

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

**HİPOTİROİDİSİ OLAN KADINLARDA FETUİN A,
SİTOKERATİN 18 VE NRF-2'NİN SEVİYELERİNİN
ARAŞTIRILMASI VE BUNLARIN VÜCUT YAĞ DAĞILIMI İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esmâ YETİM

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet Ali EREN

ŞANLIURFA

2019

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇHASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİPOTİROİDİSİ OLAN KADINLARDA FETUİN A,
SİTOKERATİN 18 VE NRF-2'NİN SEVİYELERİNİN
ARAŞTIRILMASI VE BUNLARIN VÜCUT YAĞ DAĞILIMI İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esmâ YETİM

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mehmet Ali EREN

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 01/03/2019 tarih ve 2019/02 protokol numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2019

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

JÜRİ VE FAKÜLTE ONAYI

Araştırma Görevlisi Dr. Esmâ YETİM'in hazırladığı "Hipotiroidisi Olan Kadınlarda Fetuin A, Sitokeratin 18 ve NRF-2'nin Sevyelerinin Araştırılması ve Bunların Vücut Yağ Dağılımı ile İlişkisinin İncelenmesi" başlıklı tezi 20/12/2019 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek İç Hastalıkları Anabilim Dalında **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.



BAŞKAN
Prof. Dr. Tefik SABUNCU
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÜYE

Doç. Dr. Suzan TABUR
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÜYE

Prof. Dr. Mehmet Ali EREN
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun 26./12./2019 tarih ve 2019/56/..6 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

ONAY

24./12./2019

DEKAN

Prof. Dr. Mustafa DENİZ
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı yapmamda, öncelikle bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, bana vakit ayırıp her konuda yardımcı olan Prof. Dr. Mehmet Ali Eren ve Dr. Öğr. Üyesi İsmail Koyuncu'ya, anabilim dalı başkanı değerli hocam Prof. Dr. Tevfik Sabuncu'ya, dünyanın en doğru babalarından biri olan maddi manevi her türlü ihtiyacımda minnetsiz yanımda olan sevgili babacığıma, eğitim dönemine başladığım ilk günden beri hep yanımda olan, her konuda fikirleri bana rehber olan canım abim Dr. Sadık Yetim'e, her zaman merhametini hissettiğim abim Av. Ömer Yetim'e, beni gönlünün güzelliğinden dolayı her zaman hakettiğimden daha fazla seven dünyanın en naif insanı, yol arkadaşım, can dostum Asis. Dr. Meliha Özkutlu'ya kuzenim Mimar Büşra Yetim'e, ve Harran Üniversitesi İç Hastalıkları kliniğindeki meslektaşlarıma ve tüm çalışma ekibine teşekkürlerimi takdim etmekten mutluluk duyarım.

Dr. EsmayETİM

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLİGİLER	3
2.1. Tiroid Bezi ve Fonksiyonları	3
2.2. Tiroid Hormon Sentezi	3
2.3. Tiroid Hormonlarının Periferik Etkileri	3
2.4. Hipotiroidizm	4
2.4.1. Hipotiroidi Tanımı	4
2.4.2. Hipotiroidi Nedenleri	5
2.4.3. Hipotiroidi Belirti ve Bulguları	6
2.5. İnsülin Direnci	6
2.6. Oksidatif Stres	8
2.7. Vücut Kompozisyon Dağılımı	11
2.8. Hipotiroidi'de İnsülin Direnci	11
2.9. Hipotiroidi'de Oksidatif Stres Artışı	11
2.10. Hipotiroidi ve Vücut Kompozisyon Dağılımı	12
2.11. Fetuin-A	12
2.11.1. Fetuin-A Nedir	12
2.11.2. Fetuin-a ve İnsülin Direnci	13
2.12. NRF-2	14
2.12.1. NRF-2 Nedir	14
2.12.2. NRF-2 ve Oksidatif Stres	16
2.13. SİTOKERATİN 18	16
2.13.1. Sitokeratin 18 Nedir	16
3. MATERYAL VE METOD	18

3.1. Çalışma Düzeni ve Hastalar	18
3.2. Vücut Kompozisyon Analiz Yöntemi	19
3.3. Tiroid Fonksiyon Testleri ve Anti-tpo Ölçümü	19
3.4. Diğer Biyokimyasal Parametreler	19
3.5. Fetuin-A, Ck18 ve Nrf-2 Ölçümü	19
3.6. İstatistiksel Analiz	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ	30
7. KAYNAKLAR	31
8. EKLER	40
EK-1: Etik Kurul Kararı	40
EK-2: Turnittin Raporu	41

Tablo-1: Hipotiroidi Nedenleri	5
Tablo-2: Hipotiroidi Belirti ve Bulguları	6
Tablo 3: Prooksidan Maddeler	10
Tablo 4: Antioksidanların Sınıflandırılması	10
Tablo-5: İki Grup Arasında Klinik ve Laboratuar Verilerinin Karşılaştırılması	22
Tablo-6: Hipotiroidisi Olan Grupta Ultrasonografi Bulguları	23
Tablo-7: Laboratuar Bulgular Arasında Korelasyon Tablosu	23
Tablo-8: Klinik Veriler Arasındaki Korelasyon Bulguları	24
Tablo-9: Laboratuar ve Klinik Veriler Arasındaki Korelasyon Bulguları	24

Şekil-1: İnsülin Direnci Mekanizması	7
Şekil-2: İnsülin Direnci ile İlgili Patolojik Proçesler	7
Şekil-3: Oksijen Molekülünün Reaktif Ürünlere Dönüşümü	8
Şekil-4: Oksidatif Dengenin Bozulması	9
Şekil-5: Fetuin-a nın Etki Mekanizması	13
Şekil-6: Nrf-2 ve Keap1 Yapısal Özellikleri	14
Şekil-7: Nrf-2/Keap1/ARE Sinyalizasyon Yolağının Genel Şeması	15
Şekil-8: Kırılmış Ck18 Yapısı	17



KISALTMALAR

ALS	: Amyotrofik Lateral Skleroz
BIA	: Bioelektrik İmpedans Analizi
CnC	: Cap-n-Collar
CD-73	: Cluster of Differentiation (Yüzeyel Farklılaşma Antijeni)
Cl-I taşıyıcısı	: Klorür-İyodür Taşıyıcısı
DIT	: Diiyodotirozin
DM	: Diyabetis Mellitus
DNA	: Deoksinükleik asit
hARE	: İnsan Antioksidan Yanıt Elemanı
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HO	: Hidroksil Radikali
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
HT	: Hipertansiyon
IF-alfa	: İnterferon-alfa
IL-10	: İnterlökin 10
IL-17	: İnterlökin 17
IL-2	: İnterlökin-2
IL-6	: İnterlökin 6
IL-7	: İnterlökin 7
İE	: İyot Eksikliği
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MIT	: Monoiyodotirozin
Na-I taşıyıcısı	: Sodyum-İyodür Taşıyıcısı

Nrf-2	: Nükler Faktör Eritroid 2 Serbestleştirici Faktör
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
RAI	: Radyoaktif iyot
SOD	: Süperoksitdismutaz
T3	: Triiyodotironin
T4	: Levotiroksin
TKİ	: Tirozin Kinaz İnhibitörleri
TNF-alfa	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
TRH	: Tirotropin Serbestleştirici Hormon
TSH	: Tiroid Serbestleştirici Hormon
VKI	: Vücut Kütle İndeksi

ÖZET

Hipotiroidisi Olan Kadınlarda Fetuin A, Sitokeratin 18 Ve Nrf-2 Nin Seviyelerinin Araştırılması Ve Bunların Vücut Yağ Dağılımı İle İlişkisinin İncelenmesi

Dr. Esmâ YETİM

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Hipotiroidi tiroid bezindeki patolojiden dolayı T4 ve T3'ün azalması ve buna yanıt olarak serum TSH düzeyinin artmasıdır. Hipotiroidi hastalarında glukoz metabolizmasında değişiklikler meydana geldiği ve insülin direnci geliştiği, oksidatif stresin arttığı ve vücut yağ, kas ve su oranının değiştiği bilinmektedir.

Fetuin-A insülin direncinin patogeneğinde rol oynayan bir hepatokindir. Nrf-2 hücrelerde nonfonksiyone olarak bulunan ve aktivatörü tarafından aktif serbest forma geçince programlı hücre ölümünde ve antioksidan faktörlerin transkripsiyonunda rol oynayan bir protein moleküldür. Sitokeratin 18 (Ck18) fleksibl hücre içi iskeleti oluşturarak hücrenin dış faktörlere karşı direnc kazanmasını sağlayan bir ara filamenttir.

Vücut kompozisyon analizi, bioelektrik impedans analizi (BIA) adı verilen, el ve ayaklara temas eden elektrotlar yardımı ile yapılan elektriksel ölçümler ile vücut suyu, yumuşak doku ve yağ miktarlarının ölçülmesi işlemidir.

Çalışmamızın amacı, aşikar hipotiroidisi olan kişilerde Fetuin A, Nrf-2 ve Ck18 düzeylerindeki değişikliği ve vücut yağ dağılımını araştırmak ve bu belirteçler ile vücut yağ dağılımında oluşabilecek farklılıklar arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza Tip2 DM, esansiyel HT, hiperlipidemi, malignite gibi ek komorbiditesi olmayan ve aşikar hipotiroidisi olan (TSH>10 veya TSH>8 olup T3 ve T4 düşük olan) 20-45 yaş arası 34 kadın hasta alındı. Ayrıca 20-45 yaş arası, sağlıklı 34 kadın kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Çalışmamızda hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre Fetuin A (606.70 ± 34.22 mg/dl, 440.02 ± 34.22 mg/dl, $p:0.00$), Nrf-2 (1.26 ± 0.65 ng/dl, 0.69 ± 0.19 ng/dl, $p:0.00$) ve Ck18 (0.36 ± 0.13 ng/dl, 0.26 ± 0.16 ng/dl, $p:0.02$) düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulduk.

TSH ile Fetuin A düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ($r:0.401, p:0.01$). Fetuin A ile Nrf-2 arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ($r:0.468, p:0.00$). Fetuin A ile Ck18 arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ($r:0.573, p:0.00$). Nrf-2 ile Ck18 arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ($r:0.287, p:0.018$).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları bize hipotiroidide gelişen glukoz metabolizması bozukluklarında Fetuin A'nın, artan oksidatif streste Nrf-2'nin ve değişen vücut kompozisyon analizinde Ck18' in katkılarının olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidi, insülin direnci, oksidatif stres, vücut kompozisyonu, Fetuin A, Nrf-2, Ck18

ABSTRACT

Investigation of Fetuin A, Cytokeratin 18 and Nrf-2 Levels in Women with Hypothyroidism and Their Relationship with Body Fat Distribution

Esmâ YETİM, MD

Specialty Thesis, Department of Internal diseases

Aim: Hypothyroidism, due to the pathological process in the thyroid gland, is the decrease of T3 and T4 and as a result the increase of serum TSH level. It is known that some changes in glucose metabolism occur and insulin resistance develops, oxidative stress increases and fat, muscle and water level of change body in hypothyroid patients.

Fetuin-A is a hepatokine which plays a role in the pathogenesis of insulin resistance. Nrf-2 is a protein that is found as non-functional molecule in cell and plays a role in programmed cell death and transcription of antioxidant function activated free form by its activator. Cytokeratin 18 is an intermediate filament which helps cell to develop resistance to the extrinsic factors by forming flexible intracellular skeleton.

Body composition analysis, which is calculated by bioelectrical impedance analysis (BIA), is the process of measurement of body water, soft tissue and fat percentages using electrical measurement by the help of electrodes which contact hands and feet.

Our study aims to evaluate the change in Fetuin A, Nrf- 2 and Cytokeratin 18 levels and body fat distribution in hypothyroidism and to analyze the relationship between these indicators body fat distribution.

Material and Method: Thirty four women between 20-45 ages who have not an extra comorbidity like DM, essential HT, hyperlipidemia, malignancy and who have overt hypothyroidism (the ones who have TSH>10 or TSH>8 but whose T3 and T4 are low) were taken

into our study. Besides, 34 healthy women between 20-45 ages are included in the study as a control group.

Results: In our study, Fetuin-A, Nfr-2 and Cytokeratin18 levels were significantly higher in the group with hypothyroidism compared to the control group (Fetuin A; $606.70 \pm 34.22 \text{ mg/dl}$, $440.02 \pm 34.22 \text{ mg/dl}$, $p:0.00$, Nrf-2; $1.26 \pm 0.65 \text{ ng/dl}$, $0.69 \pm 0.19 \text{ ng/dl}$, $p:0.00$, Ck18; $0.36 \pm 0.13 \text{ ng/dl}$, $0.26 \pm 0.16 \text{ ng/dl}$, $p:0.02$). There was a significant positively correlation between TSH and Fetuin-A. There was a significant positively correlation between Nrf-2 and Fetuin-A. There was a significant positively correlation between Nrf-2 and Cytokeratin 18.

Conclusion: The results of our study suggested that there may be contribution of Fetuin-A in glucose metabolism disorders. Nfr-2 in increasing oxidative stress and Cytokeratin 18 in changing body composition analysis in hypothyroidism.

Keywords: Hypothyroidism, insulin resistance, oxidative stress, body composition, Fetuin A, Nfr-2, Cytokeratin 18.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan, metabolik yavaşlama ile giden bir hastalıktır (1,2).

Fetuin-A, insülin reseptörünün otofosforilasyonunu inhibe ederek insülin direncinde rol oynayan bir glikoproteindir (3).

Nükleer faktör eritroid-2 (Nrf-2), hücrelerin oksidatif ajanlara karşı direncini arttırmaktadır (4).

Sitokeratin, heterojen protein yapıda hücre ve dokulara mekanik destek sağlayan hücre iskelet komponentidir (5).

Vücut kompozisyon analizi, bioelektrik impedans analizi (BIA) adı verilen, el ve ayaklara temas eden elektrotlar yardımı ile yapılan elektriksel ölçümler ile vücut suyu, yumuşak doku ve yağ miktarlarının ölçülmesi işlemidir.

Tiroid hormonları, glukoz metabolizmasında önemli olup hipotiroidizmde mevcut veriler periferik dokularda insülin direncinin hakim olduğunu göstermektedir (6,7).

Hipotiroidide oksidatif stres artar ve hücrelerde apoptozu tetikler (8). Sitokeratin 18 (Ck18) yüksekliği, Non Alkolik Steatohepatoz (NAFLD) gelişiminin değerlendirilmesinde noninvaziv bir yöntem olup marker olarak bakılabileceğine dair çalışmalar vardır (9).

Tiroid hormonları, vücut kompozisyon dağılımının önemli bir belirleyicisidir ve lipid, karbonhidrat ve protein metabolizması üzerindeki etkileri ile vücut kompozisyonunu değiştirdiği düşünülmektedir (10). Hipotiroidik hastalarda, levotiron tedavisi ile total vücut ağırlığında ve triseps ve subskapular alanda deri kıvrım kalınlığında anlamlı azalma saptanmıştır. Total vücut yağında azalma olmamakla birlikte ortalama yağsız vücut kitlesinde azalma izlenmiştir (11).

Hipotiroidide, Fetuin-A çalışılmış ancak Ck18 düzeyi çalışılmamıştır. Visseral yağlanma artışına bağlı Fetuin-A düzeylerinde ve Ck18' de değişiklik olabileceğini düşündük.

Biz de bu bilgiler ışığında aşikar hipotiroidisi olan ve ek hastalığı olmayan hastalar ile aynı özelliklere sahip kontrol grubunda Fetuin-A, Ck18 ve Nrf-2 düzeylerini ve bunların vücut kompozisyon analizi ile olan ilikiyi çalışmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi ve Fonksiyonları

Tiroid bezi, metabolizmada çok önemli yeri olan levotiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) sentezler. Vücudun normal fizyolojisini devam ettirmesi için gereken iyot miktarı günlük 150 µg'dır, tiroid bezi bunun 120 µg'ını kullanır. Bununda 80 µg'ını T4 ve T3 sentezinde kullanır (12).

2.2. Tiroid Hormon Sentezi

İyot, tiroid bezine Na-I taşıyıcısı ile alınır. Alınan iyot pendirin ve Cl-I taşıyıcısı aracılığıyla foliküler alana taşınır. Apikal membrandan hücre içine alınan tiroid hormon öncüsü tiroglobulin iyot ile birleştirilir. İyotlu tirozil türevleri olan diiodotirozin (DIT) ve monoiyodotirozin (MIT) sentezlenir. MIT ve DIT'in birleşmesi ile T4 ve T3 oluşur. Tiroid hormon sentez basamakları tiroid peroksidaz ile kontrol edilir. Bu biyokimyasal yollar hipotalamustan serbestlenen, tirotropin serbestleştirici hormon (TRH), hipofizden salgılanan tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve T4 ile T3'ün geri bildirim etkisiyle regüle edilir. Ancak regülasyonda asıl etkili olan TSH ve tiroid hormonlarının geri bildirim etkisidir (12).

2.3. Tiroid Hormonlarının Periferik Etkileri

Tiroid hormonları, nükleusta birçok genin ekspresyonunu arttırarak yapısal, taşıyıcı ve enzimatik işlevleri olan protein yapıdaki moleküllerin sentezini arttırır (5). Lipid metabolizmasında etkili olan tiroid hormonlarının eksikliğinde; trigliserid, LDL, lipoprotein-a ve total kolesterol düzeyleri artar (13). Tiroid hormonları, doku düzeyinde glukoz tüketimini arttırırlar. Kas dokusunda ve karaciğerde glikojenolizi arttırarak kan glukoz seviyelerini yükseltirler (14). Tiroid hormonlarının eksikliğinde, doku düzeyinde insülin yanıtı artarken, fazlalığında dokuların insüline duyarlılığı azalmaktadır (15).

Açlık insülin direncini Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (Homa-IR) yöntemi ile ölçülür. Matsuda indeksi ise toklukta periferik dokularda insülin direncini yansıtır (16). Bazı çalışmalarda, tiroid hormon eksikliği olanlarda tiroid hormon düzeyleri normal olanlar ile karşılaştırıldığında Homa-IR normal bulunmuştur (17,18,19). Bazı çalışmalarda ise tiroid

hormon eksikliği olan kişilerde Homa-IR daha yüksek tespit edilmiştir (20,74). Matsuda indeksinin ise T4'ün serum düzeyleri ile doğru orantılı olup hormon düzeyi düşük kişilerde azaldığı tespit edilmiştir (18,20).

Bu çalışmaların sonucu; tiroid hormon eksikliğinde, toklukta insülin duyarlılığının azaldığını ve bazı bireylerde ise açlık durumunda insülin direnci oluştuğunu göstermektedir. Tiroid hormon eksikliğinde glukoz taşıyıcısı olan membran proteinlerinden GLUT-4 miktarının azalması ile insülinin sağladığı glukoz geçişinin azaldığı tespit edilmiştir (20).

Toklukta, tiroid hormon eksikliği olan hastalarda yağ ve kas dokularında glukoz alımının tiroid hormon düzeyleri normal olan bireylere göre azaldığı gösterilmiştir (18). Öglisemik hiperinsülinemik klemp testi ile yapılan çalışmalarda tiroid hormon düzeyleri düşük olan hastalarda replasman ile tiroid hormonları normal düzeye getirildiğinde insülin direncinde azalma olduğu gösterilmiştir (21).

