştırdığımızda anlamlı bir korelasyon bulamadık. ($r=0,029$) yine bu olguların T_4 değerleri ile ortalama kan şekeri konsantrasyonlarını karşılaştırdığımızda yine anlamlı bir korelasyon saptayamadık. ($r=0,29$) (Korelasyon testi)

Bu sonuçlar bizde, Diabetes Mellitus'ta tiroid hormon parametrelerinin serum glikoz değerlerindeki değişimden etkilenmediği kanaatini doğurdu.

Bizden evvel yapılan çalışmalarda Hb A_{1c} ile ortalama kan şekeri arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu tesbit edilmiştir. (68, 69, 70)

Bizim yaptığımız çalışmada da tüm diabetik olguların ortalama HbA_{1c} düzeyleri ile ortalama kan şekeri değerlerini karşılaştırdığımızda tıp literatürüne uygun olarak orta düzeyde pozitif yönde korelasyon olduğunu gördük. ($r=0,45$, $p=0,02$) (Şekil: 5)

Sonuç olarak, biz yaptığımız çalışmada diabetik olgularda inisiyal T_3 ve T_4 düzeylerini; kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulduk. bu durum diabetik hastalarda T_4 'ün T_3 'e periferik dönüşümündeki, T_4 -5' deiodinaz enzim eksikliği nedeniyle azalmaya ve TSH salınımının hipotalamik seviyedeki bozukluğuna bağlıdır. (1, 31, 32, 33, 36, 37, 41, 42, 51, 53, 55, 59)

Ayrıca bu hastalarda, Tiroksin bağlayan globulin (TBG), Tiroksin bağlayan prealbumin (TBPA) seviyelerinin düşük olması, tiroid hormonlarının bağlanma afinitesinde azalma olması ve ayrıca tiroid hormonlarının serum proteinlerine bağlanmasını engelleyen bir inhibitörün varlığı ve bu inhibitör maddenin tiroid hormonlarının sellüler Uptake'ini azaltması, T_3 ve T_4 düzeylerinin düşük olması nedenlerini oluşturmaktadır. (63)

Yaptığımız çalışmada Diabetes Mellitus'ta T_4 'ün T_3 'e periferik konversiyonunu anlamak için T_4 (L-Thyroxin) uygulaması yaptık. Diabetik olgularda ve kontrol grubunda; T_4 (L-Thyroxin) verildikten 24 saat sonraki T_3 ve T_4 değerleri ile inisiyal T_3 ve T_4 değerleri arasında anlamlı bir değişiklik olmadığını gördük. (Tablo: 9 ve 10)

Bu durum bizde, diabette T_4 'ün T_3 'e periferik dönüşümünün bozulduğunu düşündürmekle birlikte, bizim verdiğimiz L-Thyroxin dozunun (100 mcg.) düşük olduğu ve L-Thyroxin sonrası sürenin de (24 saat) kısa olduğu kanaatini oluşturdu. L-Thyroxin dozunun daha fazla olması, sürenin de daha uzun olması halinde farklı sonuçlar alabilirdik. Bu konuda yapılacak daha ayrıntılı çalışmalar bizi aydınlatıcı olacaktır.

Diabetik hastalarda T_4 ve T_3 düzeylerinin düşük olması yanısıra hastaların ötiroid görünümde olmaları (34), T_3 ve T_4 ölçümlerinin bu hastalarda tiroid disfonksiyonununun saptanmasında, özellikle T_3 ölçümünün kısıtlı bir değeri olduğunu göstermektedir. Hipotiroidik hastalardan ayrımlarında TSH ölçümü ayırıcı bir parametre olmaktadır. (53) Düşük serum T_3 konsantrasyonları ile birlikte normal serum TSH değerlerine sahip olan bu hastalarda sellüler hipotiroidizimden söz edilemez.

Diabetes Mellitusta serum tiroid hormon değişimleri başlıca iki faktöre bağlanmıştır. Bunlar ketoasidozis ve uzamış katabolik safhanın varlığıdır. (67)

Tiroid hormon parametreleri serum glikoz değerlerindeki değişimlerden etkilenmemektedir. Ancak azalmış glikoz metabolizması ile tiroid hormonlarının bozukluğunun derecesi paralellik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da T_3 ve T_4 değerleri ile ortalama kan şekeri konsantrasyonları arasında bir korelasyon saptayamadık. ($r=0,029$, $r=0,29$). Bu bizde, diabette tiroid hormon parametrelerinin serum glikoz değerlerindeki değişimlerden etkilenmediği kanaatini oluşturdu.