2.4. Hipotiroidizm

2.4.1. Hipotiroidi Tanımı

Hipotiroidi, tiroid hormonlarının düşüklüğü nedeniyle metabolizmada yavaşlama ile giden bir klinikopatolojik süreçtir. Tiroid bezi kaynaklı primer, hipofiz bezi kaynaklı sekonder, hipotaalamus kaynaklı tersiyer hipotiroidizm ve periferik doku düzeyinde tiroid hormonlarına direnç nedeniyle olmak üzere dört sınıf altında incelenir (22).

2.4.2. Hipotiroidi Nedenleri

Tablo-1: Hipotiroidi Nedenleri (23)

Primer hipotiroidi
-Kronik otoimmün tiroidit (hashimoto tiroiditi) -Tiroid cerrahisi -Raı veya boyuna radyasyon sonrası -Ciddi iyot eksikliği veya iyot fazlalığı -Tiyonamidler, lityum, amiodaron, interferon-alfa, perklorat, tirozin kinaz inhibitörleri -Reidel tiroiditi, fibröz tiroidit, hemokromatozis, sarkoidozis -Postpartum tiroidit -Sessiz (ağrısız) tiroidit -Doğumsal tiroid agenezisi, disgenezisi veya tiroid hormon sentezinde kusurlar
Santral hipotiroidi (sekonder, tersiyer)
-Hipofiz veya hipotalamus bölgesi tümörleri (kraniyofarinjioma vb.) -İnflamatuar hastalıklar (lenfositik, granülomatöz) -İnfiltratif hastalıklar -Hemorajik nekroz (sheehan sendromu) -Hipofiz veya hipotalamus cerrahi veya ışınlaması
3)Tiroid hormon direnci

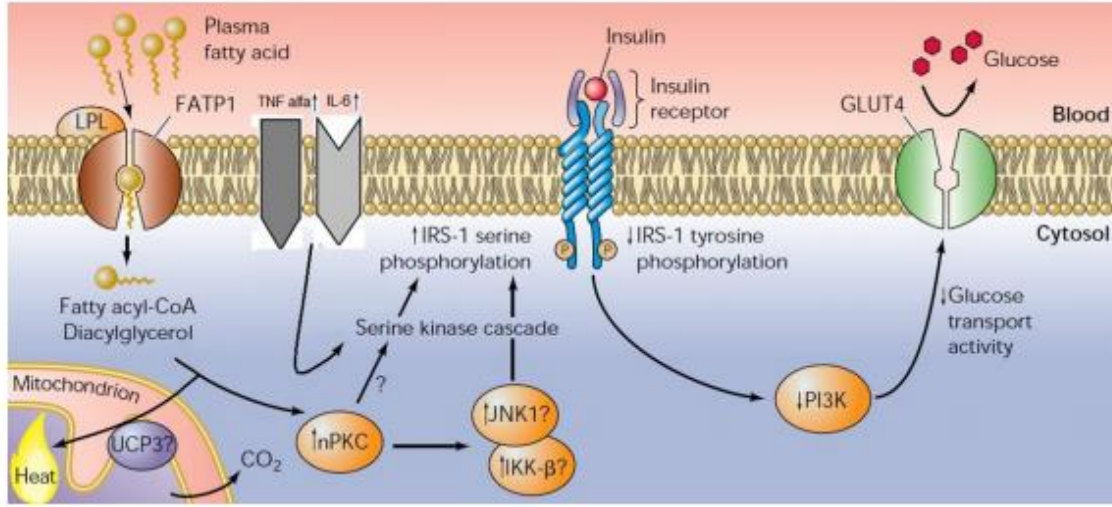
2.4.3. Hipotiroidi Belirti ve Bulguları

Tablo-2: Hipotiroidi Belirti ve Bulguları (24)

Mekanizma	Belirtiler	Bulgular
Metabolik süreçlerin yavaşlaması	Yorgunluk ve halsizlik Soğuk intoleransı Eforla nefes darlığı Kilo alımı Bilişsel işlevlerde bozulma Kabızlık	Hareket ve konuşmada yavaşlama Tendon reflekslerinde gecikme Bradikardi Karotenemi
Matriks maddelerin birikim	Kuru cilt Ses kısıklığı Ödem	Kaba cilt Yüzde kabalaşma ve kaş kaybı Periorbital ödem Dilde büyüme
Diğer	Azalmış işitme Kas ağrısı ve parestezi Depresyon Menoraji Atralji	Diyastolik hipertansiyon Plevral/perikardial efüzyon Asit Galaktore

2.5. İnsülin Direnci

İnsülin molekülüne karşı normal fizyolojik cevabın azalması veya insülinin etkili olduğu doku düzeylerinde normal insülin etkisinin oluşması için gerekli insülin düzeylerinin normal değerlere göre daha yüksek olması durumudur (25).



Şekil-1: İnsülin direnci mekanizması (26) (27)

İnsülin direnci erken erişkinlik döneminde, gestasyonel olarak, ileri yaşta ve sedanter yaşama şekline bağlı olarak fizyolojik olarak gözlenebileceği gibi DM, HT, obezite, dislipidemi ve endokrin bozukluklar gibi altta yatan organik bir sebebe bağlı veya oral kontraseptifler ve steroidler gibi bazı ilaçlara bağlı olarak da gözlenebilir (28). İnsülin rezistansı daha çok obez ve Tip2 DM olan kişilerde görüldüğü gibi obezite saptanmayıp yapılan OGGT' si normal olan kişilerin de ¼ ünde görülebilmektedir (29). Aynı şekilde primer hipertansiyonu olan bireylerinde ¼ ünde saptanabilmektedir (30). İnsülin rezistans halinin süreklilik arz etmesi durumu, Tip2 DM, HT, kalp-damar hastalıkları ve çeşitli organ malignitelerine (meme, endometrium, kolon gibi) zemin hazırlayabilir (31).



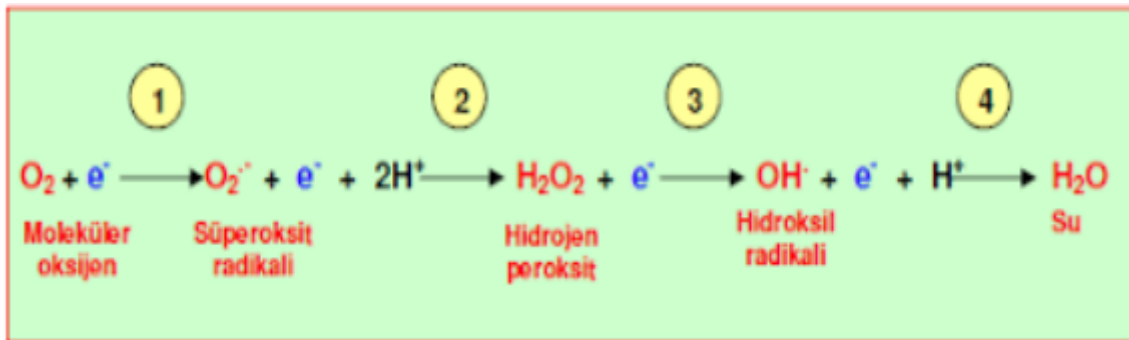
Şekil-2: İnsülin direnci ile ilgili patolojik süreçler

Artmış insülin düzeyleri sol ventrikül hipertrofisine, arterlerin intima-mediasında hipertrofiye, kardiovasküler patolojilere, sessiz serebral ve koroner iskemiler sonucu infarktlara neden olabilmektedir. Ayrıca arter duvarında inflamasyona neden olarak aterogenezin progresyonunu artırır (28,32).

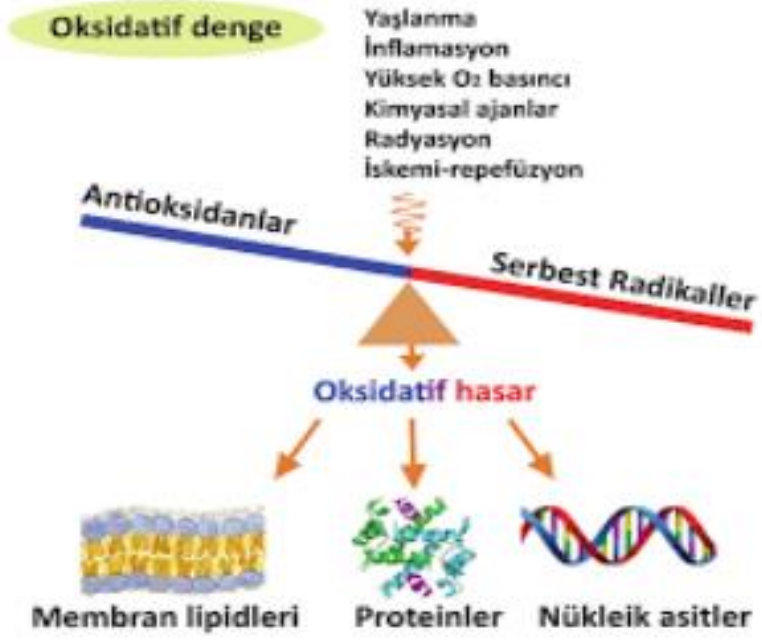
İntraabdominal yağ miktarı, bölgesel yağlanma oranı, total vücut kas kütlesi, cinsiyet ve coğrafik özellikler gibi genetik veya edinilmiş özellikler insülinin doku düzeyindeki duyarlılığını etkiler. Ayrıca yaşlanma, puberte, gebelik gibi fizyolojik süreçler de insülinin fonksiyon ve miktarında değişikliklere yol açabilmektedir (33).

2.6. Oksidatif Stres

Dokulardaki antioksidan ve prooksidan etkili bileşikler arasındaki dengenin prooksidanlar lehine bozulması ile meydana gelen duruma oksidatif stres denir. Reaktif oksijen ürünleri olan prooksidanlar doğal aerobik sürecin kaçınılmaz neticesidir. Bu nedenle aerobik hücrelerin varlığını ve işlevselliğini sürdürmesi etkili enzim ve enzim dışı antioksidan sistemlere bağlıdır. Aerobik organizmalarda sürekli meydana gelen prooksidatif ürünlerin, antioksidatif sistemlerce dengelenmesi ve olası zararlarının önlenmesi için antioksidatif ürünler ile dengelenmesi gerekmektedir. Bu dengenin prooksidatif sistem lehine bozulması ile organizma da serbest oksijen radikallerinin neden olduğu ve tüm sistemlere olumsuz etkisi olan oksidatif stres meydana gelecektir (34).



Şekil-3: Oksijen Molekülünün Reaktif Ürünlere Dönüşümü (35)



Şekil-4: Oksidatif Dengenin Bozulması (36)

Tablo 3: Prooksidan Maddeler (37)

Radikaller		Radikal olmayanlar	
-Süperoksit	O_2^-	-Hidrojen peroksit	H_2O_2
-Hidroksil	OH	-Hipokloröz asit	$HOCl$
-Alkoksil	RO	-Hipobromöz asit	$HOBr$
-Peroksil	ROO	-Singlet oksijen	1O_2
-Lipit peroksil	LOO	-Ozon	O_3
-Hidroperoksil	HO_2		

Tablo 4: Antioksidanların Sınıflandırılması (36)

A) Endojen antioksidanlar	
1. Enzimatik antioksidanlar	2. Nonenzimatik antioksidanlar
- Süperoksit dismutaz (SOD)	- Glutasyon (GSH)
- Katalaz (CAT)	- Melatonin
- Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)	- Albumin
- Glutasyon redüktaz (GR)	- Bilirubin
	- Selenyum
	- Transferrin
	- Ürik asit
	- Koenzim Q10
B) Eksojen antioksidanlar	
- Vitamin A (α -tokoferol)	
- Folik asit (B9 vitamini)	
- Vitamin C (askorbik asit)	
- Vitamin E	

2.7. Vücut Kompozisyon Dağılımı

Vücudun yağlı kütle miktarının, yağsız kütle miktarına göreceli oranıdır. (kemik, su, kas, bağ ve organ dokuları, dişler). Bioelektriksel impedans yöntemi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, dual x-ışını absorpsiyometri, su altı ağırlık ölçümü, vücut yağ miktarının ölçülmesinde kullanılan metodlardır (38,39,40).

Bioelektriksel impedans yönteminde dokulardaki elektrik akımına gösterilen direnç ölçülmekte olup bu direnç ile doku iletkenliği arasında ters orantı vardır. BIA ile vücut kompozisyon analizinin yapılması bu şekilde verilen elektrik akımının yüksek direnç gösteren dokular olan kemik ve yağda da az olması, düşük direnç gösteren dokular olan kas dokusu ve visseral organlarda yüksek olması temeline dayanır. Dokular arasındaki bu direnç farkı vücut kompozisyon dağılımı hakkında bilgi vermektedir (41,42).

2.8. Hipotiroidi'de İnsülin Direnci

Tiroid hormonları, kontrainsülinler sistemin bir parçasıdır. Tiroid hormonları tüm metabolik süreçlerde etkinliği olan hormonlardır. Düzeylerinin düşük veya yüksek olması karbonhidrat metabolizmasını etkiler (43).

Tiroid hormonlarının etkisi, hepatositler üzerinde insülin etkisinin tersidir. İnsülin direnci gelişiminde aşırı hipertiroidi risk faktörüdür. Hipotiroidi de gastrointestinal düzeyde glukoz emilimi azalır, adrenajik etkinlikteki azalma ile kas dokusu ve karaciğerde glikoneogenesis ve glikogenolizis baskılanır. Ancak periferik dokularda gelişen direnç nedeniyle, açlık ile tokluk insülin düzeylerinde yükselme izlenir. Sonuçta insülin direnci meydana gelir (44,45).

2.9. Hipotiroidi'de Oksidatif Stres Artışı

Çalışmalarda tiroidektomi sonrası hipotiroidik hastalarda sitokin düzeyleri ve sitokin düzeylerinin pürinerjik sistem enzim ekspresyonu ve etkilerinde olan değişiklikler araştırılmıştır. Bu hastalarda serumda IL-6, IL-7, IL-10, IL-17 ve TNF-alfa düzeyleri ve lenfositlerde CD73 ekspresyonunda artış görülmüştür. Ayrıca myeloperoksidaz aktivitesinde, lipid peroksidasyonu ve tiol gruplarının üretiminde artış gözlemlendi. Ek olarak bu hastaların serumunda lenfosit hücre proliferasyonu ve apoptozisi artmıştır. Bu çalışma hipotiroidizmin pürinerjik sistem değişiklikleri,

sitokin üretimi ve oksidatif strese artışla ilişkili olduğunu, hücre ölümü ve sinyalizasyonu üzerinde etkilerinin olabileceğini göstermektedir (8).

2.10. Hipotiroidi ve Vücut Kompozisyon Dağılımı

Tiroid hormonu; vücut enerji tüketiminde, vücut kitlesinin oluşumunda ve vücut kompozisyon dağılımında önemli rol oynar (46).

Hipotiroidi; insülin direnci, hiperlipidemi ve anormal vücut kompozisyonu ile ilişkilidir. Hipotiroidik hastalarda levotiron tedavisi ile total vücut ağırlığında ve triseps ve subskapular alanda deri kıvrım kalınlığında anlamlı azalma saptanmıştır. Total vücut yağında azalma olmamakla birlikte ortalama yağsız vücut kitlesinde azalma izlenmiştir. Hipotiroidik hastalarda replasman sonrası vücut yağı azalmasa da total vücut ağırlığı anlamlı olarak azalmaktadır (11).

Toplam vücut ağırlığı ve yağ kütlesi tiroid hormon düzeyleri ile anlamlı olarak korelasyon gösterir. Hipotiroidi hastalarında replasman sonrası total vücut yağında belirgin azalma saptanmaktadır (10).

Hipotiroidideki vücut kompozisyon değişiklikleri, yani yağ, kas ve kemik dokunun göreceli miktar ve kalitesindeki değişiklikler serbest tiroid hormonlarının düşüklüğüne bağlanmaktadır. Biyolojik aktif TSH reseptörlerinin yağ, kas ve kemik dokuda bulunması TSH yüksekliğinin vücut kompozisyon dağılımında önemli etkilerinin olma olasılığını arttırmaktadır (47).

2.11. Fetuin-A

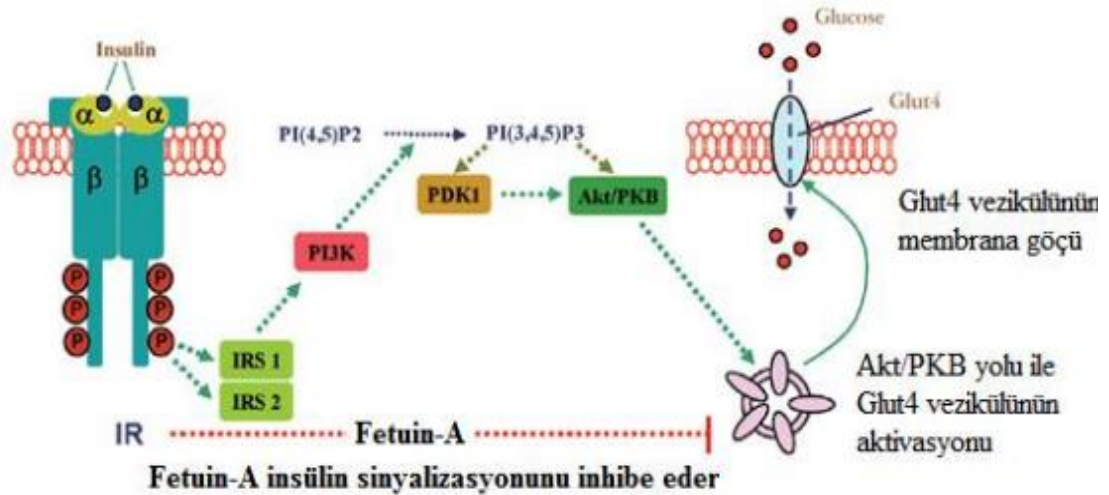
2.11.1.Fetuin-A Nedir

Hepatokinler karaciğerde sentezlenip metabolik sendromun patogenezinde rol oynayan proteinlerdir. Fetuin-A, fibroblast büyüme faktörü 21, anjiopoetin ilişkili büyüme faktörü, selenoprotein-p bunlardan bazılarıdır. Bu bileşikler metabolik sendromun komponentleri olan obezite, insülin direnci ve diyabet, hipertansiyon ve dislipideminin patogenezinde rol aynarlar (48). Fetuin-A, 1944 yılında keşfedilmiş multifonksiyonel protein yapıda bir molekül olup fizyolojik etkileri son zamanlarda anlaşılmaya başlanmıştır. İlk olarak fetal sığır serumundan izole

edilmiştir. Vasküler kalsifikasyon, kemik metabolizmasının regülasyonu, meme kanserinde hücre proliferasyonunda sinyal iletimi, insülin direnci, proteaz aktivitesinin kontrolü ve keratinosit göçü gibi normal ve patolojik süreçlerin önemli bir bileşeni olarak fonksiyon görür. Fetuin-A ayrıca nörodejeneratif süreçler için biyomarkır olarak belirlenmiştir (49).