Diabetik hastalarda HbA_{1c} ile ortalama kan şekeri arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu tesbit edilmiştir. (68, 69, 70) Bizim yaptığımız çalışmada da bunu doğrulayıcı sonuç elde ettik. ($r=0,45$, $p=0,02$) (Şekil 5)

Biz bu çalışmamızda, özellikle diabetik hastalarda T_4 ve T_3 düzeylerinin dü-

şik bulunduğunu, bunun hastaların hipotiroidik olduklarını göstermediğini, bu durumun organizmanın, metabolizmanın düşük tutulması ve oksijen gereksiniminin azaltılmasına yönelik adaptif bir mekanizması olduğunu ve hastaların ötiroid bir görünümde olduklarını vurgulamak, bunun yanısıra T₄ (L-Thyroxin) uygulanmasının efektif olmadığını ve diabetik olguların tiroid hormon terapisine son derece dirençli olduğunu (63) belirtmek istedik.

Ayrıca diabetik olgularda T₃ düzeyinin diabet regülasyonu açısından iyi bir gösterge olabileceğini ve T₄ düşüklüğünün de birçok tiroid dışı hastalıklarda olduğu gibi diabette de prognostik bir gösterge (32) olarak kullanılabileceğini önemle belirtiriz.



SONUÇ

Çalışmamıza Diabetes Mellitus tanısı konan 25 hasta ve kontrol grubu olarak da 12 sağlıklı kişi aldık. (Tablo: 1 ve 4)

Hem diabetik olguların hem de kontrol grubunun inisiyal T_3 ve T_4 değerlerini ölçtükten sonra 100 mcg. L-Thyroxin (T_4) (1 tb. Levotiron) vererek 24 saat sonraki T_3 ve T_4 değerlerini saptadık.

Diabetik olguların (25 olgu) inisiyal ortalama T_3 ve T_4 değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu gördük (Tablo: 11)

Diabetik olgularla, kontrol grubunun inisiyal T_3 ve T_4 değerleri arasındaki bu anlamlı istatistiksel fark çeşitli araştırmacıların elde ettikleri sonuçlarla benzerlik göstermekteydi.

Kontrol grubunda ve diabetik olgularda; 100 mcg. L-Thyroxin verildikten 24 saat sonraki ortalama T_3 ve T_4 değerleri ile inisiyal ortalama T_3 ve T_4 değerlerini karşılaştırdığımızda anlamlı bir değişme olmadığını gördük. Bunu verilen L-Thyroxin dozunun (100 mcg) azlığına ve L-Thyroxin sonrası sürenin (24 saat) kısalığına bağladık. Daha fazla doz ve daha uzun süreli L-Thyroxin uygulamasının, L-Thyroxin sonrası sonuçların farklı çıkmasını sağlayabilirdi. Ancak diabetik olgularda T_4 -5¹ deiodinaz enzim defektinin bulunması ve diabette T_3 ve T_4 düzeylerini restore etmek için uygulanan tiroid hormon terapisine son derece direnç olması sonucu değiştirmeyebilirdi.

Çalışmamızda diabetik olguları tip ayırımı yapmaksızın almıştık, daha sonra olguları Tip I ve Tip II olmak üzere ayırarak karşılaştırmalar yaptık.

Tip I diabetik olguların (7 olgu) inisiyal ortalama T_3 ve T_4 değerleri ile L-Thyroxin sonrası ortalama T_3 ve T_4 değerlerini karşılaştırdığımızda, L-Thyroxin sonrası ortalama T_3 ve T_4 değerlerinde anlamlı artış olduğunu gördük. (Tablo 12)

Tip II diabetik olguların (18 olgu) inisiyal ortalama T_3 ve T_4 değerleri ile L-Thyroxin sonrası ortalama T_3 ve T_4 değerlerini karşılaştırdığımızda ise anlamlı bir değişiklik saptayamadık. (Tablo 13)

Bu bulgular bizde, Tip I diabetli olguların daha iyi regüle edildiklerini ve bu nedenle konversiyonunun iyi olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim dia-

bette iyi ayarın T_3 ve T_4 düzeylerini normale döndürdüğü gösterilmiştir.

Ayrıca genel olarak Tip I diabetik olgularda, Tip II diabetik olguların inisiyal ve L-Thyroxin sonrası ortalama T_3 ve T_4 değerlerini karşılaştırdığımızda anlamlı bir değişme olmadığını gördük. (Tablo 14)

Bu da bizde, tip ayırımı olmaksızın, genel olarak diabetik olgularda verilen L-Thyroxin dozunun ve 24 saatlik sürenin bir değişikliğe sebep olmadığı kanaatini doğurdu.

Diabetik olgularda T_3 ve T_4 düzeylerinin normallere göre düşük bulunmasını biz de, T_4 -5' deiodinaz enzim (konversiyon enzimi) defektine bağlı olarak T_4 'ün periferde T_3 'e dönüşümünün azalmasına ve TSH salınımının hipotalamik seviyedeki bozukluğuna bağlamaktayız.

Ayrıca Diabetes Mellitusta protein sentezinin azalması nedeniyle, serumda Tirosin bağlayan proteinlerin (TBG, TBPA) düşüklüğü, tiroid hormonlarının bağlanma afinitisindeki azalma ve tiroid hormonlarının serum proteinlerine bağlanmasını engelleyen bir inhibitörün varlığı ve bu inhibitör maddenin tiroid hormonlarının sellüler uptake'ini azaltması, T_3 ve T_4 düzeylerinin düşük olmasının diğer nedenlerini oluşturmaktadır.

Diabetes Mellitusta tiroid hormon değişiklikleri başlıca iki faktöre bağlıdır. Bunlar keto-asidozis ve uzamış katabolik safhanın varlığıdır. Tiroid hormon parametreleri serum glikoz değerlerindeki değişimlerden etkilenmemektedir. Biz de çalışmamızda T_3 ve T_4 değerleri ile ortalama kan şekeri konsantrasyonlarını karşılaştırdığımızda anlamlı bir korelasyon bulamadık. ($r= 0,029$, $r=0,29$) (Korelasyon testi) Bu durum diabette tiroid hormon parametrelerinin serum glikoz değerlerindeki değişimlerden etkilenmediğini göstermektedir.

Çalışmamızda HbA_{1c} düzeyi ile ortalama kan şekeri düzeyini karşılaştırdık.

Tüm diabetik olguların ortalama HbA_{1c} düzeyleri ile ortalama kan şekeri arasında tıp literatürüne uygun olarak orta düzeyde pozitif yönde korelasyon olduğunu gördük.

ÖZET

25 diabetik olgu ile 12 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunun inisiyal T_3 ve T_4 değerleri tayin edildi.

Diabetik olguların inisiyal ortalama T_3 ve T_4 değerleri ile kontrol grubunun inisiyal ortalama T_3 ve T_4 değerlerini karşılaştırdığımızda, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gördük. Diabetik olguların inisiyal T_3 ve T_4 değerleri kontrollere göre düşüktü.

Kontrol grubuna ve Diabetik olgulara inisiyal T_3 ve T_4 düzeylerini ölçtükten sonra 100 mcg. L-Thyroxin, (T_4) (1 tb. Levotiron) vererek, 24 saat sonraki T_3 ve T_4 değerlerini tayin ettik.

Kontrol grubu ile diabetik olguların inisiyal ortalama T_3 ve T_4 değerleri ile L-Thyroxin sonrası ortalama T_3 ve T_4 değerlerini karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark olmadığını gördük.

Bunu verilen L-Thyroxin dozunun (100 mcg) azlığına ve L-Thyroxin sonrası sürenin (24 saat) kısalığına bağladık. Daha fazla doz ve daha uzun süreli L-Thyroxin uygulanmasının L-Thyroxin sonrası farklı sonuçlar çıkacağı kanaatini taşımakla birlikte, diabetik olgularda T_4 -5' deiodinaz enzimi (konversiyon enzimi) defekti nedeniyle ve T_4 terapisine diabetiklerin son derece dirençli olması nedeniyle sonucun değişmeyeceği inancındayız.

Diabetes Mellitus'ta T_3 ve T_4 düzeylerinin düşük bulunmasının, periferde T_4 'ün T_3 'e dönüşümünün azalması ve TSH salınımının hipotalamik seviyedeki bozukluğuna bağlı olduğuna inanmakla birlikte, diabette TBG, TBPA gibi proteinlerin düşüklüğü yanısıra tiroid hormonlarının bağlanma afinitesinin azalması ve bağlanmalarını engelleyen bir inhibitörün varlığı ve bu inhibitörün tiroid hormonlarının sellüler uptake'ini de azaltmasını, T_3 ve T_4 düzeylerinin düşük olmasının diğer nedenleri olduğunu sanmaktayız.