2.11.2. Fetuin-a ve İnsülin Direnci

Fetuin-A, dolaşımda insülin direnci, obezite ve Tip2 DM ile ilişkili olup dolaşımda fosforile ve defosforile formda bulunan bir hepatokindir. Bununla birlikte insülin direncinde Fetuin-A fosforilasyon derecesinin etkileri ve fonksiyonel önemine dair çalışmalar sınırlıdır. Serum Fosfofetuin-A düzeylerinin obez farelerde, insüline dirençli diabetik sıçanlarda ve obez bireylerde arttığı gösterilmiştir (50).



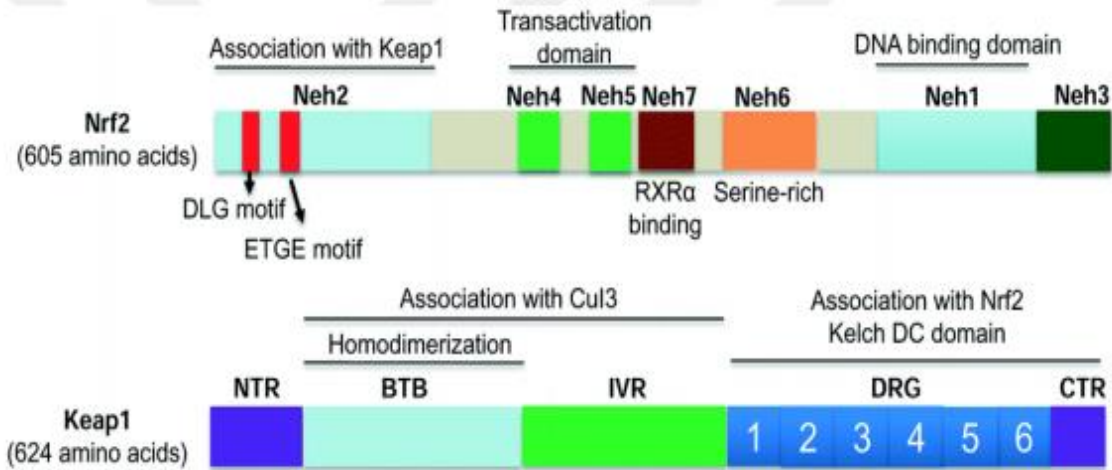
Şekil-5: Fetuin-a nın Etki Mekanizması (51)

Fetuin-A, insülin direncinin patogenezinde rol oynayan bir hepatokindir. Epidemiyolojik çalışmalarda Kafkaslarda ve Afrikalı Amerikalılarda Fetuin-A ile Tip2 DM arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Aynı şekilde Çin popülasyonunda da plazma Fetuin-A düzeyi ile Tip2 DM gelişme riski arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (52).

2.12. NRF-2

2.12.1. NRF-2 Nedir

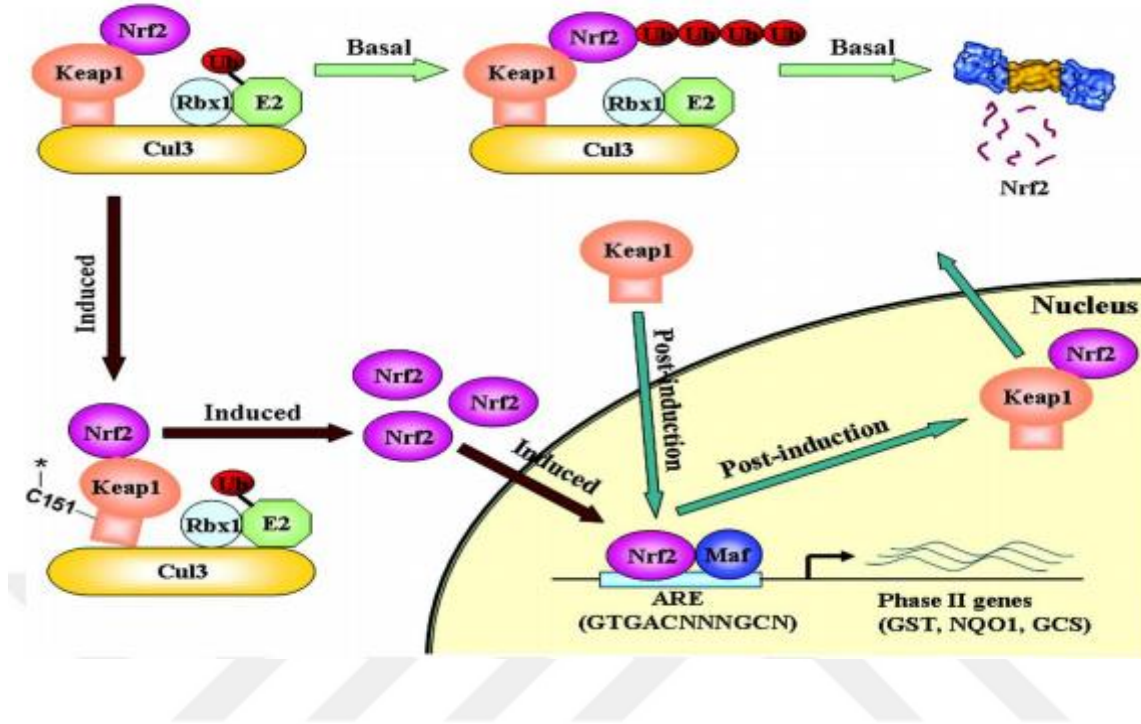
Nrf-2, hücrelerde nonfonksiyonel olarak bulunan ve aktivatörü tarafından aktif serbest forma geçince programlı hücre ölümünde ve antioksidan faktörlerin transkripsiyonunda rol oynayan bir protein morküldür. Hücrelerde tümöral gelişimi önleyerek hücreleri koruyucu özelliği bulunmaktadır. Nrf-2, cap-n-collar (CnC) ailesindedir. Hücre koruyucu sistemin, nöroprotektif, doku koruyucu, antioksidan, detoksifikasyon ve antiinflamatuvar genlerin temel düzenleyicilerindedir. Nrf-2 antioksidan moleküller, antiinflamasyon ve nöron koruyucu bileşikler, detoksifikasyon enzimleri gibi önemli fonksiyon gösteren ve metabolik dengeyi sağlamada etkili birçok molekülü kodlamaktadır (53).



Şekil-6: Nrf-2 ve Keap1 Yapısal Özellikleri.

A) Nrf-2'nin yapısal özellikleri ve korunmuş domainlerinin fonksiyonu. Nrf-2, Neh1-Neh7 olarak adlandırılan yedi adet domain içermektedir. N-terminal uçta bulunan Neh2 domaini, Keap1 ile etkileşim halinde olan iki bağlama motifi (DLG ve ETGE) içermektedir. Neh4, Neh5 ve Neh3 domainleri Nrf-2'nin transaktivasyon aktivitesi için gerekmektedir. Neh6 domaini Nrf-2 stabilitesini düzenleyen Serin'den zengin bir bölgedir. Neh1 domaini Nrf-2'nin stabilitesi, DNA bağlaması ve MAF ile dimerizasyonu için önemli olan bir basic bölge Lysin zipper motifi olduğu bildirilmiştir.

B) Keap1 proteininde korunmuş bölgelerin şematik yapısı. Keap1 üç ana domain içermektedir. BTB domaini Keap1 homodimerizasyonuna aracılık etmektedir. IVR domaini sistein rezidüleri içermekte ve C terminalinde Kelch/DGR domaini ile BTB domainini bağlamaktadır. Kelch/DGR domaini Nrf-2'nin Neh2 domaini ile bağlanmasına aracılık etmektedir (54).



Şekil-7: Nrf-2/Keap1/ARE Sinyalizasyon Yolağının Genel Şeması.

Normal koşullar altında Keap1, Nrf-2 üzerinde bulunan ETGE ve DLG motiflerine bağlanmakta ve Nrf-2'nin ubiquitinyasyon ve daha sonraki degradasyonuna sebep olarak Keap1-Cul3-E3 ubiquitin ligaz kompleksi içine Nrf-2'yi getirmektedir. Oksidatif stres veya elektrofiller Keap1'de spesifik sistein rezidüleri üzerine etki ederek Keap1-Cul3-E3 ubiquitin ligaz kompleksinde yapısal değişikliklere neden olabilmektedir. Bu değişiklikler DLG domainine bağlanan Nrf-2 -Keap1 yapısını bozabilmektedir. Nrf-2 stabil hale getirilmekte ve serbest Nrf-2 small Maf aile üyeleri ile dimerleştiği çekirdeğe doğru yer değiştirmektedir ve çeşitli hücre savunma genlerinin düzenleyici bölgeleri içinde ARE'lere (5'-puTGACNNGC-3') bağlanmaktadır.

(E) ETGE; (D) DLG (54)

Aktivatörü ile aktifleştirilen Nrf-2 organizmadaki bütün antioksidan yolların temel düzenleyicisi olan hARE (insan antioksidan yanıt elemanı) ile DNA'yı bağlamaktadır. Nrf-2 hücre nükleusunda fonksiyon kazanarak süper oksitdismutaz (SOD), katalaz, glutatyon ve diğer tüm antioksidan sistemlerin aktif hale geçmesini ve ilgili enzimlerin üretimini artmasını sağlamaktadır. Tüm bu antioksidan sistemler ve ürünleri olan moleküllerin etkileri ile hücreler korunmaya çalışılmaktadır (55).

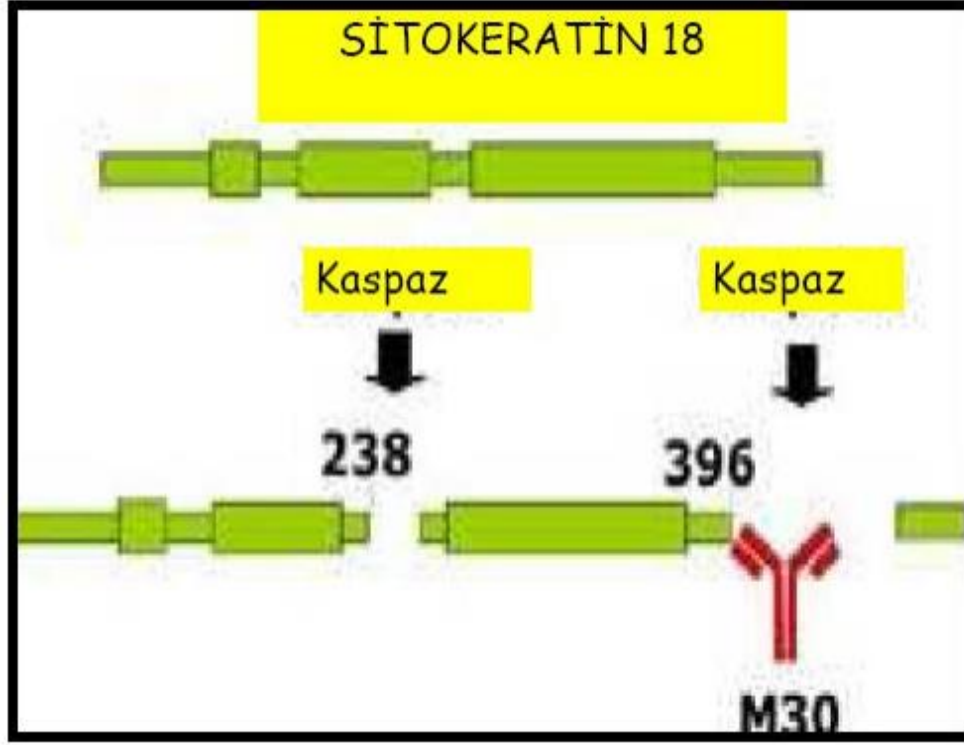
2.12.2. NRF-2 ve Oksidatif Stres

Hücrelerde oksidatif stres arttığında, Nrf-2 hücrelerin kendini hücresel düzeyde oksidatif stresin yıkıcı etkilerinden korumaları için büyük önem arz etmektedir. Negatif regülatör olan Keap1 tarafından Nrf-2 nin fonksiyonları kontrol edilmektedir. Sitoplazmada Nrf-2'nin Neh2 domaini ile birleşen Keap1, Nrf-2'nin stoplazmada kalmasını sağlar. Oksidatif stress uyarıları olması durumunda Nrf-/Keap1 kompleksi ayrılır ve Nrf-2 antioksidatif fonksiyonları olan moleküllerin transkripsiyonlarının regülasyonu için nükleusa gider (4,56,57,58). ALS hastalarında kullanılan antioksidan etkili bir ajan olan edavaronun kan-beyin bariyeri üzerindeki bu koruyucu etkisini NRF-2/HO-1 sinyal yolağı üzerinden sağladığı gösterilmiştir (59). Nrf-2, hücreleri oksidatif strese karşı koruyucu transkripsiyon faktörlerinden biridir. Akciğer dokusunun oksidatif stresin oluşturduğu hasardan korunmasında, Nrf-2'nin rolü tespit edilmiştir. Ek olarak bazı bitkisel ürünlerin, Nrf-2 transkripsiyon faktör yolağını aktive ederek akciğer dokusunu oksidatif stresten koruduğu gösterilmiştir (60).

2.13. SİTOKERATİN 18

2.13.1. Sitokeratin 18 nedir

Sitokeratinler, hücrelerin iskelet yapılarında ara filament olarak yer alırlar. Epitel doku hücrelerinde, hücre bütünlüğünün ve hücrenin mevcut dokuya uyumunu sağlaması açısından gerekli şekil yapısının sağlanmasında önemli fonksiyonları mevcuttur. Bazı veriler ayrıca sitokeratinlerin hücre migrasyonunda hücrelerin hareket ve şekline katkıda bulunduğunu ve bazı sinyal iletim yollarında fonksiyonları olduğunu göstermektedir (61). Epitel hücrelerinde hücre iskeletinin bileşenlerinden biri de sitokeratinlerdir (62). Fizyolojik ve morfolojik olarak farklı spesifik özelliklere sahip her epitel dokusu kendine fonksiyonel ve yapısal olarak uyumlu sitokeratin molekülü ile ilişkilidir (63).



Şekil-8: Kırılmış Ck18 yapısı (64)

Ck18 kolon ve ince bağırsak mukozası, mesane epitel, hepatositler ve endometriumdan salgılanır (65). Ck18 geni, 12q13 kromozomunda yer almaktadır. 3791 baz çifti içerir. Epitel doku hücrelerinde temel protein yapılarından olan tip 1 ara filamentleri kodlamaktadır (66). Sitoplazmayı oluşturmak ve doku uyumluluğunu sağlayacak fleksibl hücre içi iskeleti oluşturmak sitokeratin 18'in bilinen işlevlerindedir. Bu sayede hücrenin dış faktörlere karşı direnç kazanmasını sağlar (67,68). Ayrıca mitokondrinin normal yapısını devam ettirmesini sağlar (69).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Düzeni ve Hastalar

Bu çalışmaya Mart 2018 ile Eylül 2019 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ile Genel Dahiliye polikliniklerine başvuran hipotiroidi tanılı olup son üç ayda tedavi uyumsuzluğu nedeniyle aşikar hipotiroidisi (TSH>10 veya sT3 ve sT4 düşük olup TSH>8) olan 34 hasta kadın ve tiroid fonksiyon testleri normal olan 34 sağlıklı kadın dahil edildi. Çalışmamızda hastalardan yazılı onam ile 2.Helsinki deklarasyonunda belirtilen özelliklere uygun olarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı alındı.

Aşikar hipotiroidisi olan (grup 1,n=35) ve sağlıklı kontrol grubundan(grup 2,n=35) yaş ve VKI gibi demografik özellikleri benzer ek hastalığı olmayan (Tip2 DM, esansiyel HT, islipidemi, malignite) bireylerden oluşturuldu.

Grup-1 için dahil olma kriterleri;

- 1) Kadın cinsiyet,
- 2) 20-45 yaş arası,
- 3) Ek hastalık olmayan (DM, HT, HPL),
- 4) VKI<30 kg/m²,
- 5) TSH>10 veya T4, T3 düşük TSH>8 olan aşikar hipotiroidisi olan hastalar

Grup-2 için dahil olma kriterleri;

- 1) Kadın cinsiyet,
- 2) 20-45 yaş arası,
- 3) Ek hastalık olmayan (DM, HT, HPL),
- 4) VKI <30 kg/m²,
- 5) Tiroid fonksiyonları normal

Çalışma başlangıcından itibaren çalışmaya alınan hastaların ayrıntılı öykü, fizik muayene ile demografik bilgileri alındı. Tansiyon, nabız, VKİ, glukoz, kreatinin, ALT, TSH, sT3, sT4, Anti-TPO ve tanita cihazı ile vücut kompozisyon analizleri, tiroid ultrasonografi, Fetuin-A, Ck18 ve Nrf-2 bakıldı. Kontrol grubu TSH düzeyleri normal olan sağlıklı bireylerden seçildi. TSH normal aralık 0,35-5.5 mIU/L olarak alındı. Kontrol grubundan sT3, sT4 ve tiroid ultrasonografi istenmedi.

3.2. Vücut Kompozisyon Analiz Yöntemi

Bioempedans yöntemi ile vücut yağ, yağsız kütle ve su oranını ölçen tanita cihazı ile hastalarımızın vücut kompozisyon analizleri yapıldı.

3.3. Tiroid Fonksiyon Testleri ve Anti-tpo Ölçümü

TSH, sT3 ve sT4 değerlerine elektrokemilüminesans (ECLIA) algılamalı immunohistokimyasal yöntem ile bakıldı. Anti-TPO düzeyine bakıldı, 35 U/ml üstü pozitif kabul edildi.

3.4. Diğer Biyokimyasal Parametreler

Kreatinin, glukoz ve ALT gibi diğer biyokimyasal parametreler Roche marka ticari ölçüm kitleri ile Roche Cobas İntegra 800 otoanalizör cihazında ölçüldü.

3.5. Fetuin-A, Ck18 ve Nrf-2 Ölçümü

Hastalardan alınan numuneler santrifüj edilerek serum -80°C derecede saklandı. Çalışılacağı gün oda ısısında çözündürülerek aynı gün ticari ELİSA kitleri ile numuneler çalışıldı. Fetuin-A düzeyi standart ölçüm aralığı 10 mg/ml-4000 mg/ml, sensitivitesi 5.12 mg/ml olan ELİSA kit ile, Nrf-2 düzeyi standart ölçüm aralığı 0,2 ng/ml-70 ng/ml, sensitivitesi 0.08 ng/ml olan ELİSA kit, Ck18 düzeyi standart ölçüm aralığı 0.05ng/ml-20ng/ml, sensitivitesi 0,023 olan ELİSA kit ile ölçüldü.

3.6. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada Kolmogorov Smirnow testi ile dağılımın normal olup olmadığına bakıldı. Tüm veriler homojen dağılıyordu. Kategorik veriler n (%) olarak ifade edildi ve Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Homojen dağılan veriler iki grup arasında Student-T tesiti kullanılarak karşılaştırıldı. veriler arası ilişkinin olup olmadığı Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya yaş ve VKİ ortalaması benzer, tamamı kadınlardan oluşan, 34 aşikar hipotiroidili hasta ve 34 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışmada hasta ve kontrol grubunda glukoz, ALT, kreatinin, TSH, anti-TPO, Fetuin-A, Nrf-2 ve Ck18 çalışıldı. Yine her iki grupta, tanita cihazı ile vücut yağ, su ve yağsız kütle oranları değerlendirildi.