Tiroid hormon parametreleri serum glikoz değerlerinden etkilenmemektedir. Biz de yaptığımız çalışmada T_3 ve T_4 değerleri ile ortalama kan şekeri konsantrasyonlarını karşılaştırdığımızda anlamlı bir korelasyon bulamadık.

Çalışmamızda HbA_{1c} ile Ortalama Kan Şekeri düzeyini de karşılaştırdık. Tüm diabetik olguların ortalama HbA_{1c} düzeyleri ile Ortalama Kan Şeker-

leri arasında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon olduğunu saptadık.

Yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi biz de, diabetik olgularda T_3 düzeyinin diabet regülasyonu açısından iyi bir gösterge olduğunu, T_4 düşüklüğünün de birçok tiroid dışı hastalıklarda olduğu gibi diabette de prognostik bir gösterge olduğu inancını taşımaktayız.



KAYNAKLAR

1. Schimmel, M., and Utiger R.D.: Thyroidal and Peripheral Production of Thyroid Hormones. *Ann. Intern. Med.* 87: 760-768, 1977.
2. Dillmann, W. H.: Mechanism of Action of Thyroid Hormones *Medical Clinics of North America* Vol. 69 No. 5, September 1985.
3. Benvenga, S., Gregg, R. E., and Robbins, j. Binding of Thyroid Hormones to Human Plasma Lipoproteins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 67: 6, 1988.
4. Kleinhaus, N., Faber, J., Kahana, L. Schneer, J., and Scheinfeld, M.: Euthyroid Hyperthyroxinemia Due to a Generalized 5¹ - Deiodinase Defect. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 66: 684, 1988.
- 5- Cullen, M. J., Doherty, G. F., Ingbar, S.H., The Effect of Hypothyroidism and Thyrotoxicosis on Thyroxine Metabolism in the rat. *Endocrinology* 92:1028, 1973.
- 6- Kaplan, M. M., and Utiger, R. D. Iodothyronin Metabolism in Liver and Kidney Homogenates from Hyperthyroid and Hypothyroid Rats. *Endocrinology* 103:156, 1978.
- 7- Woeber, K. A., Maddux, B. A.: L-Triiodothyronine and L-Reverse-Triiodothyronine Generation in the Human Polimorphonuclear Leukocyte. *J. Clin. Invest.* 57:577, 1978.
- 8- Jennings, A-S., Crutchfield, F. L., and Dratman, M. B.: Effect of Hypothyroidism and Hyperthyroidism on Triiodothyronine Production in Perfused Rat Liver. *Endocrinology* 114: 992-996, 1984.
- 9- Chopra, I. J. A Study of Extrathyroidal Convension of Thyroxine (T₄) to 3,3¹,5- Triiodothyronine (T₃) in Vitro. *Endocrinology* 101: 453-461, 1977.
- 10- Cecil, Textbook of Internal Medicine 2., 18th. Edition 1988, p: 1315-18.
- 11- Harrison's Principls of Internal Medicine 2., 11th. Edition, International Edition 1987, p: 1732 - 39.
- 12- The Merck Manuel, 15th.Edition, 1987 p: 1033 - 45.
- 13- Hatemi, H., Diabetes Mellitus, Yüce gazetecilik a.ş. 1988.
- 14- Alp, H., Molvalılar, S., Endokrin Hastalıklar, Bayrak Matbaacılık, 1987.
- 15- Bilge, M., Hormonlar Bilimi, Çeltüt Matbaacılık, 1975.

- 16- Lum, S.M.L., Nicoloff, J.T., Spencer, C.A., and Kaptein, E.M.: Peripheral Tissue Mechanism for Maintenance of Serum Triiodothyronine Values in a Thyroxine deficient state in Man. *J. Clin. Invest.* 73:570-75, 1984.
- 17- Visser, T. J., Mol, J. A., Otten, M. H.: Rapid Deiodination of Triiodothyronine Sulfate by Rat Liver Microsomal Fraction. *Endocrinology* Vol. 112, No. 4, 1547, 1983.
- 18- Field, J. B.: Studies on the Mechanism of action of thyroid stimulation hormone. *Metabolism* 17:226, 1968.
- 19- Pittman, C. S., Chambeus J. B. Jr. and Read V. H.: The Extrathyroidal Conversion Rate of Thyroxine to Triiodothyronine in Normal Man. *J. Clin. Invest.* 50: 1187-1196, 1971.
- 20- Bottazo G. F., Mann, J. I., Thorogood M., Baum J. D. Doniach D., Autoimmunity in Juvenile diabetics and their families. *Br. Med. J.* 2: 165-168, 1978.
- 21- Amino, N., Hagen, S. R., Yamada, N., Refetoff. S.: Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique: Its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid disease. *Clin. Endocrinol* 5:115-125, 1976.
- 22- Riley, W. J., Maclaren N. K., Lezotte, D. C., Spillar R. P., Rosenbloom, A. L. Thyroid autoimmunity in insulin dependent diabetes mellitus. The case for routine screening. *J. Pediatr.* 99:350-354, 1981.
- 23- Braverman. L. E., Ingbar, S. H., Sterling, K. Conversion of Thyroxin to Triiodothyronine (T_3) in Athyreotic Human Subjects. *J. Clin. Invest* 49:855-864, 1970.
- 24- Nomura, S., Pittman, C. S., Chambers, J. B., J. R., Buck, M. W., Shimizu, T.: Reduced Peripheral Conversion of Thyroxine to Triiodothyronine in Patients with Hepatic Cirrhosis. *J. Clin. Invest.* 56:643-652, 1975.
- 25- Visser, T. J., Kaptein, E., Terpstra, O. T., and Krenning, E. P. Deiodination of Thyroid Hormone by Human Liver. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 67:17, 1988.
- 26- Kaplan, M. M., Pan, C., Gordon, P. R., Lee J. K., and Gilcrest, B. A.: Human Epidermal Keratinocytes in Culture Convert Thyroxine to 3, 5, 3¹-Triiodothyronine by Type II Iodothyronine Deiodination. A Novel Endocrine Function of the skin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 66:815, 1988.
- 27- Jennings, A. S., and Ferguson D. C.: Effect of dexamethason on Triiodothyronine Production in the perfused Rat Liver and Kidney. *Endocrinology* 114:31, 1984.
- 28- Bermuder F., Surks M. I., and Oppenheimer J. H.: High Incidence of Decre-

- ased Serum Triiodothyronine Concentration in Patients with Nonthyroidal Disease. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 41:27, 1975.
- 29- Castells, S.: Thyroid Function in Juvenil Diabetes. *Pediatric Clinics of North America* Vol. 131, No: 3 623-634 June 1984.
- 30- Balsam A., Ingbar S. H., Sexton F.: The Influence of Fasting, diabetes and several farmacological agents on the pathways of Thyroxine Metabolizm in Rat Liver. *J. Clin. Invest.* Vol 62, 415-424, 1978.
- 31 - Gavin L. A., Mc. Mahon F. A., and Moeller M.: The Mechanism of Imparied T_3 production from T_4 in Diabetes. *Diabetes* 30: 694 - 699 August 1981.
- 32- Chopra I. J., Hershman J. M., Pardridge W. M., Nicoloff J. T.: Thyroid Function in Nonthyroidal Illnesses. *Annals of Internal Medicine.* 98:946-957, 1983.
- 33- Carter J. N., Corcoran J. M., Eastman C. J., Lazarus L. Effect of Severe, chronic Illness on Thyroid Function *The Lancet.* October, 26, 971-974 1974.
- 34- Kaptein E. M., Macintyre S. S., Weiner J. M., Spencer C. A., and Nicoloff J. T.: Free Thyroxine Estimates in Non Thyroidal Illness: Comparison of Eight Methods. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52:1073, 1981.
- 35- Melmed S., Geola F. L., Reed A. W., Pekary A. E., Park J., and Hershman J. M.: A Comparison of Methods for Assesing Thyroid Function in Nonthyroidal Illness. *J. Clin. Endocrinal Metab.* 54:300, 1982.
- 36- Ikeda T., Ito Y., Murakami I., Mokoda O., Kuno S., Tokumori Y., Tominaga M., and Mashiba H. Effects of Diabetes on Triiodothyronine and Reverse Triiodathyronine Production in the Perfused Rat Liver and Kidney. *Diabetes*, 34:647-52, 1985.
- 37- Kaptein E. M., Grieb D. A., Spencer C. A., Wheeler W. S., and Nicoloff J. T.: Thyroxine Metabolism in the Low Thyroxine state of Critical Nonthyroidal Illnesses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53:764, 1981.
- 38- Chopra I. J., Chopra U., Smith S. R., Reza M., and Solomon D. H. Reciprocal Changes in Serum Concentrations of $3,3^1, 5^1$ - Triiodothyronine (Reverse T_3) and $3,3^1, 5$ - Triiodothyronine (T_3) in Seystemic Illnesses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41:1043, 1975.
- 39- Dorchy H., Bourdoux P., and Lemiere B.: Subclinical Thyroid Hormone Abnormalities in Type I diabetic Children andAdolescents. Relationship to Metabolic Control. *Acta Paediatr. Scand.* 74:386-389, 1985.
- 40- Radetti G., Drei F., Franzellin. F., Pasquino B., Mengarda G.: Thyroid Function in type I juvenile diabetes mellitus: tendency to the low T_3 syndrome. *Helv. Paediat. Acta.* 40:461-466 1985.