Hasta grubunda ayrıca serbest T3 ve serbest T4 bakıldı. Hipotiroidili grupta tiroid bezi; heterojenite, kanlanma artışı, nodül ve psoudonodül açısından ultrasonografi ile değerlendirildi.

Yaş ortalaması hasta grubunda 31.06 ± 5.76 , kontrol grubunda 29.47 ± 6.31 (p:0.06), VKİ ortalaması hasta grubunda 25.79 ± 2.60 kg/m², kontrol grubunda 25.22 ± 2.74 kg/m² (p:0.37), kreatinin ortalaması hasta grubunda 0.71 ± 0.11 , kontrol grubunda 0.70 ± 0.06 (p:0.62), alt ortalaması hasta grubunda 16.82 ± 6.18 , kontrol grubunda 18.47 ± 10.32 (p:0.80), glukoz ortalaması hasta grubunda 89.65 ± 10.14 mg/dl, kontrol grubunda 85.62 ± 6.92 mg/dl saptandı (p:0.06). TSH ortalaması hasta grubunda 31.36 ± 35.33 µU/ml, kontrol grubunda 2.57 ± 1.03 µU/ml saptandı (p:0.00).

Hipotiroidi grubunda yapılan ultrasonografide hastaların 14'ünde(%41.2) kanlanma artışı, 26'sında(%76.5) heterojenite, 5'inde(%14.7) nodül, 3'ünde(%8.8) pödonodül saptandı.

Vücut kompozisyon analizinde su oranı ortalaması hipotiroidili grupta 47.78 ± 5.21 , kontrol grubunda 51.99 ± 4.16 saptandı (p:0.00). Yağsız kütle oranı hipotiroidi grubunda 65.24 ± 7.14 kontrol grubunda 71.23 ± 5.60 saptandı (p:0.00). Yağ oranı hipotiroidi grubunda 34.74 ± 7.13 , kontrol grubunda 28.51 ± 5.28 saptandı (p:0.00).

Fetuin-A, hipotiroidili grupta 606.70 ± 34.22 mg/dl, kontrol grubunda 440.02 ± 34.22 mg/dl saptandı (p:0.00). Nrf-2, hipotiroidili grupta 1.26 ± 0.65 ng/dl, kontrol grubunda 0.69 ± 0.19 ng/dl saptandı (p:0.00). Ck18, hipotiroidili grupta 0.36 ± 0.13 ng/dl, kontrol grubunda 0.26 ± 0.16 ng/dl saptandı (p:0.02).

Çalışmamızda, TSH ile kreatinin arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r:0.401, p:0.001). TSH ile Fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r:0.401, p:0.01).

Fetuin-A ile Nfr-2 arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r:0.468,p:0.00). Fetuin-A ile Ck18 arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r:0.573,p:0.00). Nrf-2 ile Ck18 arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r:0.287,p:0.018). Fetuin-A ile TSH ve vücut yağ oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r:0.401,p:0.001,r:0.387,p:0.001).

VKI ile su oranı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (r:-0.706,p:0.00). VKI ile yağsız kütle oranı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (r:-0.711,p:0.00). Su oranı ile yağ oranı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (r:-0.987,p:0.00). Yağsız kütle ile yağ oranı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (r:0.983,p:0.00).

Su oranı ile yağsız kütle oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r:0.987, p:0.00). VKI ile yağ oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r:0.693, p:0.00).

Tablo-5: İki Grup Arasında Klinik ve Laboratuar Verilerinin Karşılaştırılması

Veriler	Grup 1	Grup 2	p
Yaş(yıl)	31.06±5.76	29.47±6.31	0.06
VKI(kg/m ²)	25.79±2.60	25.22±2.74	0.37
Su (%)	47.78±5.21	51.99±4.16	0.00
Yağsız kütle(%)	65.24±7.14	71.23±5.60	0.00
Yağ(%)	34.74±7.13	28.51±5.28	0.00
TSH(μU/ml)	31.36±35.33	2.57±1.03	0.00
Kreatinin	0.71±0.11	0.70±0.06	0.62
ALT	16.82±6.18	18.47±10.32	0.80
Glukoz(mg/dl)	89.65±10.14	85.62±6.92	0.06
Fetuin-a(mg/ml)	606.70±34.22	440.02±34.22	0.00
Nrf-2(ng/ml)	1.26±0.65	0.69±0.19	0.00
Ck18(ng/dl)	0.36±0.13	0.26±0.16	0.02

Tablo-6: Hipotiroidisi Olan Grupta Ultrasonografi Bulguları

	sayı	yüzde
Kanlanma artışı	14	41.2
Heterojenite	26	76.5
Nodül	5	14.7
Psödonodül	3	8.8

Tablo-7: Laboratuvar Bulgular Arasında Korelasyon Tablosu

parametreler	Glukoz	tsh	kreatinin	Nrf-2	Ck-18	Fetuina
Glukoz		r:0.095 p:0.440	r:0.302 p:0.012	r:0.095 p:0.439	r:0.009 p:0.941	r:0.238 p:0.051
TSH	r:0.095 p:0.440		r:0.401 p:0.001	r:0.168 p:0.171	r:0.228 p:0.061	r:0.401 p:0.001
Kreatinin	r:0.302 p:0.012	r:0.401 p:0.001		r:-0.153 p:0.213	r:0.039 p:0.754	r:0.155 p:0.206
Nrf-2	r:0.095 p:0.439	r:0.168 p:0.171	r:-0.153 p:0.213		r:0.287 p:0.018	r:0.468 p:0.000
Ck-18	r:0.009 p:0.941	r:0.228 p:0.061	r:0.039 p:0.754	r:0.287 p:0.018		r:0.573 p:0.000
Fetuin-A	r:0.238 p:0.051	r:0.401 p:0.001	r:0.155 p:0.206	r:0.468 p:0.000	r:0.573 p:0.000	

Tablo-8: Klinik Veriler Arasındaki Korelasyon Bulguları

	Yaş	VKI	Su oranı	Yağsız kütle	Yağ oranı
Yaş		r:0.105 p:0.388	r:0.046 p:0.708	r:0.016 p:0.895	r:-0.036 p:0.768
VKI	r:0.105 p:0.388		r:-0.706 p:0.000	r:-0.711 p:0.000	r:0.693 p:0.000
Su oranı	r:0.046 p:0.708	r:-0.706 p:0.000		r:0.987 p:0.000	r:-0.987 p:0.000
Yağsız kütle	r:0.016 p:0.895	r:-0.711 p:0.000	r:0.987 p:0.000		r:-0.983 p:0.000
Yağ oranı	r:-0.036 p:0.768	r:0.693 p:0.000	r:-0.987 p:0.000	r:-0.983 p:0.000	

Tablo-9: Laboratuvar ve Klinik Veriler Arasındaki Korelasyon Bulguları

	Fetuin-A	Nrf-2	Ck18	VKI	Su oranı	Yağ oranı	Yağsız kütle
Fetuin-A		r:0.468 p:0.000	r:0.573 p:0.000	r:0.117 p:0.341	r:-0.370 p:0.002	r:0.387 p:0.001	r:-0.377 p:0.001
Nrf-2	r:0.468 p:0.000		r:0.287 p:0.018	r:-0.032 p:0.794	r:-0.124 p:0.314	r:0.127 p:0.297	r:-0.124 p:0.305
Ck18	r:0.573 p:0.000	r:0.287 p:0.018		r:0.025 p:0.839	r:-0.041 p:0.741	r:0.044 p:0.720	r:-0.045 p:0.711
VKI	r:0.117 p:0.341	r:-0.032 p:0.794	r:0.025 p:0.839		r:-0.706 p:0.000	r:0.693 p:0.000	r:-0.711 p:0.000
Su oranı	r:-0.370 p:0.002	r:-0.124 p:0.314	r:-0.041 p:0.741	r:-0.706 p:0.000		r:-0.987 p:0.000	r:0.987 p:0.000
Yağ oranı	r:0.387 p:0.001	r:0.127 p:0.297	r:0.044 p:0.720	r:0.693 p:0.000	r:-0.987 p:0.000		r:-0.983 p:0.000
Yağsız kütle	r:-0.377 p:0.001	r:-0.124 p:0.305	r:-0.045 p:0.711	r:-0.711 p:0.000	r:0.987 p:0.000	r:-0.983 p:0.000	

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda;

Hipotiroidili grupta glukoz metabolizmasında etkili olan Fetuin-A düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, Oksidatif strese rolü olan Nrf-2 düzeyleri hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, Vücut kompozisyon dağılımında etkili olduğunu düşündüğümüz Ck18 düzeyi hipotiroidi grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, Hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre vücut kompozisyon analizinde, vücut su yüzdesi ve yağsız kütle oranı anlamlı olarak düşük saptanırken, vücut yağ oranı yüksek, TSH ile Fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon ve Fetuin-A düzeyleri ile yağ oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

İnsülin direnci kandaki normal veya artmış insülin konsantrasyonuna rağmen kas dokusunda, yağ dokusunda, karaciğerde ve diğer dokularda azalmış insülin duyarlılığını içeren bir glukoz metabolizması bozukluğu olarak tanımlanmıştır. İnsülin direnci prereseptör, reseptör ve postreseptör düzeyinde gelişebilir (70,71).

Tiroid hormonları vücutta metabolizmanın düzenlenmesinde rol alır. Karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması ile diğer hormonların yanıtlarını etkilerler (72,73). Karbonhidrat metabolizması bozukluklarının aşikar hipotiroidide geliştiği gösterilmiştir (74). İnsülin direncinin şiddeti hipotiroidinin ciddiyeti ile orantılıdır. Subklinik hipotiroidinin karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri ise halen tartışmalıdır (74,44,75). Aşikar hipotiroidi insülin direnci için risk faktörü olarak kabul edilir (20,18,76-79). Hipotiroidi vücut ağırlığının artmasına ve lipid profilinde değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler adipoz dokuda insülin ve glukoz metabolizmasında gelişen değişikliklerle ilişkilidir (80,81).

Gierach ve ark.'nın yaptığı çalışmada hipotiroidide bozulmuş karbonhidrat metabolizmasının nedeninin periferik dokularda gelişen insülin direncine bağlı olduğu düşünülmektedir (43). Khan ve ark.'nın yaptığı ötiroid ve subklinik hipotiroidili hastaların karşılaştırıldığı ve insülin direncinin Homa-IR ile ölçüldüğü çalışmada insülin direnci subklinik hipotiroidili grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (82). Kar ve ark.'nın yaptığı hipotiroid ve ötiroid hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre serum TSH, leptin, adiponektin ve Homa-IR düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (83).

Dimimtriadis ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hipotiroidide insülin direncinin gelişmesinde olası bir mekanizma olarak periferik dokulara azalmış kan akımının sebep olabileceği gösterilmiştir (18).

Shim ve ark.'nın yaptığı Fetuin-A'nın insülin direncinde bir belirteç olabileceğine dair çalışmada fazla kilolu ve obez çocuklar ile düşük ve normal kilolu çocuklar karşılaştırılmıştır. Serum Fetuin-A düzeyleri VKI, trigliserid düzeyleri, insülin seviyesi, Homa-IR düzeyi, sistolik ve diastolik kan basıncı ile pozitif korelasyon gösterirken, HDL-K düzeyleri ile negatif korelasyon göstermiştir. Çok değişkenli lineer regresyon analizinde yaş, cinsiyet, VKİ ve lipid profilleri için ayar yapıldıktan sonra Fetuin-A, Homa-IR ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (84). Ren ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada insülin direnci olan sıçanlarda Fetuin-A düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (50).

Fetuin-A, insülin direncinin patogenezinde rol oynayan bir hepatokindir. Epidemiyolojik çalışmalarda Kafkaslarda ve Afrikalı Amerikalılarda Fetuin-A ile insülin direnci ve Tip2 DM arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Aynı şekilde Çin popülasyonunda plazma Fetuin-A düzeyi ile Tip2 DM gelişme riski arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (52). Hepatik yağ birikiminin olduğu hastalarda serum Fetuin-A seviyelerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (85-87). Cui ve ark.'nın Çin popülasyonunda yaptığı bir çalışmada serum Fetuin-A düzeyi NAFLD gelişmesinde potansiyel bir biomarker olarak önerilmiştir (88). Karaciğerde ve iskelet kaslarında insülin reseptör tirozin kinazı inhibe eden bir hepatokin olan Fetuin-A'nın karaciğer yağlanması tetiklediği kardiyometabolik hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir (89).

Peter ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Fetuin-A düzeyinin hepatic steatozda arttığı gösterilmiş olup buna glukoz metabolizmasına olan etkilerinin neden olduğu düşünülmektedir (90). Tseng ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada serum Fetuin-A hipertiroidili hastalarda düşük bulunmuş. Ayrıca ötiroidizmin sağlanması ile Fetuin-A düzeyleri artmış ve TSH düzeyleri ile arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (91). Bakiner ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hipotiroidili hastalarda Fetuin-A düzeyi kontrol gruplarına göre düşük saptanmış olup levotiroksin ile ötiroidi sağlandığında bu düzeylerde artma olduğu gözlenmiştir. Plazma TSH ve Fetuin-A düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (92). Daha önce yapılan bir çalışmada yüksek Fetuin-A düzeylerinin yaşlılarda artmış visseral yağ dokusu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (93). Robinson ve ark.'nın yaptığı sleeve gastrektomi yapılan hastalarda preoperatif dönemde diyet ile

ve postoperatif dönemde, adiposit çapı ve Fetuin-A düzeylerinin bakıldığı bir çalışmada Fetuin-A düzeyleri düştükçe adiposit çapının azaldığı gösterilmiştir (94).

Bizim çalışmamızda, hipotiroidili hastalarda daha önce Bakiner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın aksine Fetuin-A düzeyinin artmış olduğu bulundu. Ayrıca Fetuin-A düzeyi literatürde diğer gruplarda gösterilen veriler ile uyumlu olarak vücut yağ oranı ile ilişkili saptandı. Bizim hastalarımız daha önce hipotiroidi tanısı olan ve en az üç aydır tedavisiz kalmış hastalardı. Oysa Bakiner ve arkadaşları yeni tanı hipotiroidiler ile çalışmışlardı. Bu da bize uzun süreli hipotiridin yağ dağılımını etkileyerek Fetuin-A düzeyini arttırdığını düşündürmektedir.

Baldissarelli ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada tiroidektomi sonrası hipotiroidi gelişen hastalarda pürinerjik sistemde değişiklikler olduğu, sitokin üretimi ve oksidatif stresin arttığı ve bunun hücre yaşamı ve sinyalizasyonunu etkilediği gösterilmiştir (8). Tiroid hormon bozukluklarında hipokampusta morfolojik ve biyokimyasal anormallikler geliştiği bildirilmektedir (95). Tiroid hormon bozuklukları ile ilişkili gelişen bu anormalliklerin oksidatif stres kaynaklı hasara bağlı ortaya çıkıyor olabileceği gösterilmiştir (96). Salami ve ark.'nın yaptığı çalışmada, oksidatif strese yanıt olarak artan bir molekül olan Apolipoprotein-D düzeylerine hipotiroidik sıçanlarda bakılmış. Bu çalışmada hipotiroidide Apo-D'nin aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir (97). Bocheva ve ark.'nın yaptığı bir hayvan çalışmasında hipotiroidili grupta ötiroid kontrol grubuna göre ultraviyole ışınları ile gelişen oksidatif strese bağlı deri hasarının kontrol grubuna göre belirgin arttığı gösterilmiştir. Bunun hipotiroidide artan lipid peroksidasyonu sonucu gelişen oksidatif stres artışına bağlı olabileceği bildirilmektedir (98) .

Nrf-2, oksidatif stres altında hücre koruyucu gen transkripsiyonunu aktive eder. Bu yüzden Nrf-2 oksidatif stres kaynaklı kanser gibi patolojiler için yüksek değerli bir terapötik hedef olarak kabul edilmektedir (99). Nrf-2; antioksidan moleküller, anti-İflamasyon ve nöron koruyucu bileşikler, detoksifikasyon enzimleri gibi önemli fonksiyon gösteren ve metabolik dengeyi sağlamada etkili birçok molekülü kodlamaktadır (53). Aktivatörü ile aktifleştirilen Nrf-2 organizmadaki bütün antioksidan yolların temel düzenleyicisi olan hARE (insan antioksidan yanıt elemanı) ile DNA'yı bağlamaktadır. Nrf-2 hücre nükleusunda fonksiyon kazanarak süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon ve diğer tüm antioksidan sistemlerin aktif hale geçmesini ve ilgili enzimlerin üretimini artmasını sağlamaktadır. Tüm bu antioksidan sistemler ve ürünleri olan moleküllerin etkileri ile hücreler korunmaya çalışılmaktadır (55). Meng ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Morchella Esculenta meyvesinin alkole bağlı akut karaciğer

hasarında hepatoprotektif etkisine bakılmış. Bu çalışmada *Morchella Esculenta*'nın antioksidan sistemleri Nrf-2 gen aktivasyonu üzerinden aktive ederek alkole bağlı karaciğer hasarını hafiflettiği gösterilmiştir (100).

Hipotiroidide oksidatif stresin arttığı bilinmektedir. Oksidatif stresin artması durumunda antioksidan bir faktör olarak Nrf-2 seviyeleri artmaktadır. Yaptığımız literatür taramasında hipotiroidide Nrf-2 düzeyi ile ilgili daha önce yapılmış bir çalışma olmadığını gördük. Bizim çalışmamızda hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre Nrf-2 düzeylerini anlamlı olarak yüksek saptadık. Hipotiroidide artan oksidatif strese yanıt olarak antioksidan etkileri olan Nrf-2'nin düzeylerinin arttığını düşünüyoruz.

Sitokeratinler hücrelerin iskelet yapılarında ara filament olarak yer alırlar. Epitel doku hücrelerinde hücre bütünlüğünün korunmasında ve hücrenin mevcut dokuya uyumu açısından gerekli şekil yapısının sağlanmasında önemli fonksiyonları mevcuttur. Ayrıca sitokeratinlerin hücre migrasyonunda, hücrelerin hareket ve şekline katkıda bulunduğunu ve bazı sinyal ileti yollarında fonksiyonları olduğunu gösteren veriler mevcuttur (61). Ck18 geni 12q13 kromozomunda yer almaktadır. Epitel doku hücrelerinde temel protein yapılarından olan tip 1 ara filament kodlamaktadır (66).

Ck18'in yapılan çalışmalarda hepatik steatoz ve fibrozis gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. Safarian ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada NAFLD'de Ck18 düzeyleri ile steatoz ve fibrozis derecesi arasındaki ilişki incelenmiştir. Ck18 düzeyleri ile karaciğer steatozis ve fibrozis derecesinin anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (101). Bu da Ck18'in organ parankimlerinde yağlanma artışına neden olabileceğini göstermektedir. Hipotiroidide Ck18'in etkilenebileceğine dair daha önce yapılan bir çalışma yoktur.

Demir ve ark.'nın ratlarda yaptığı bir çalışmada hipotiroidinin NAFLD'ye neden olabileceği gösterilmiştir (102). Chung ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hipotiroidili hastalarda sağlıklı kontrollere göre ultrasonografi ile belirlenen NAFLD'nin sıklığının daha fazla olduğu rapor edilmiştir (103). Yine daha önce yapılmış çalışmalarda hipotiroidili hastalarda kontrol gruplarına göre NAFLD'nin daha yaygın olduğu ve hipotiroidinin NAFLD gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (104).