- 41- Shigemasa C., Abe K., Taniguchi S., Mitani Y., Ueta Y., Adachi T., Urabe K., Tanaka T., Yoshida A., Hori T., and Mashiba H.: The Influence of diabetes mellitus on thyrotropin response to thyrotropin - releasing hormone in untreated acromegalic patients. *J. Endocrinol. Invest.* 11:231, 1988.
- 42- Bagohi N., Palaniswami N., Desal H., Felicetta J., and Brown T. R.: Decreased Thyroidal Response to Thyrotropin in Type II Diabetes Mellitus. *Metabolism* Vo. 37 No. 7 (July) 669-671, 1988.
- 43- Kabadi U. M., and Premachandra B. N.: Glucagon Administration Induces Lowering of Serum T₃ and Rise in Reverse T₃ in Euthyroid Healthy Subjects *Horm. Metabol. Res.* 17: 667-670 1985.
- 44- Madsbad S., Laurberg P., Weeke J., Orskov H., Faber O. K., Binder C., Kraup T., Regeur L.: Very Early Changes in Circulating T₃ and rT₃ during Development of Metabolic Derangement in Diabetic Patients. *Acta. Med. Scand.* 209:385-387, 1981.
- 45- Naeije R., Goldstein J., Clumeck N., Meinhold H., Wenzel K. W., Vanhaelst L.: A Low T₃ syndrom in diabetic ketoacidosis. *Clin. Endocrinol (Oxf.)* 8:467, 1978.
- 46- Pittman, C.S., Suda, A. K., Chambers, J. B., Ray, G. Y.: Impaired 3, 5, 3¹- triiodothyronine (T₃) production in diabetic patients. *Metabolism.* 28:333, 1979.
- 47- Inada, W., Okabe J., Kazama, Y., et al. : Thyroxine turnover and transport in diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36:590-597, 1973.
- 48- Naejie, R., clumeck, N., Somers, G., et al.: Pituitary-thyroid axis in diabetic coma. *Enr. j. Clin. Invest.* 7:222, 1977.
- 49- Wilber, J. F., Banerjia, A., Prasad C., et al.: Alterations in hypothalamic pituitary-thyroid regulation produced by diabetes mellitus. *Life Sci.* 28: 1757-1763, 1981.
- 50- Yılmaz T., Can Ş., Sipahioğlu F. ve ark.: Diabetes Mellituslu olguların izlenmesinde HbA_{1C} ve Fruktozamin yöntemlerinin karşılaştırılması. *CTF. Diabet Yıllığı*-5.
- 51- Schnack, C. H., and Schernthaner G.: Pituitary Thyrotroph Function and Thyroid Hormones in Long-Standing Type-II Diabetes Mellitus before and after Insulin Treatment. *Exp. Clin. Endocrinol.* Vol. 87, No: 2. pp. 243-248 1987.
- 52- Sluszkiewicz, E.: Thyroid Function in Insulin-Dependent Diabetic Children. *Exp. Clin. Endocrinol.* Vol. 87, No. 3 pp. 345-348, 1986.
- 53- Mac Farlane, I. A., Sheppard M. C., Black E. G., Gilbey S., and Wright A. D. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in Type I diabetes: Influence of dia-