Bizim çalışmamızda Ck18 düzeyinin hipotiroidili grupta artmış olduğunu bulduk. Bu durum hipotiroidide görülen visseral yağlanma ile ilişkili olabilir. Hipotiroidide daha objektif

olarak karaciğer yağlanması derecesini gösteren tekniklerin kullanıldığı çalışmalarda Ck18 ile yağlanmanın derecesini gösteren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tiroid hormonu vücut enerji tüketiminde, vücut kitlesinin oluşumunda ve vücut kompozisyon dağılımında önemli rol oynar (46). Tiroid hormon bozukluklarında vücut kompozisyon dağılımı hormon konsantrasyonları ile ilişkilidir. Tiroid hormon düzeylerinin replasman ile normal aralıklara getirilmesi ile vücut su, kas ve yağ oranı ile birlikte total vücut ağırlığı belirgin olarak etkilenmektedir (10). Seppel ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hipotiroidinin vücut yağ oranını artırarak total ağırlık artışına neden olduğu gösterilmiştir (105). Miyakawa ve ark.'nın hipotiroidli hastalarda BIA ile vücut kompozisyon analizi yaptıkları bir çalışmada bu hastalarda yağsız vücut kitlesi ve su oranı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (106). Biz de çalışmamızda hastalarımızda yaptığımız vücut kompozisyon analizinde yağ oranının arttığını, su oranının azaldığını tespit ettik. Bu bulgularımız önceki yapılan çalışmalar ile benzerdi.

Çalışmamızın bir başka sonucu Fetuin-A düzeyi ile vücut yağ oranı ve TSH arasında pozitif korelasyon olmasıydı. Bu sonuç bize hipotiroidide oluşan yağ artışının glikoz metabolizmasını etkileyebileceğini, ve bu etkilenmeden sorumlu faktörlerden birinin de Fetuin- A olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Hipotiroidi vücutta birçok sistemi olumsuz yönde etkileyen bir durumdur. Hipotiroidi durumunda vücut yağ ve kas dağılımında değişiklikler olmakta, visseral yağlanma artmaktadır. Bu durum insülin direncine neden olabilmektedir. Ayrıca hipotiroidiye karşı oluşan oksidan durumu düzeltebilmek için vücut antioksidan sistemi aktive edebilmektedir. Bizim çalışmamızda da hipotiroidide yağ dağılımının bozulduğu, bu durumun Fetuin-A ve Ck18 düzeylerinde artışa neden olduğu gösterildi. Ayrıca Nrf-2 düzeyi oksidan durumun varlığını gösterir şekilde, kompensatuar mekanizma olarak artmış bulundu. Hipotiroidi uzun dönemde vücut kompozisyonunda değişikliğe ve metabolik ve stres mekanizmalarında bozulmaya yol açabilmektedir. Bu nedenle tanınması ve gerekli tedavilerin uygulanması, olumsuz etkilerin ortaya çıkmasına engel olacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2012;22(12):1200-35.
2. Kim B. Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid* 2008; 18: 141–4.
3. Wang, Yeli, et al. "Plasma Fetuin-A Levels and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in A Chinese Population: A Nested Case-Control Study." *Diabetes & metabolism journal* 2019;43.
4. Itoh K, Chiba T, Takahashi S, Ishii T, Igarashi K, Katoh Y et al. An Nrf2/small Maf Heterodimer Mediates the Induction of Phase II Detoxifying Enzyme Genes Through Antioxidant Response Elements. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997; 236(2): 313-22.
5. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. 1 ed, İstanbul: Yüce Basımevi 2001; 858-68.
6. Misra, S., and B. Singh. "Insulin resistance and hypothyroidism: a complex relationship in non-alcoholic fatty liver disease." *Journal of the Indian Medical Association* 111.5 (2013): 324-6.
7. Dimitriadis, George, et al. "Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91.12 2006; 4930-7.
8. Baldissarelli, Jucimara, et al. "Increased cytokines production and oxidative stress are related with purinergic signaling and cell survival in post-thyroidectomy hypothyroidism." *Molecular and Cellular Endocrinology* 2019; 110594-5.
9. Kwok, R., et al. "Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 39.3 2014; 254-69.
10. Stangierski, Adam, et al. "Treatment of severe thyroid function disorders and changes in body composition." *Endokrynologia Polska* 67.4 2016; 359-66.
11. Sirigiri, Sangeetha, et al. "Correction of Hypothyroidism Leads to Change in Lean Body Mass without Altering Insulin Resistance." *European thyroid journal* 5.4 2016; 247-52.
12. Akçakaya, Adem, Bora Koç, and Ferhat Ferhatoğlu. "Tiroid Anatomisi ve Cerrahi Yaklaşım." *Okmeydanı Tıp Dergisi* 28.1 2012; 1-9.

13. Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones (Athens)* 2002; 1(4): 218-23.
14. Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. 12.ed, Ankara 2000; 1007-17.
15. Duckworth WC. Insulin degradation: mechanisms, products, and significance. *Endocr Rev* 1988; 9(3): 319-45.
16. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-70.
17. Krassas GE, Pontikides N, Loustis K, Koliakos G, Constantinidis T, Kaltsas T. Resistin levels are normal in hypothyroidism and remain unchanged after attainment of euthyroidism: relationship with insulin levels and anthropometric parameters. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 606-12.
18. Kurdiova, T., Balaz, M., Vician, M., Maderova, D., Vlcek, M., Valkovic, L. vd., (2014). “Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies”, *J Physiol*, 592(Pt 5):1091–107.
19. Gimenez-Palop O, Gimenez-Perez G, Mauricio D, Berlanga E, Potau N, Vilardell C, et al. Circulating ghrelin in thyroid dysfunction is related to insulin resistance and not to hunger, food intake or anthropometric changes. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 73-9.
20. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 785-90.
21. Handisurya A, Pacini G, Tura A, Gessi A, Kautzky-Willer A. Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical and overt hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 963-9.
22. Foley T, Malvaux P, Blizzard R. Thyroid disease. In: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ, (eds). *Wilkins' the diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence* (4th edition). Illionis: charles c thomas publisher, 1994; 457-533.
23. Erdoğan ve ark. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu, 2019; 42-3.
24. Surks MI. Clinical manifestations of hypothyroidism. Uptodate. Jun 2013. Available from URL: <http://www.uptodate.com/contents/clinicalmanifestations-of-hypothyroidism>
25. Berson, S. and R. Yalow, Insulin “antagonists” and insulin resistance. *Diabetes mellitus: Theory and practice*, 1970; 388-423.

26. Shulman GI. Unraveling the cellular mechanism of insulin resistance in humans: new insights from magnetic resonance spectroscopy. *Physiology*. 2004;19:183-90.
27. Rutledge AC, Adeli K. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutrition reviews*. 2007;65(6 Pt 2): 13-23.
28. Altunoğlu, E.G., (2012). “İnsülin Direnci InsulinResistance”, *İstanbul Tıp Derg- Istanbul Med J*, 13(3):137-40.
29. Hollenbeck, Clarie, et al., Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1987; 64(6): 1169-73.
30. Ferrannini, Eleuterio, et al., Insulin resistance in essential hypertension. *New England Journal of Medicine*, 1987; 317(6): 350-7.
31. Güldal Altunoğlu, Esma, İnsülin Direnci. *Istanbul Medical Journal*, 2012; 13(3)
32. Rakugi, H., Kamide, K. ve Ogihara, T., “Vascular signaling pathways in the metabolic syndrome” *Curr Hypertens Rep*, 2002; 4:105-11.
33. Ferrannini, Ele, et al., Insulin action and age: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes*, 1996; 45(7): 947-53.
34. Sies H. Oxidativestress: frombasicresearchtoclinicalapplication. *Am J Med* 1991;91(suppl 3C):30-8.
35. Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of Free Radicals and Antioxidants on Oxidative Stress: A Review. *Journal of Dental & Allied Sciences*. 2012;1(2):63-66.
36. Ozcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif Stres ve Hücre İçi Lipit, Protein ve DNA Yapıları Üzerine Etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations (JCEI)*. 2015; 6(3): 331-36.
37. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free Radicals and Antioxidants in Normal Physiological Functions and Human Disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2007; 39: 44-84.
38. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University. 1999
39. Fox RA, Mejer DJ. Obesity: Diagnostik and measurement issues. İn: Rotatar AF, Fox RA, editors. *Obesity in children and youth measurement characteristic, causes and treatment*. 1st, Springfield, Charles C Thomas Pub Ltd. 1989; 3-18.
40. Slyper AH. Clinical review 168: What vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherogenesis, and a potential clinical role for ultrasound in pediatric risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(7): 3089-95.

41. Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz. Obesity in children. In: Lifshitz F editör: Obesity, diabetes mellitus insülin resistance and hipoglisemia. Informa Healthcare USA, inc., New York: 2007; 1-37.
42. Martelletti P, Andreoli A, Bernoni RM, Di Sabato F, Del Bolgia F, Baldi A, Sasso GF, Bare R, De Lorenzo A, Giacovazzo M. Bioelectrical impedance assay (BIA) of total body composition in alcohol-induced migraine patients. Preliminary Report Headache: The Journal of Head and Face Pain 1991; 31(1): 41-5.
43. Mialich M.S, Sicchieri F.J.M, Jordao J.A.A. Analysis of body composition: A critical review of the use of bioelectrical impedance analysis. International Journal of Clinical Nutrition 2014; 2(1): 1-10.
44. Gierach M, Gierach J, Junik R. Insulin Resistance and thyroiddisorders. Endokrynologia Polska 2014;65(1):70-6.
45. Mitrou P, Boutati E, Lambadiari V, et al. Insulinresistance in hypothyroidism: the role of IL-6 and TNF alfa. Eur J Endocrin 2010; 162:121-6.
46. Rakel RE. Textbook of FamilyMedicine E-Book. ElsevierHealthSciences, DiabetesMellitus, JeffUnger 57, Russel White, 2015; 34: 782-815.
47. Samuels, Mary H., et al. "Thyroid function variation in the normal range, energy expenditure, and body composition in L-T4-treated subjects." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 102.7 2017; 2533-42.
48. Bursell, J., et al. "TSH receptor activation and body composition." The Journal of endocrinology 204.1 2010; 13-20.
49. Esfahani, Maryam, Mostafa Baranchi, and Mohammad Taghi Goodarzi. "The implication of hepatokines in metabolic syndrome." Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 2019
50. Mori, Katsuhito, Masanori Emoto, and Masaaki Inaba. "Fetuin-A: a multifunctional protein." Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery 5.2 (2011): 124-46.
51. Ren, Guang, et al. "Phosphorylation status of fetuin-A is critical for inhibition of insulin action and is correlated with obesity and insulin resistance." American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 2019
52. Dasgupta S, Bhattacharya S, Maitra S, Pal D, Majumdar SS, Datta A, et al. Mechanism of lipid induced insulin resistance: activated PKCepsilon is a key regulator. Biochimica et biophysica acta. 2011;1812(4):495-506.

53. Chan JY, Han XL, Kan YW. Isolation of cDNA Encoding the Human NF-E2 Protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90(23): 11360-11370.
54. Chu, X., Liu, Y. and Zhang, H., Activating or Inhibiting Nrf-2?, *Trends in Pharmacological Sciences*, 2017;38 (11): 953-5.
55. Jaramillo MC, Zhang DD. The Emerging Role of the Nrf2-Keap1 Signaling Pathway in Cancer. *Genes Dev*. 2013; 27(20): 2179-91.
56. Cho, H.Y. and Kleeberger, S.R., Nrf2 protect against airway disorders, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2010;244: 43–56.
57. Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, Igarashi K, Engel JD et al. Keap1 Represses Nuclear Activation of Antioxidant Response Elements by Nrf2 Through Binding to the Amino-terminal Neh2 Domain. *Genes Dev*. 1999; 13(1): 76-86.
58. Zhang DD. Mechanistic Studies of the Nrf2-Keap1 Signaling Pathway. *Drug Metab Rev*. 2006; 38(4): 769-89.
59. Kensler TW, Wakabayashi N, Biswal S. Cell Survival Responses to Environmental Stresses via the Keap1-Nrf2-ARE Pathway. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2007; 47: 89-116.
60. Liu, Jing, et al. "Protective effect of edaravone on blood-brain barrier by affecting NRF-2/HO-1 signaling pathway." *Experimental and therapeutic medicine* 18.4 2019; 2437-42.
61. Yuan, C., Tian, L., Yang, B. and Zhou, H., Isoalantolactone Protects LPS-Induced Acute Lung Injury Through Nrf-2 Activation, *Microbial Pathogenesis*, 2018;123: 213-8.
62. Miettinen E. Keratin immunohistochemistry: Update of applications and pitfalls. *Pathol Ann*, 1993; 28:113-43.
63. Langbein L, Rogers MA, Winter H et al. The catalog of human hair keratins I. Expression of the nine type I members in the hair follicle. *J Biol Chem*, 1999; 274: 19.874-84.
64. C. S. Ramaekers, A. Huysmans, G. Schaart, Tissue distribution of keratin 7 as monitored by a monoclonal antibody. *Exp Cell Res* ,1987; 170:235-89.
65. Ku NO, Omary MB. Effect of mutation and phosphorylation of type I keratins on their caspase-mediated degradation. *J Biol Chem* 2001; 276:26792-8.
66. Quinlan RA, Schiller DL, Hatzfeld M, et al. Patterns of expression and organization of cytokeratin intermediate filaments. *Ann NY Acad Sci*, 1985; 455: 282-306.
67. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31:11–24.

68. Fuchs E, Cleveland DW. A structural scaffolding of intermediate filaments in health and disease. *Science* 1998;279:514–9.
69. Coulombe PA, Wong P. Cytoplasmic intermediate filaments revealed as dynamic and multipurpose scaffolds. *Nat Cell Biol* 2004;6:699–706.
70. Kumemura H, Harada M, Yanagimoto C, Koga H, et al. Mutation in keratin 18 induces mitochondrial fragmentation in liver-derived epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;367:33–40.
71. Wesołowski P., Wańkiewicz Z., Insulinooporność–metody rozpoznawania i następstwa kliniczne. *Nephrol Dial Pol* 2011; 15: 243–246.
72. Grzesiuk W, Szydlarska D, Jóźwik K. Insulinooporność w endokrynopatach. *Endokrynol Otył Zab Przem Mat* 2008; 5: 38–44.
73. Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Pharmacol.* 2002;440:85–98.
74. Potenza M, Via MA, Yanagisawa RT. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocr Pract.* 2009;15:254–62.
75. Szurkowska M, Szafraniec K, Gilis-Janiszewska A et al. Wskaźniki insulinooporności w badaniu populacyjnym i ich wartość predykcyjna w określeniu zespołu metabolicznego. *Przegląd Epidemiologiczny* 2005; 59: 743–51.
76. Chubb SA, Davis WA, Inman Z et al. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 480–6.
77. Rochon C, Tauveron I, Dejax C et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci* 2003; 104: 7–15.
78. Cettour-Rose P, Theander-Carillo C, Asencio C et al. Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilisation, a defect partially corrected by central leptin infusion. *Diabetologia* 2005; 48: 624–33.
79. Pujanek M, Bronisz A, Małecki P et al. Pathomechanisms of The development of obesity in some endocrinopathies – an overview. *Endokrynol Pol* 2013; 63: 150–5.
80. Tamer G, Mert M, Tamer I et al. Effects of thyroid autoimmunity on abdominal obesity and hyperlipidaemia. *Endokrynol Pol* 2011; 62: 421–8.
81. Menon VU, Sundaram KR, Unnikrishnan AG, Jayakumar RV, Nair V. Kumar High prevalence of undetected thyroid disorders in an iodine sufficient adult south Indian population. *Jour Indian Med Assoc.* 2009;107:72–77.

82. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Int J Obesity Rel Metab Dis.* 2000;24:109–13.
83. Khan, Sikandar Hayat, et al. "Insulin resistance and glucose levels in subjects with subclinical hypothyroidism." *J College Phys Surg Pak* 2017; 27: 329-33.
84. Kar, Kaushik, and Satwika Sinha. "Variations of adipokines and insulin resistance in primary hypothyroidism." *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 11.8 2017; BC07.
85. Shim, Young Suk, et al. "Fetuin-A as an alternative marker for insulin resistance and cardiovascular risk in prepubertal children." *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2017; 38323-4.
86. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Kröber SM, Machicao F, Fritsche A, Häring HU. Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care.* 2006;29:853–57.
87. Reinehr T, Roth CL. Fetuin-A and its relation to metabolic syndrome and fatty liver disease in obese children before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4479–85.
88. Haukeland JW, Dahl TB, Yndestad A, Gladhaug IP, Løberg EM, Haaland T, Konopski Z, Wium C, Aasheim ET, Johansen OE, Aukrust P, Halvorsen B, Birkeland KI. Fetuin A in nonalcoholic fatty liver disease: in vivo and in vitro studies. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:503–10.
89. Cui, Zhengsen, Rong Xuan, and Yunmei Yang. "Serum fetuin A level is associated with nonalcoholic fatty liver disease in Chinese population." *Oncotarget* 8.63 2017; 107149.
90. Auberger P, Falquerho L, Contreres JO, Pages G, Le Cam G, Rossi B, Le Cam A. Characterization of a natural inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase: cDNA cloning, purification, and anti-mitogenic activity. *Cell* 1989; 58: 631-40.
91. Peter, Andreas, et al. "The hepatokines fetuin-A and fetuin-B are upregulated in the state of hepatic steatosis and may differently impact on glucose homeostasis in humans." *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 314.3 2017; 266-73.
92. Tseng, Fen-Yu, et al. "Serum levels of fetuin-A are negatively associated with log transformation levels of thyroid-stimulating hormone in patients with hyperthyroidism or euthyroidism: An observational study at a medical center in Taiwan." *Medicine* 97.46 2018;
93. Bakiner, Okan, et al. "Plasma fetuin-A levels are reduced in patients with hypothyroidism." *European journal of endocrinology* 170.3 2014; 411-8.

- 94.** Ix, Joachim H., et al. "Fetuin-A and change in body composition in older persons." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94.11 2009; 4492-8.
- 95.** Robinson, Katie N., et al. "Larger omental adipocytes correlate with greater Fetuin-A reduction following sleeve gastrectomy." *BMC obesity* 6.1 2019; 15-6.
- 96.** Gilbert M, Sui L, Walker M, Anderson W, Thomas S, Smoller S, Schon J, Phani S, Goodman J Thyroid hormone insufficiency during brain development reduces parvalbumin immunoreactivity and inhibitory function in the hippocampus. *Endocrinology* 2007; 148(1): 92–102
- 97.** Rego AC, Oliveira CR Mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in excitotoxicity and apoptosis: implications for the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Neurochem Res* 2003; 28(10):1563–74
- 98.** Salami, Marziyeh, et al. "Hippocampal Up-Regulation of Apolipoprotein D in a Rat Model of Maternal Hypo-and Hyperthyroidism: Implication of Oxidative Stress." *Neurochemical research* 44.9 2019; 2190-201.
- 99.** Bocheva, Georgeta, Maria Valcheva-Traykova, and Boycho Landzhov. "Does hypothyroidism augment sun-induced skin damage?." *Redox Report* 23.1 2018; 180-7.
- 100.** S. Menegon, et al. The dual roles of Nrf2 in cancer *Trends Mol. Med.*, 2016; 22: 578-93.
- 101.** Meng, Bo, et al. "Hepatoprotective Effects of *Morchella esculenta* against Alcohol-Induced Acute Liver Injury in the C57BL/6 Mouse Related to Nrf-2 and NF-κB Signaling." *Oxidative medicine and cellular longevity* 2019
- 102.** Safarian, Mohammad, et al. "Effect of diet-induced weight loss on cytokeratin-18 levels in overweight and obese patients with liver fibrosis." *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 13.2 2019; 989-94.
- 103.** Demir, Şule, et al. "Histopathologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease in hypothyroidism-induced rats." *International journal of endocrinology* 2016
- 104.** G. E. Chung, D. Kim, W. Kim et al., "Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism," *Journal of Hepatology*, 2012; 57(1): 150–6.
- 105.** Eshraghian and A. H. Jahromi, "Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review," *World Journal of Gastroenterology*, 2014; 20(25): 8102–9.
- 106.** Seppel T, Kosel A, Schlaghecke R. Bioelectrical impedance assessment of body composition in thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 493–498.

- 107.** Miyakawa, Megumi, et al. "Serum leptin levels and bioelectrical impedance assessment of body composition in patients with Graves' disease and hypothyroidism." *Endocrine Journal* 46.5 1999; 665-73.

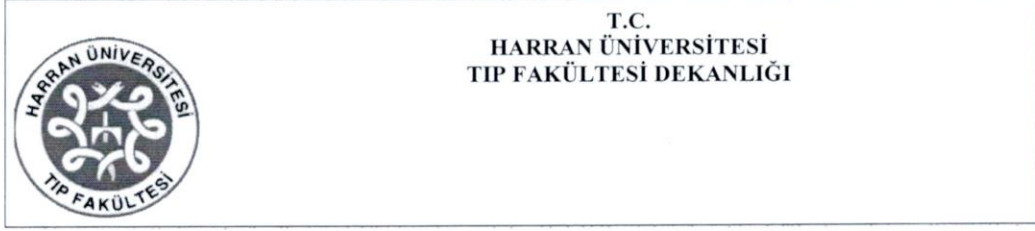


8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Kararı

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı	
TARİH	: 05.07.2018
OTURUM	: 07
SAAT	: 13:00
18/07/14	<p>Karar: Üniversitemiz Endokrinoloj Anabilim Doç. Dr. Mehmet Ali EREN'in yürütücüsü olduğu 'Hipotiroidisi Olan Kadınlarda Fetuin-A, Sitokeratin 18 ve Nrf-2 Seviyelerinin Araştırılması ve Bunların Vücut Yağ Dağılımı ile İlişkisinin İncelenmesi" başlıklı çalışmaya Etik Kurul onayı verilmesine,</p> <p>Oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p>AŞLI GİRİDİR</p> <p>Prof. Dr. Zehra YILMAZ Etik Kurul Başkanı</p>

EK-2: Turnittin Raporu



T.C. :58438471336
Adı, Soyadı : ESMA YETİM
Anabilim Dalı:İÇ HASTALIKLARI
Tezin Adı : HİPOTİROİDİSİ OLAN KADINLARDA FETUİN A, SİTOKERATİN 18 VE NRF-2 NİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI VE BUNLARIN VÜCUT YAĞ DAĞILIMI İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM KOORDİNASYON KURULU BAŞKANLIĞINA

Yukarıda başlığı belirtilen HİPOTİROİDİSİ OLAN KADINLARDA FETUİN A, SİTOKERATİN 18 VE NRF-2 NİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI VE BUNLARIN VÜCUT YAĞ DAĞILIMI İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ çalışmamın; *kapak sayfası, giriş, ana bölümler ve sonuç* kısımlarından oluşan toplam 51 sayfalık kısmına ilişkin, 15/11/2019 tarihinde şahsım/ danışmanım tarafından "TURNITIN" adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, benzerlik oranı % 20 'tir.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç,
- 2- Kaynakça hariç
- 3- Alıntılar hariç
- 4- 6 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Yukarıda bilgileri verilen tezin, Mezuniyet Sonrası Eğitim Koordinasyon Kurulu tarafından kabul edilen Uzmanlık Tezinin orijinallik raporu alınması uygulama esasları ile belirlenen azami benzerlik oranlarını aşmadığını ve bütün bilgilerin, akademik kurallara uygun olarak toplanıp sunulduğunu, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçları andığımı, blok şeklinde alıntılar yapmadığımı ve tüm alıntıların bilimsel atıf kuralları çerçevesinde kaynağını gösterdiğimi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi ile Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesinin 8. maddesinde yer alan etik ihlallerden her hangi birisinin yer almadığını, etik ihlal tespiti halinde, tüm hukuki yasal işlemleri kabul ediyorum.

Gereğini saygılarımla arz ederim. 20/11/2019

Tezi Hazırlayan Uzmanlık Öğrencisinin
Adı-Soyadı:ESMA YETİM

İmzası:

Yukarıda yer alan raporun ve beyanın doğruluğunu onaylarım20/11/2019

Danışmanın

Unvanı-Adı-Soyadı:Prof.Dr.Mehmet Ali Eren

İmzası:

Not: Tezde benzerlik oranı %25'ten yüksek olmamalıdır.

Prof.Dr. Mehmet Ali EREN
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları ABD
Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. B. D.
Dip.No: 4086 İht. No: 130/04/14763

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 15-Kas-2019 14:34 +03
 NUMARA: 1214378607
 Kelime Sayısı: 7666
 Gönderildi: 1

Benzerlik Endeksi
%20

Kaynağa göre Benzerlik
 İnternet Sources: %18
 Yayınlar: %16
 Öğrenci Ödevleri: %13

HİPOTİROİDİSİ OLAN KADINLARDA FETUİN A,SİTOKERATİN 18 VE NRF-2 NİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI VE BUNLARIN VÜCUT YAĞ DAĞILIMI İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ Esmâ Yetim tarafından

4% match (yayınlar)

... .. "Çocuk ve Ergen Obsesif-Kompulsif Bozukluk Hastalarının Bilişsel İşlevlerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması: Geniş Katımlı Nöropsikolojik Bir Çalışma", *Nöro Psikiyatri Arşivi*, 2012

2% match (22-Eyl-2018 tarihli internet)

https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/FP.2014.0010/32244

2% match (21-May-2019 tarihli internet)

https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/TezGoster?key=Br_XTptK8CZ70f0jGX9xEvFbCj9h_ggHzR_YV1DwtiSXQ1FEUCdjqWZRkiId4Fj5

2% match (yayınlar)

Zhengsen Cui, Rong Xuan, Yunmei Yang, "Serum fetuin A level is associated with nonalcoholic fatty liver disease in Chinese population", *Oncotarget*, 2017

1% match (28-Ağu-2016 tarihli internet)

<http://www.dergipark.ulgakim.gov.tr/msd/article/view/5000179190/0>

1% match (05-Eyl-2017 tarihli internet)

http://www.jcdr.net/articles/PDF/10345/26666_CE%5BRa%5D_F%28Sh%29_PF1%28NE_VT_SS%29_PFA%28NE_SS%29.p

1% match (yayınlar)

YÖNTEM GÖK, Nesrin, GÖNENC ORTAKÖYLÜ, Mediha, BAHADIR, Ayşe, ALKAN, Egen and CAĞLAR, Emel, "Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Vasküler Endotelial Growth Faktör İle İnflamasyon Belirteçlerinin Kan Düzeylerinin Karşılaştırılması ve Fonksiyonel Parametrelerle Arasındaki İlişki", *Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği*, 2013.

1% match (03-May-2016 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Cumhuriyet University on 2016-05-03

1% match (28-Kas-2017 tarihli internet)

<http://s-space.snu.ac.kr/bitstream/10371/137029/1/000000146323.pdf>

1% match (18-Nis-2017 tarihli öğrenci ödevleri)

Submitted to Batman University on 2017-04-18

1% match (28-Nis-2014 tarihli internet)

<http://mcr.aacrjournals.org/content/10/4/485.long>

1% match (15-Eyl-2019 tarihli internet)

<https://www.karger.com/Article/FullText/448889>

1% match (07-Oca-2017 tarihli internet)

<http://www.e-sciencecentral.org/articles/pubreader/SC000020826>

1% match (11-Tem-2014 tarihli internet)

<http://www.tahudegitsel.org/assets/Uploads/pdf/kongre-kitabi.pdf>

1% match (14-Kas-2019 tarihli internet)

<https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00063.2017>

1% match (24-Nis-2019 tarihli internet)

<https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/nyas.12098>

1. GİRİŞ VE AMAÇ Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan, metabolik yavaşlama ile giden bir hastalıktır (1,2). Fetuin-A, insülin reseptörünün otofosforilasyonunu inhibe ederek insülin direncinde rol oynayan bir glikoproteindir (3). Nükleer faktör eritroid-2 (Nrf-2), hücrelerin oksidatif ajanlara karşı direncini arttırmaktadır (4). Sitokeratin, heterojen protein yapıda hücre ve dokulara mekanik destek sağlayan hücre iskelet komponentidir (5). Vücut kompozisyon analizi, bioelektrik impedans analizi (BIA) adı verilen, el ve ayaklara temas eden elektrotlar yardımı ile yapılan elektriksel ölçümler ile vücut suyu, yumuşak doku ve yağ miktarlarının ölçülmesi işlemidir. Tiroid hormonları, glukoz metabolizmasında önemli olup hipotiroidizmde mevcut veriler periferik dokularda insülin direncinin hakim olduğunu göstermektedir (6,7). Hipotiroidide oksidatif stres artar ve

hücrelerde apoptozu tetikler (8). Sitokeratin 18 (Ck18) yüksekliği, Non Alkolik Steatohepatoz (NAFLD) gelişiminin değerlendirilmesinde noninvaziv bir yöntem olup marker olarak bakılabileceğine dair çalışmalar vardır (9). Tiroid hormonları, vücut kompozisyon dağılımının önemli bir belirleyicisidir ve lipid, karbonhidrat ve protein metabolizması üzerindeki etkileri ile vücut kompozisyonunu değiştirdiği düşünülmektedir (10). Hipotiroidik hastalarda, levotiron tedavisi ile total vücut ağırlığında ve triceps ve subskapular alanda deri kıvrım kalınlığında anlamlı azalma saptanmıştır. Total vücut yağında azalma olmamakla birlikte ortalama yağsız vücut kitlesinde azalma izlenmiştir (11). Hipotiroidide, Fetuin-A çalışılmış ancak Ck18 düzeyi çalışılmamıştır. Visseral yağlanma artışına bağlı Fetuin-A düzeylerinde ve Ck18' de değişiklik olabileceğini düşündük. Bu bilgiler ışığında aşikar hipotiroidisi olan ve ek hastalığı olmayan hastalar ile aynı özelliklere sahip kontrol grubunda Fetuin-A, Ck18 ve Nrf-2 düzeylerini ve vücut kompozisyon dağılımlarını inceledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tiroid Bezi ve Fonksiyonları Tiroid bezi, metabolizmada çok önemli yeri olan levotiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) sentezler. Vücudun normal fizyolojisini devam ettirmesi için gereken iyot miktarı günlük 150 µg'dır, tiroid bezi bunun 120 µg'ını kullanır. Bununda 80 µg'ını T4 ve T3 sentezinde kullanır (12).

2.2.Tiroid Hormon Sentezi İyot, tiroid bezine Na-I taşıyıcısı ile alınır. Alınan iyot pendirin ve Cl-I taşıyıcısı aracılığıyla foliküler alana taşınır. Apikal membrandan hücre içine alınan tiroid hormon öncüsü tiroglobulin iyot ile birleştirilir. İyotlu tirozil türevleri olan diiodotirozin (DIT) ve monoiodotirozin (MIT) sentezlenir. MIT ve DIT'in birleşmesi ile T4 ve T3 oluşur. Tiroid hormon sentez basamakları tiroid peroksidaz ile kontrol edilir. Bu biyokimyasal yollar hipotalamustan serbestlenen, tirotropin serbestleştirici hormon (TRH), hipofizden salgılanan tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve T4 ile T3'ün geri bildirim etkisiyle regüle edilir. Ancak regülasyonda asıl etkili olan TSH ve tiroid hormonlarının geri bildirim etkisidir (12).

2.3.Tiroid Hormonlarının Periferik Etkileri Tiroid hormonları, nükleusta birçok genin ekspresyonunu artırarak yapısal, taşıyıcı ve enzimatik işlevleri olan protein yapıdaki moleküllerin sentezini artırır (5).Lipid metabolizmasında etkili olan tiroid hormonlarının eksikliğinde; trigliserid,LDL, lipoprotein-a ve total kolesterol düzeyleri artar (13).Tiroid hormonları, doku düzeyinde glukoz tüketimini artırır. Kas dokusunda ve karaciğerde glikojenolizi artırarak kan glukoz seviyelerini yükseltirler (14).Tiroid hormonlarının eksikliğinde, doku düzeyinde insülin yanıtı artarken, fazlalığında dokuların insüline duyarlılığı azalmaktadır (15). Açlık insülin direncini *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (Homa- IR)* yöntemi ile ölçülür. Matsuda indeksi ise toklukta periferik dokularda insülin direncini 2 yansıtır (16).Bazı çalışmalarda, tiroid hormon eksikliği olanlarda tiroid hormon düzeyleri normal olanlar ile karşılaştırıldığında Homa-IR normal bulunmuştur (17,18,19).Bazı çalışmalarda ise tiroid hormon eksikliği olan kişilerde Homa-IR daha yüksek tespit edilmiştir (20,74).Matsuda indeksinin ise T4'ün serum düzeyleri ile doğru orantılı olup hormon düzeyi düşük kişilerde azaldığı tespit edilmiştir (18,20). Bu çalışmaların sonucu; tiroid hormon eksikliğinde, toklukta insülin duyarlılığının azaldığını ve bazı bireylerde ise açık durumda insülin direnci oluştuğunu göstermektedir. Tiroid hormon eksikliğinde glukoz taşıyıcısı olan membran proteinlerinden GLUT-4 miktarının azalması ile insülinin sağladığı glukoz geçişinin azaldığı tespit edilmiştir (20). Toklukta, tiroid hormon eksikliği olan hastalarda yağ ve kas dokularında glukoz alımının tiroid hormon düzeyleri normal olan bireylere göre azaldığı gösterilmiştir (18). Öğlisemik hiperinsülinemik klemp testi ile yapılan çalışmalarda tiroid hormon düzeyleri düşük olan hastalarda replasman ile tiroid hormonları normal düzeye getirildiğinde insülin direncinde azalma olduğu gösterilmiştir (21).

2.4.Hipotiroidizm

2.4.1.Hipotiroid Tanımı Hipotiroidi, tiroid hormonlarının düşüklüğü nedeniyle metabolizmada yavaşlama ile giden bir klinikopatolojik süreçtir. Tiroid bezi kaynaklı primer,hipofiz bezi kaynaklı sekonder,hipotalamus kaynaklı tersiyer hipotiroidizm ve periferik doku düzeyinde tiroid hormonlarına direnç nedeniyle olmak üzere dört sınıf altında incelenir (22).

2.4.2. Hipotiroidi Nedenleri Tablo 1: Hipotiroidi Nedenleri (23)

Primer hipotiroidi -Kronik otoimmün tiroidit (hashimoto tiroiditi) -Tiroid cerrahisi -Rai veya boyuna radyasyon sonrası -Ciddi iyot eksikliği veya iyot fazlalığı -Tiyonamidler, lityum, amiodaron, interferon-alfa, perklorat, tirozin kinaz inhibitörleri -Reidel tiroiditi, fibröz tiroidit, hemokromatozis, sarkoidozis -Postpartum tiroidit -Sessiz (ağrısız) tiroidit -Doğumsal tiroid agenezisi, disgenезisi veya tiroid hormon sentezinde kusurlar

Santral hipotiroidi (sekonder, tersiyer) -Hipofiz veya hipotalamus bölgesi tümörleri (kraniyofarinjioma vb.) -İnflamatuvar hastalıklar (lenfositik, granülatöz) -İnfiltratif hastalıklar -Hemorajik nekroz (sheehan sendromu) -Hipofiz veya hipotalamus cerrahi veya ışınlaması

3)Tiroid hormon direnci 2.4.3.Hipotiroidi Belirti ve Bulguları Tablo 2: Hipotiroidi belirti ve bulguları (24)

Mekanizma Belirtiler Bulgular Metabolik süreçlerin yavaşlaması Yorgunluk ve halsizlik Soğuk intoleransı Eforla nefes darlığı Kilo alımı Bilşsel işlevlerde bozulma Kabızlık Hareket ve konuşmada yavaşlama Tendon reflekslerinde gecikme Bradikardi Karotenemi Matriks maddelerin birikim Kuru cilt Ses kısıklığı Ödem Kaba cilt Yüzde kabalaşma ve kaş kaybı Periorbital ödem Dilde büyüme Diğer Azalmış ışıltma Kas ağrısı ve parestezi Depresyon Menoraji Atrajli Diyastolik hipertansiyon Plevral/perikardial efüzyon Asit Galaktore

2.5.İnsülin Direnci İnsülin molekülüne karşı normal fizyolojik cevabın azalması veya insülinin etkili olduğu doku düzeylerinde normal insülin etkisinin oluşması için gerekli insülin düzeylerinin normal değerlere göre daha yüksek olması durumudur (25). Şekil 1: İnsülin direnci mekanizması (26) (27) İnsülin direnci erken erişkinlik döneminde, gestasyonel olarak, ileri yaşta ve sedanter yaşama şekline bağlı olarak fizyolojik olarak gözlenebileceği gibi DM, HT, obezite, dislipidemi ve endokrin bozukluklar gibi altta yatan organik bir sebebe bağlı veya oral kontraseptifler ve steroidler gibi bazı ilaçlara bağlı olarak da gözlenebilir (28). İnsülin rezistansı daha çok obez ve Tip2 DM olan kişilerde görüldüğü gibi obezite saptanmayıp yapılan OGGT' si normal olan kişilerin de ¼ ünde görülebilmektedir (29). Aynı şekilde primer hipertansiyonu olan bireylerinde ¼ ünde saptanabilmektedir (30). İnsülin rezistans halinin süreklilik arz etmesi durumu, Tip2 DM, HT, kalp-damar hastalıkları ve çeşitli organ malignitelerine (meme, endometrium, kolon gibi) zemin hazırlayabilir (31). Şekil 2: İnsülin direnci ile ilgili patolojik süreçler Artmış insülin düzeyleri sol ventrikül hipertrofinde, arterlerin intima-mediasında hipertrofiye, kardiyovasküler patolojilere, sessiz serebral ve koroner iskemiler sonucu infarktlara neden olabilmektedir. Ayrıca arter duvarında inflamasyona neden olarak aterosklerozün progresyonunu artırır (28,32). İntraabdominal yağ miktarı, bölgesel yağlanma oranı, total vücut kas kütlesi, cinsiyet ve coğrafik özellikler gibi genetik veya edinilmiş özellikler insülinin doku düzeyindeki duyarlılığını etkiler.Ayrıca yaşlanma,puberte,gebelik gibi fizyolojik süreçler de insülinin fonksiyon ve miktarında değişikliklere yol açabilmektedir (33).