- betic metabolic control. *Acta Endocrinologica*, 106: 92-96 1984
- 54- Davidson, M. B., and Chopra I. J.: Effect of Carbohydrate and Noncarbohydrate Sources of Calories on Plasma 3, 5, 3¹-Triiodothyronine Concentrations in Man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48: 577, 1979.
 - 55- Chopra, I. J., Huang T. S., Beredo A., Solomon D. H., Teco G. N. C., and Mead J. F., Evidence for an Inhibitor of Extrathyroidal Conversion of thyroxine to 3, 5, 3¹ - Triiodothyronine in sera of Patients with Nonthyroidal Illnesses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 60: 666 1985.
 - 56- Pittman C. S., Suda A. K., Chambers J. B., JR., Mc Daniel H. G., Ray G. Y., and Preston B. K.: Abnormalities of Thyroid Hormone Turnover in Patients with Diabetes Mellitus before and after Insulin Therapy, *J. Clin Endocrinol. Metab.* 48:854, 1979.
 - 57- Turkalp I., Akman M., : Diabetes Mellitusta Kan Glikoz Kontrolü ve HbA₁ CTF. *Endokrinoloji Yıllığı 1985-1986.*
 - 58- Huang, T. S., Boado R. J., Chopra I. J., Solomon D. H., and Teco G. N. L.: The Effect of Free Radicals on Hepatic 5¹-Monodeiodination of Thyroxine and 3, 3¹, 5¹ -Triiodothyronine. *Endocrinology* 121: 498-503 1987.
 - 59- Jolin, T.: Diabetes Decreases Liver and Kidney. Nuclear 3, 5, 3¹-Triiodothyronine Receptors in Rats. *Endocrinology* 120: 2144-2151 1987.
 - 60- Braverman, L. E., Vagenakis A., et al.: Effects of Replacement Doses of Sodium -L- Thyroxine on the Peripheral Metabolism of Thyroxine and Triiodothyronine in Man. *J. Clin. Invest.* 52: 1010-1017, May 1973.
 - 61- Chopra, I. J., Van Herle, A. J., et al.: Serum Free Thyroxine in Thyroidal and Nonthyroidal Illnesses: A Comparison of Measurements by Radioimmunoassay, Equilibrium Dialysis, and Free Thyroxine Index. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51: 135, 1980.
 - 62- Saunders J., Hall S. E. H., Sonksen P. H.: Thyroid Hormones in Insulin Requiring Diabetes before and after Treatment. *Diabetalog.* Vol. 15, 29-32, 1978.
 - 63- Tibaldi, J. M., and Surks M. I.: Effects of Nonthyroidal Illness on Thyroid Function. *Medical Clinics of North America.* Vol. 69, No: 5 September 1985.
 - 64- Spaulding, S. W., Chopra I. J., Sherwin R. S., Lyall S. S.: Effect of Caloric Restriction and Dietary Composition on Serum T₃ and Reverse T₃ in Man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42:197, 1976.
 65. Parr, J. H.: The effect of long-term metabolic control on free thyroid hormone levels in diabetics during insulin treatment. *Ann. Clin. Biochem.* 24: 446-469 1987.

- 66- Burger A. G., O'connel M., Scheidegger K., Woo R., and Danforth E., JR. Monodeiodination of Triiodothyronine and Reverse Triiodothyronine During low and High Calorie Diets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 65:829 1987.
- 67- Doğançalı I., Yeni tanı konmuş İnsuline bağımlı Diabetes Mellituslu hastalarda TRH Stimulasyonu ile TSH, T₃, T₄ değerleri. Uzmanlık Tezi. Cerrahpaşa Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı. 1987.
- 68- Hatemi, H., Candan G., ve arkadaşları: Diabetiklerde Glikozillenmiş Hemoglobin (HbG_{1c}) ve Serum tetraiodotironin (T₄), Triiodotironin (T₃) ve Tiroid Stimulan Hormon (TSH) değerleri arasındaki ilişki. *CTF. Endokrinoloji Yıllığı 1985-1986.*
- 69- Candan G., Hatemi H., ve ark.: Diabetes Mellitus ve glikozillenmiş Hemoglobin. *CTF Endokrinoloji Yıllığı 1985-1986.*

T. C.
Sağlık Bakanlığı Kurulu
Yüksek Lisans
Endokrinoloji Merkezi