2.6.Oksidatif Stres Dokulardaki antioksidan ve prooksidan etkili bileşikler arasındaki dengenin prooksidanlar lehine bozulması ile meydana gelen duruma oksidatif stres denir. Reaktif oksijen ürünleri olan prooksidanlar doğal aerobik sürecin kaçınılmaz neticesidir. Bu nedenle aerobik hücrelerin varlığını ve işlevselliğini sürdürmesi etkili enzim ve enzim dışı antioksidan sistemlere bağlıdır. Aerobik organizmalarda sürekli meydana gelen prooksidatif ürünlerin, antioksidatif sistemlerce dengelenmesi ve olası zararlarının önlenmesi için antioksidatif ürünler ile dengelenmesi gerekmektedir. Bu dengenin prooksidatif sitem lehine bozulması ile organizma da serbest oksijen radikallerinin neden olduğu ve tüm sistemlere olumsuz etkisi olan oksidatif

stres meydana gelecektir (34). Şekil-3: Oksijen molekülünün reaktif ürünlere dönüşümü (35) Şekil-4: Oksidatif dengenin bozulması (36) Tablo 3: Prooksidan maddeler (37) Tablo 4: Antioksidanların sınıflandırılması (36) 2.7.Vücut Kompozisyon Dağılımı Vücutun yağlı kütle miktarının, yağsız kütle miktarına göre oranıdır. (kemik, su, kas, bağ ve organ dokuları, dişler).Bioelektriksel impedans yöntemi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, dual x-ışını absorpsiyometri, su altı ağırlık ölçümü, vücut yağ miktarının ölçülmesinde kullanılan metodlardır (38,39,40). Bioelektriksel impedans yönteminde dokulardaki elektrik akımına gösterilen direnç ölçülmekte olup bu direnç ile doku iletkenliği arasında ters orantı vardır. BIA ile vücut kompozisyon analizinin yapılması bu şekilde verilen elektrik akımının yüksek direnç gösteren dokular olan kemik ve yağda da az olması, düşük direnç gösteren dokular olan kas dokusu ve visseral organlarda yüksek olması temeline dayanır. Dokular arasındaki bu direnç farkı vücut kompozisyon dağılımı hakkında bilgi vermektedir (41,42).

2.8.Hipotiroidi'de İnsülin Direnci Tiroid hormonları, kontrainsülinler sistemin bir parçasıdır. Tiroid hormonları tüm metabolik süreçlerde etkinliği olan hormonlardır. Düzeylerinin düşük veya yüksek olması karbonhidrat metabolizmasını etkiler (43). Tiroid hormonlarının etkisi, hepatositler üzerinde insülin etkisinin tersidir. İnsülin direnci gelişiminde aşkar hipertiroidi risk faktörüdür. Hipotiroidi de gastrointestinal düzeyde glukoz emilimi azalır, adrenerjik etkinlikteki azalma ile kas dokusu ve karaciğerde glikoneogenesis ve glikogenolizis baskılanır. Ancak periferik dokularda gelişen direnç nedeniyle, açlık ile tokluk insülin düzeylerinde yükselme izlenir. Sonuçta insülin direnci meydana gelir (44,45).

2.9.Hipotiroidi'de Oksidatif Stres Artışı Çalışmalarda tiroidektomi sonrası hipotiroidik hastalarda sitokin düzeyleri ve sitokin düzeylerinin pürinerjik sistem enzim ekspresyonu ve etkilerinde olan değişiklikler araştırılmıştır. Bu hastalarda serumda IL-6,IL-7,IL-10,IL-17 ve TNF-alfa düzeyleri ve lenfositlerde CD73 ekspresyonunda artış görülmüştür. Ayrıca myeloperoksidaz aktivitesinde , lipid peroksidasyonu ve tiol gruplarının üretiminde artış gözlemlenmiştir.Ek olarak bu hastaların serumunda lenfosit hücre proliferasyonu ve apoptozisi artmıştır.Bu çalışma hipotiroidizmin pürinerjik sistem değişiklikleri,sitokin üretimi ve oksidatif strese artışla ilişkili olduğunu,hücre ölümü ve sinyalasyonu üzerinde etkilerinin olabileceğini göstermektedir (8).

2.10.Hipotiroidi ve Vücut Kompozisyon Dağılımı Tiroid hormonu; vücut enerji tüketiminde, vücut kütlesinin oluşumunda ve vücut kompozisyon dağılımında önemli rol oynar (46). Hipotiroidi; insülin direnci, hiperlipidemi ve anormal vücut kompozisyonu ile ilişkilidir. Hipotiroidik hastalarda levotiron tedavisi ile total vücut ağırlığında ve triseps ve subskapular alanda deri kıvrım kalınlığında anlamlı azalma saptanmıştır. Total vücut yağında azalma olmamakla birlikte ortalama yağsız vücut kütlesinde azalma izlenmiştir. Hipotiroidik hastalarda replasman sonrası vücut yağı azalması da total vücut ağırlığı anlamlı olarak azalmaktadır (11). Toplam vücut ağırlığı ve yağ kütlesi tiroid hormon düzeyleri ile anlamlı olarak korelasyon gösterir. Hipotiroidi hastalarında replasman sonrası total vücut yağında belirgin azalma saptanmaktadır (10). Hipotiroidideki vücut kompozisyon değişiklikleri, yani yağ, kas ve kemik dokunun göreceli miktar ve kalitesindeki değişiklikler serbest tiroid hormonlarının düşüklüğüne bağlanmaktadır. Biyolojik aktif TSH reseptörlerinin yağ,kas ve kemik dokuda bulunması TSH yüksekliğinin vücut kompozisyon dağılımında önemli etkilerinin olma olasılığını arttırmaktadır (47).

2.11. Fetuin-A 2.11.1.Fetuin-A Nedir Hepatokinler karaciğerde sentezlenip metabolik sendromun patogenezinde rol oynayan proteinlerdir. Fetuin-A, fibroblast büyüme faktörü 21, anjiopoetin ilişkili büyüme faktörü, selenoprotein-p bunlardan bazılarıdır. Bu bileşikler metabolik sendromun komponentleri olan obezite, insülin direnci ve diyabet, hipertansiyon ve dislipideminin patogenezinde rol oynarlar (48). Fetuin-A, 1944 yılında keşfedilmiş multifonksiyonel protein yapıda bir molekül olup fizyolojik etkileri son zamanlarda anlaşılmaya başlanmıştır. İlk olarak fetal siğir serumundan izole edilmiştir. Vasküler kalsifikasyon, kemik metabolizmasının regülasyonu, meme kanserinde hücre proliferasyonunda sinyal iletimi, insülin direnci, proteaz aktivitesinin kontrolü ve keratinosit göçü gibi normal ve patolojik süreçlerin önemli bir bileşeni olarak fonksiyon görür. Fetuin-A ayrıca nörodegeneratif süreçler için biyomarkör olarak belirlenmiştir (49).

2.11.2:Fetuin-a ve İnsülin Direnci Fetuin-A, dolaşımında insülin direnci, obezite ve Tip2 DM ile ilişkili olup dolaşımında fosforile ve defosforile formda bulunan bir hepatokindir.Bununla birlikte insülin direncinde Fetuin-A fosforilasyon derecesinin etkileri ve fonksiyonel önemine dair çalışmalar sınırlıdır.Serum Fosfofetuin-A düzeylerinin obez farelerde, insüline dirençli diabetik sıçanlarda ve obez bireylerde arttığı gösterilmiştir (50). Şekil 5: Fetuin-a nin etki mekanizması (51) Fetuin-A, insülin direncinin patogenezinde rol oynayan bir hepatokindir. Epidemiyolojik çalışmalarda Kafkaslarda ve Afrikalı Amerikalılarda Fetuin-A ile Tip2 DM arasında pozitif ilişki bulunmuştur.Aynı şekilde Çin popülasyonunda da plazma Fetuin-A düzeyi ile Tip2 DM gelişme riski arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (52).

2.12.NRF-2 2.12.1.NRF-2 Nedir Nrf-2, hücrelerde nonfonksiyonel olarak bulunan ve aktivatörü tarafından aktif serbest forma geçince programlı hücre ölümünde ve antioksidan faktörlerin transkripsiyonunda rol oynayan bir protein molağıdır. Hücrelerde tümöral gelişimi önleyerek hücreleri koruyucu özelliği bulunmaktadır. Nrf-2, cap-n-collar (CnC) ailesindedir. Hücre koruyucu sistemin, nöroprotektif, doku koruyucu, antioksidan, detoksifikasyon ve antiinflamatuvar genlerin temel düzenleyicilerindedir. Nrf-2 antioksidan moleküller, antiinflamasyon ve nöron koruyucu bileşikler, detoksifikasyon enzimleri gibi önemli fonksiyon gösteren ve metabolik dengeyi sağlamada etkili birçok molekülü kodlamaktadır (53). Şekil-6: Nrf-2 ve Keap1 yapısal özellikleri. A) Nrf-2 'nin yapısal özellikleri ve korunmuş domainlerinin fonksiyonu. Nrf-2, Neh1-Neh7 olarak adlandırılan yedi adet domain içermektedir. N-terminal uçta bulunan Neh2 domaini, Keap1 ile etkileşim halinde olan iki bağlama motifi (DLG ve ETGE) içermektedir. Neh4, Neh5 ve Neh3 domainleri Nrf-2 'nin transaktivasyon aktivitesi için gerekmektedir. Neh6 domaini Nrf-2 stabilitesini düzenleyen Serin'den zengin bir bölgedir. Neh1 domaini Nrf-2 'nin stabilitesi, DNA bağlaması ve MAF ile dimerizasyonu için önemli olan bir basic bölge Lösin zipper motifi olduğu bildirilmiştir. B) Keap1 proteininde korunmuş bölgelerin sematik yapısı. Keap1 üç ana domain içermektedir. BTB domaini Keap1 homodimerizasyonuna aracılık etmektedir. IVR domaini sistein rezidüleri içermekte ve C terminalinde Kelch/DGR domaini ile BTB domainini bağlamaktadır. Kelch/DGR domaini Nrf-2 'nin Neh2 domaini ile bağlanmasına aracılık etmektedir (54). Şekil-7:Nrf-2/Keap1 /ARE sinyalasyon yolağının genel şeması. Normal koşullar altında Keap1, Nrf-2 üzerinde bulunan ETGE ve DLG motiflerine bağlanmakta ve Nrf-2 'nin ubiquitinasyon ve daha sonraki degradasyonuna sebep olarak Keap1-Cul3-E3 ubiquitin ligaz kompleksi içine Nrf-2 'yi getirmektedir. Oksidatif stres veya elektrofiller Keap1'de spesifik sistein rezidüleri üzerine etki ederek Keap1-Cul3-E3 ubiquitin ligaz kompleksinde yapısal değişikliklere neden olabilmektedir. Bu değişiklikler DLG domainine bağlanan Nrf-2 -Keap1 yapısını bozabilmektedir. Nrf-2 stabil hale getirilmekte ve serbest Nrf-2 small Maf aile üyeleri ile dimerleştiği çekirdeğe doğru yer değiştirmektedir ve çeşitli hücre savunma genlerinin düzenleyici bölgeleri içinde ARE'lere (5'-puTGACNNGC-3') bağlanmaktadır. (E) ETGE; (D) DLG (54) Aktivatörü ile aktifleştirilen Nrf-2 organizmadaki bütün antioksidan yolların temel düzenleyicisi olan hARE(insan antioksidan yanıt elemanı) ile DNA yı bağlamaktadır. Nrf-2 hücre nükleusunda fonksiyon

kazanarak süperoksitdismutaz(SOD), katalaz, glutatyon ve diğer tüm antioksidan sistemlerin aktif hale geçmesini ve ilgili enzimlerin üretimini artmasını sağlamaktadır. Tüm bu antioksidan sistemler ve ürünleri olan moleküllerin etkileri ile hücreler korunmaya çalışılmaktadır (55). 2.12.2.NRF-2 ve Oksidatif Stres Hücrelerde oksidatif stres arttığında, Nrf-2 hücrelerin kendini hücresele düzeyde oksidatif stresin yıkıcı etkilerinden korumaları için büyük önem arz etmektedir. Negatif regülatör olan Keap1 tarafından Nrf-2 nin fonksiyonları kontrol edilmektedir. Sitoplazmada Nrf-2'nin Neh2 domaini ile birleşen Keap1, Nrf-2'nin stoplazmada kalmasını sağlar. Oksidatif stress uyarıncıları olması durumunda Nrf-/Keap1 kompleksi ayrılır ve Nrf-2 antioksidatif fonksiyonları olan moleküllerin transkripsiyonlarının regülasyonu için nükleusa gider (4,56,57,58). ALS hastalarında kullanılan antioksidan etkili bir ajan olan edavaronun kan- beyin bariyeri üzerindeki bu koruyucu etkisini NRF-2/HO-1 sinyal yolağı üzerinden sağladığı gösterilmiştir (59). Nrf-2, hücreleri oksidatif strese karşı koruyucu transkripsiyon faktörlerinden biridir. Akciğer dokusunun oksidatif stresin oluşturduğu hasardan korunmasında, Nrf-2 nin rolü tespit edilmiştir. Ek olarak bazı bitkisel ürünlerin, Nrf-2 transkripsiyon faktör yolağını aktive ederek akciğer dokusunu oksidatif stresten koruduğu gösterilmiştir (60). 2.13.SİTOKERATİN 18 2.13.1.Sitokeratin 18 nedir Sitokeratinler, hücrelerin iskelet yapılarında ara filament olarak yer alırlar. Epitel doku hücrelerinde, hücre bütünlüğünün ve hücrenin mevcut dokuya uyumunu sağlaması açısından gerekli şekil yapısının sağlanmasında önemli fonksiyonları mevcuttur. Bazı veriler ayrıca sitokeratinlerin hücre migrasyonunda hücrelerin hareket ve şekline katkıda bulunduğunu ve bazı sinyal iletim yollarında fonksiyonları olduğunu göstermektedir (61). Epitel hücrelerinde hücre iskeletinin bileşenlerinden biri de sitokeratinlerdir (62). Fizyolojik ve morfolojik olarak farklı spesifik özelliklere sahip her epitel dokusu kendine fonksiyonel ve yapısal olarak uyumlu sitokeratin moleküllü ile ilişkilidir (63). Şekil-8: Kırımlı Ck18 yapısı (64) Ck18 kolon ve ince bağırsak mukozası, mesane epiteli, hepatositler ve endometriümden salgılanır (65). Ck18 geni, 12q13 kromozomunda yer almaktadır. 3791 baz çifti içerir. Epitel doku hücrelerinde temel protein yapılarından olan tip 1 ara filament kodlamaktadır (66). Sitoplazmayı oluşturmak ve doku uyumluluğunu sağlayacak fleksibil hücre içi iskeleti oluşturmak sitokeratin 18'in bilinen işlevlerindedir. Bu sayede hücrenin dış faktörlere karşı direnç kazanmasını sağlar (67,68). Ayrıca mitokondrinin normal yapısını devam ettirmesini sağlar (69). 3.MATERYAL VE METOD 3.1-Çalışma Düzeni ve Hastalar Bu çalışmaya Mart 2018 ile Eylül 2019 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ile Genel Dahiliye polikliniklerine başvuran hipotiroidi tanılı olup son üç ayda tedavi uyumsuzluğu nedeniyle aşikar hipotiroidisi (TSH>10 veya sT3 ve sT4 düşük olup TSH>8) olan 34 hasta kadın ve tiroid fonksiyon testleri normal olan 34 sağlıklı kadın dahil edildi. Çalışmamızda hastalardan yazılı onam ile hastanemizden 2.Helsinki deklarasyonunda belirtilen özelliklere uygun etik kurul onayı alındı. Grup 1(n=35) ve grup 2(n=35) yaş ve VKI gibi demografik özellikleri benzer ek hastalığı olmayan(Tip2 DM, esansiyel HT, islipidemi, malignite) sağlıklı kadın bireylerden oluşturuldu. Grup-1 için dahil olma kriterleri; 1)Kadın cinsiyet, 2)20-45 yaş arası, 3)Ek hastalık olmayan (DM, HT, HPL), 4)VKI<30 kg/m2, 5)TSH>10 veya T4,T3 düşük TSH>8 olan aşikar hipotiroidisi olan hastalar Grup-2 için dahil olma kriterleri; 1)Kadın cinsiyet, 2)20-45 yaş arası, 3)Ek hastalık olmayan (DM, HT, HPL), 4.VKI <30 kg/m2, 5.Tiroid fonksiyonları normal Çalışma başlangıcından itibaren çalışmaya alınan hastaların ayrıntılı öykü, fizik muayene ile demografik bilgileri alındı. Tansiyon, nabız, VKI, glukoz, kreatinin, ALT, TSH, sT3, sT4, Anti-TPO ve tanita cihazı ile vücut kompozisyon analizleri, tiroid ultrasonografi, Fetuin-A, Ck18 ve Nrf-2 bakıldı. Kontrol grubu TSH düzeyleri normal olan sağlıklı bireylerden seçildi. TSH normal aralık 0,35-5.5 mIU/L olarak alındı. Kontrol grubundan sT3,sT4 ve tiroid ultrasonografi istenmedi. 3.2-Vücut Kompozisyon Analiz Yöntemi Hastanemiz Aile Hekimliği Bölümü'nde bulunan ve biopmedans yöntemi ile vücut yağ, yağsız kütle ve su oranını ölçen tanita cihazı ile hastalarımızın vücut kompozisyon analizleri yapıldı. 3.3-Tiroid Fonksiyon Testleri ve Anti-tpo Ölçümü TSH, sT3 ve sT4 değerlerine elektrokemilüminesans (ECLIA) algılama immunohistokimyasal yöntem ile bakıldı. Anti-TPO düzeyine bakıldı, 35 U/ml üstü pozitif kabul edildi. 3.4-Diğer Biyokimyasal Parametreler Kreatinin, glukoz ve ALT gibi diğer biyokimyasal parametreler Roche marka ticari ölçüm kitleri ile Roche Cobas Integra 800 otoanalizör cihazında ölçüldü. 3.5-Fetuin-A,Ck18 ve Nrf-2 Ölçümü Hastalardan alınan numuneler santrifüj edilerek serum -80 °C derecede saklandı. Çalışılacağı gün oda ısısında çözündürülerek aynı gün ticari ELISA kitleri ile numuneler çalışıldı. Fetuin-A düzeyi standart ölçüm aralığı 10 mg/ml-4000 mg/ml, sensitivitesi 5.12 mg/ml olan ELISA kit ile, Nrf-2 düzeyi standart ölçüm aralığı 0,2 ng/ml-70 ng/ml,sensitivitesi 0.08 ng/ml olan ELISA kit, Ck18 düzeyi standart ölçüm aralığı 0.05ng/ml-20ng/ml,sensitivitesi 0,023 olan ELISA kit ile ölçüldü. 19 3.6-İstatistiksel Analiz Bu çalışmada kolmogorov smirnow testi ile dağılımın homojenitesine bakıldı. Tüm veriler homojen dağılıyordu.Kategorik veriler n (%) olarak ifade edildi ve ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Homojen dağılan veriler iki grup arasında student-t tesiti kullanılarak karşılaştırıldı. P< 0,05 anlamlı kabul edildi. 4 .BULGULAR Bu çalışmaya yaş ve VKI ortalaması benzer, tamamı kadınlardan oluşan, 34 aşikar hipotiroidilli hasta ve 34 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışmada hasta ve kontrol grubunda glukoz,ALT,kreatinin,TSH,anti-TPO,Fetuin-A,Nrf-2 ve Ck18 çalışıldı.Yine her iki grupta, tanita cihazı ile vücut yağ,su ve yağsız kütle oranları değerlendirildi. Hasta grubunda ayrıca serbest T3 ve serbest T4 bakıldı.Hipotiroidilli grupta tiroid bezi; heterojenite,kanlanma artışı,nodül ve psoudonodül açısından ultrasonografi ile değerlendirildi. Yaş ortalaması hasta grubunda 31.06±5.76, kontrol grubunda 29.47±6.31 (p:0.06), VKI ortalaması hasta grubunda 25.79±2.60 kg/m², kontrol grubunda 25.22±2.74 kg/m² (p:0.37), kreatinin ortalaması hasta grubunda 0.71±0.11, kontrol grubunda 0.70±0.06 (p:0.62), alt ortalaması hasta grubunda 16.82±6.18, kontrol grubunda 18.47±10.32 (p:0.80), glukoz ortalaması hasta grubunda 89.65±10.14 mg/dl, kontrol grubunda 85.62±6.92 mg/dl saptandı (p:0.06).TSH ortalaması hasta grubunda 31.36±35.33 µIU/ml, kontrol grubunda 2.57±1.03 µIU/ml saptandı (p:0.00). Hipotiroidi grubunda yapılan ultrasonografide hastaların 14'ünde(A.2) kanlanma artışı,26'sında(v.5) heterojenite,5'inde(%.7) nodül,3'ünde(%8.8) psoudonodül saptandı. Vücut kompozisyon analizinde su oranı ortalaması hipotiroidilli grupta 47.78±5.21, kontrol grubunda 51.99±4.16 saptandı (p:0.00).Yağsız kütle oranı hipotiroidi grubunda 65.24±7.14 kontrol grubunda 71.23±5.60 saptandı (p:0.00). Yağ oranı hipotiroidi grubunda 34.74±7.13,kontrol grubunda 28.51±5.28 saptandı (p:0.00). Fetuin-A, hipotiroidilli grupta 606.70±34.22 mg/dl, kontrol grubunda 440.02±34.22mg/dl saptandı (p:0.00). Nrf-2, hipotiroidilli grupta 1.26±0.65ng/dl, kontrol grubunda 0.69±0.19ng/dl saptandı (p:0.00). Ck18, hipotiroidilli grupta 0.36±0.13 ng/dl, kontrol grubunda 0.26±0.16 ng/dl saptandı (p:0.02). Çalışmamızda, TSH ile kreatinin arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r:0.401,p:0.001). TSH ile Fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r:0.401 ,p:0.01). Fetuin-A ile Nrf-2 arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r:0.468 ,p:0.00). Fetuin-A ile Ck18 arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r:0.573 ,p:0.00). Nrf-2 ile T1 Ck18 arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r:0.287 ,p:0.018). Fetuin-A ile TSH ve vücut yağ oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r:0.401 ,p:0.001,r:0.387 ,p:0.001). VKI ile su oranı

arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (r:-0,706, p:0,00). VKI ile yağsız kütle oranı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (r:-0,711, p:0,00). Su oranı ile yağ oranı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (r:-0,987, p:0,00). Yağsız kütle ile yağ oranı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (r:-0,983, p:0,00). Su oranı ile yağsız kütle oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r:0,987, p:0,00). VKI ile yağ oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r:0,693, p:0,00).

Tablo 5: İki grup arasında klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Veriler Grup 1 Grup 2 p Yaş(yıl) 31.06±5.76 29.47±6.31 0.06 VKI(kg/m²) 25.79±2.60 25.22±2.74 0.37 Su (%) 47.78±5.21 51.99±4.16 0.00 Yağsız kütle(%) 65.24±7.14 71.23±5.60 0.00 Yağ(%) 34.74±7.13 28.51±5.28 0.00 TSH(µU/ml) 31.36±35.33 2.57±1.03 0.00 Kreatinin 0.71±0.11 0.70±0.06 0.62 ALT 16.82±6.18 18.47±10.32 0.80 Glukoz(mg/dl) 89.65±10.14 85.62±6.92 0.06 Fetuin-a(mg/ml) 606.70±34.22 440.02±34.22 0.00 Nrf-2(ng/ml) 1.26±0.65 0.69±0.19 0.00 Ck18(ng/dl) 0.36±0.13 0.26±0.16 0.02

Tablo 6: Hipotiroidi olan grupta ultrasonografi bulguları sayı yüzde Kanlanma artışı 14 41.2 Heterojenite 26 76.5 Nodül 5 14.7 Psudonodül 3 8.8

Tablo 7: Laboratuvar bulgular arasında korelasyon tablosu parametreler Glukoz tsh kreatinin Nrf-2 Ck-18 Fetuina glukoz r:0,095 p:0,440 r:0,302 p:0,012 r:0,095 p:0,439 r:0,009 p:0,941 r:0,238 p:0,051 tsh r:0,095 p:0,440 r:0,401 p:0,001 r:0,168 p:0,171 r:0,228 p:0,061 r:0,401 p:0,001 kreatinin r:0,302 p:0,012 r:0,401 p:0,001 r:0,153 p:0,213 r:0,039 p:0,754 r:0,155 p:0,206 Nrf-2 r:0,095 p:0,439 r:0,168 p:0,171 r:0,153 p:0,213 r:0,287 p:0,018 r:0,468 p:0,000 Ck-18 r:0,009 p:0,941 r:0,228 p:0,061 r:0,039 p:0,754 r:0,287 p:0,018 r:0,573 p:0,000 Fetuin-a r:0,238 p:0,051 r:0,401 p:0,001 r:0,155 p:0,206 r:0,468 p:0,000 r:0,573 p:0,000

Tablo 8: Klinik veriler arasındaki korelasyon bulguları Yaş VKI Su oranı Yağsız kütle Yağ oranı Yaş r:0,105 p:0,388 r:0,046 p:0,708 r:0,016 p:0,895 r:-0,036 p:0,768 VKI r:0,105 p:0,388 r:-0,706 p:0,000 r:-0,711 p:0,000 r:0,693 p:0,000 Su oranı r:0,046 p:0,708 r:-0,706 p:0,000 r:0,987 p:0,000 r:-0,987 p:0,000 Yağsız kütle r:0,016 p:0,895 r:-0,036 p:0,768 r:0,693 p:0,000 r:-0,987 p:0,000 r:0,983 p:0,000 Yağ oranı r:-0,036 p:0,768 r:0,693 p:0,000 r:-0,987 p:0,000 r:-0,983 p:0,000

Tablo 9: Laboratuvar ve klinik veriler arasındaki korelasyon bulguları Fetuin-a Nrf-2 Ck18 VKI Su oranı Yağ oranı Yağsız kütle Fetuin- a r:0,468 p:0,000 r:0,573 p:0,000 r:0,117 p:0,341 r:-0,370 p:0,002 r:0,387 p:0,001 r:-0,377 p:0,001 Nrf-2 r:0,468 p:0,000 r:0,287 p:0,018 r:-0,032 p:0,794 r:-0,124 p:0,314 r:0,127 p:0,297 r:-0,124 p:0,305 Ck18 r:0,573 p:0,000 r:0,287 p:0,018 r:0,025 p:0,839 r:-0,041 p:0,741 r:0,044 p:0,720 r:-0,045 p:0,711 VKI r:0,117 p:0,341 r:-0,032 p:0,794 r:0,025 p:0,839 r:-0,706 p:0,000 r:0,693 p:0,000 r:-0,711 p:0,000 Su oranı r:0,046 p:0,708 r:-0,706 p:0,000 r:0,987 p:0,000 r:-0,987 p:0,000 Yağ oranı r:-0,036 p:0,768 r:0,693 p:0,000 r:-0,987 p:0,000 r:-0,983 p:0,000 Yağsız kütle r:-0,016 p:0,895 r:0,001 r:-0,036 p:0,768 r:0,693 p:0,000 r:-0,987 p:0,000 r:0,983 p:0,000

5.TARTIŞMA Çalışmamızda; 1) Hipotiroidili grupta glukoz metabolizmasında etkili olan Fetuin-A düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı, 2) Oksidatif strese rolü olan Nrf-2 düzeyleri hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı, 3) Vücut kompozisyon dağılımında etkili olduğunu düşündüğümüz Ck18 düzeyi de hipotiroidi grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı, 4) Hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre vücut kompozisyon analizinde, vücut su yüzdesi ve yağsız kütle oranı anlamlı olarak düşük saptanırken, vücut yağ oranı yüksek saptandı, 5) TSH ile Fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı, 6) Fetuin-A düzeyleri ile yağ oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

İnsülin direnci normal veya artmış insülin konsantrasyonuna rağmen kas dokusunda, yağ dokusunda, karaciğerde ve diğer dokularda azalmış insülin duyarlılığını içeren bir glukoz metabolizması bozukluğu olarak tanımlanmıştır. İnsülin direnci preresseptör, reseptör ve postreseptör düzeyinde gelişebilir (70,71). Tiroid hormonları vücutta metabolizmanın düzenlenmesinde rol alır. Karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması ile diğer hormonların yanıtlarını etkilerler (72,73). Karbonhidrat metabolizması bozukluklarının aşkar hipotiroidide geliştiği gösterilmiştir (74). İnsülin direncinin şiddetli hipotiroidinin ciddiyeti ile orantılıdır. Subklinik hipotiroidinin karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri ise halen tartışmalıdır (74,44,75). Aşkar hipotiroidi insülin direnci için risk faktörü olarak kabul edilir (20,18,76-79). Hipotiroidi vücut ağırlığının artmasına ve lipid profilinde değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler adipo dokuda insülin ve glukoz metabolizmasında gelişen değişikliklerle ilişkilidir (80,81). Gierach ve ark.'nın yaptığı çalışmada hipotiroidide bozulmuş karbonhidrat metabolizmasının nedenini periferik dokularda gelişen insülin direncine bağlı olduğu düşünülmektedir (43). Khan ve ark.'nın yaptığı tiroid ve subklinik hipotiroidili hastaların karşılaştırıldığı ve insülin direncinin Homa-IR ile ölçüldüğü çalışmada insülin direnci subklinik hipotiroidili grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (82). Kar ve ark.'nın yaptığı hipotiroid ve tiroid hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre serum TSH,leptin,adiponektin ve Homa-IR düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (83).Dimimtriadis ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hipotiroidide insülin direncinin gelişmesinde olası bir mekanizma olarak periferik dokulara azalmış kan akımının sebep olabileceği gösterilmiştir (18). Shim ve ark.'nın yaptığı Fetuin-A'nın insülin direncinde bir marker olabileceğine dair çalışmada fazla kilolu ve obez çocuklar ile düşük ve normal kilolu çocuklar karşılaştırılmıştır. Serum Fetuin-A düzeyleri VKI, trigliserid düzeyleri, insülin seviyesi, Homa-IR düzeyi, sistolik ve diastolik kan basıncı ile pozitif korelasyon gösterirken, HDL-K düzeyleri ile negatif korelasyon göstermiştir. Çok değişkenli lineer regresyon analizinde yaş, cinsiyet, VKI ve lipid profilleri için ayar yapıldıktan sonra Fetuin-A, Homa-IR ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (84). Ren ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada insülin direnci olan şahtalarda Fetuin-A düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (50). Fetuin-A, insülin direncinin patogenezinde rol oynayan bir hepatokindir. Epidemiyolojik çalışmalarda Kafkaslarda ve Afrikalı Amerikalılarda Fetuin-A ile insülin direnci ve Tip2 DM arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Aynı şekilde Çin popülasyonunda plazma Fetuin-A düzeyi ile Tip2 DM gelişme riski arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (52). Hepatik yağ birikiminin olduğu hastalarda serum Fetuin-A seviyelerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (85-87). Cui ve ark.'nın Çin popülasyonunda yaptığı bir çalışmada serum Fetuin-A düzeyi NAFLD gelişmesinde potansiyel bir biomarker olarak önerilmiştir (88). Karaciğerde ve iskelet kaslarında insülin reseptör tirozin kinazı inhibe eden bir hepatokin olan Fetuin-A'nın karaciğer yağlanması tetiklediği kardiyometabolik hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir (89). Peter ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Fetuin-A düzeyinin hepatic steatozda arttığı gösterilmiş olup buna glukoz metabolizmasına olan etkilerinin neden olduğu düşünülmektedir (90). Tseng ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada serum Fetuin-A hipertiroidili hastalarda düşük bulunmuş. Ayrıca tiroidizmin sağlanması ile Fetuin-A düzeyleri artmış ve TSH düzeyleri ile arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (91). Bakiner ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hipotiroidili hastalarda Fetuin-A düzeyi kontrol gruplarına göre düşük saptanmış olup levotiroksin ile tiroidi sağlandığında bu düzeylerde artma olduğu gözlenmiştir. Plazma TSH ve Fetuin-A düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (92). Daha önce yapılan bir çalışmada yüksek Fetuin-A

arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (r:-0,706, p:0,00). VKI ile yağsız kütle oranı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (r:-0,711, p:0,00). Su oranı ile yağ oranı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (r:-0,987, p:0,00). Yağsız kütle ile yağ oranı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (r:-0,983, p:0,00). Su oranı ile yağsız kütle oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r:0,987, p:0,00). VKI ile yağ oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r:0,693, p:0,00).

Tablo 5: İki grup arasında klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Veriler Grup 1 Grup 2 p Yaş(yıl) 31.06±5.76 29.47±6.31 0.06 VKI(kg/m²) 25.79±2.60 25.22±2.74 0.37 Su (%) 47.78±5.21 51.99±4.16 0.00 Yağsız kütle(%) 65.24±7.14 71.23±5.60 0.00 Yağ(%) 34.74±7.13 28.51±5.28 0.00 TSH(µU/ml) 31.36±35.33 2.57±1.03 0.00 Kreatinin 0.71±0.11 0.70±0.06 0.62 ALT 16.82±6.18 18.47±10.32 0.80 Glukoz(mg/dl) 89.65±10.14 85.62±6.92 0.06 Fetuin-a(mg/ml) 606.70±34.22 440.02±34.22 0.00 Nrf-2(ng/ml) 1.26±0.65 0.69±0.19 0.00 Ck18(ng/dl) 0.36±0.13 0.26±0.16 0.02

Tablo 6: Hipotiroidi olan grupta ultrasonografi bulguları sayı yüzde Kanlanma artışı 14 41.2 Heterojenite 26 76.5 Nodül 5 14.7 Psudonodül 3 8.8

Tablo 7: Laboratuvar bulgular arasında korelasyon tablosu parametreler Glukoz tsh kreatinin Nrf-2 Ck-18 Fetuina glukoz r:0,095 p:0,440 r:0,302 p:0,012 r:0,095 p:0,439 r:0,009 p:0,941 r:0,238 p:0,051 tsh r:0,095 p:0,440 r:0,401 p:0,001 r:0,168 p:0,171 r:0,228 p:0,061 r:0,401 p:0,001 kreatinin r:0,302 p:0,012 r:0,401 p:0,001 r:0,153 p:0,213 r:0,039 p:0,754 r:0,155 p:0,206 Nrf-2 r:0,095 p:0,439 r:0,168 p:0,171 r:0,153 p:0,213 r:0,287 p:0,018 r:0,468 p:0,000 Ck-18 r:0,009 p:0,941 r:0,228 p:0,061 r:0,039 p:0,754 r:0,287 p:0,018 r:0,573 p:0,000 Fetuin-a r:0,238 p:0,051 r:0,401 p:0,001 r:0,155 p:0,206 r:0,468 p:0,000 r:0,573 p:0,000

Tablo 8: Klinik veriler arasındaki korelasyon bulguları Yaş VKI Su oranı Yağsız kütle Yağ oranı Yaş r:0,105 p:0,388 r:0,046 p:0,708 r:0,016 p:0,895 r:-0,036 p:0,768 VKI r:0,105 p:0,388 r:-0,706 p:0,000 r:-0,711 p:0,000 r:0,693 p:0,000 Su oranı r:0,046 p:0,708 r:-0,706 p:0,000 r:0,987 p:0,000 r:-0,987 p:0,000 Yağsız kütle r:0,016 p:0,895 r:-0,036 p:0,768 r:0,693 p:0,000 r:-0,987 p:0,000 r:0,983 p:0,000 Yağ oranı r:-0,036 p:0,768 r:0,693 p:0,000 r:-0,987 p:0,000 r:-0,983 p:0,000

Tablo 9: Laboratuvar ve klinik veriler arasındaki korelasyon bulguları Fetuin-a Nrf-2 Ck18 VKI Su oranı Yağ oranı Yağsız kütle Fetuin- a r:0,468 p:0,000 r:0,573 p:0,000 r:0,117 p:0,341 r:-0,370 p:0,002 r:0,387 p:0,001 r:-0,377 p:0,001 Nrf-2 r:0,468 p:0,000 r:0,287 p:0,018 r:-0,032 p:0,794 r:-0,124 p:0,314 r:0,127 p:0,297 r:-0,124 p:0,305 Ck18 r:0,573 p:0,000 r:0,287 p:0,018 r:0,025 p:0,839 r:-0,041 p:0,741 r:0,044 p:0,720 r:-0,045 p:0,711 VKI r:0,117 p:0,341 r:-0,032 p:0,794 r:0,025 p:0,839 r:-0,706 p:0,000 r:0,693 p:0,000 r:-0,711 p:0,000 Su oranı r:0,046 p:0,708 r:-0,706 p:0,000 r:0,987 p:0,000 r:-0,987 p:0,000 Yağ oranı r:-0,036 p:0,768 r:0,693 p:0,000 r:-0,987 p:0,000 r:-0,983 p:0,000 Yağsız kütle r:-0,016 p:0,895 r:0,001 p:0,987 r:-0,124 p:0,305 r:0,305 p:0,000 r:-0,987 p:0,000 r:0,987 p:0,000 r:-0,983 p:0,000

5.TARTIŞMA Çalışmamızda; 1) Hipotiroidili grupta glukoz metabolizmasında etkili olan Fetuin-A düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı, 2) Oksidatif strese rolü olan Nrf-2 düzeyleri hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı, 3) Vücut kompozisyon dağılımında etkili olduğunu düşündüğümüz Ck18 düzeyi de hipotiroidi grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı, 4) Hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre vücut kompozisyon analizinde, vücut su yüzdesi ve yağsız kütle oranı anlamlı olarak düşük saptanırken, vücut yağ oranı yüksek saptandı, 5) TSH ile Fetuin-A düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı, 6) Fetuin-A düzeyleri ile yağ oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

İnsülin direnci kandaki normal veya artmış insülin konsantrasyonuna rağmen kas dokusunda, yağ dokusunda, karaciğerde ve diğer dokularda azalmış insülin duyarlılığını içeren bir glukoz metabolizması bozukluğu olarak tanımlanmıştır. İnsülin direnci preresseptör, reseptör ve postreseptör düzeyinde gelişebilir (70,71). Tiroid hormonları vücutta metabolizmanın düzenlenmesinde rol alır. Karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması ile diğer hormonların yanıtlarını etkilerler (72,73). Karbonhidrat metabolizması bozukluklarının aşkar hipotiroidide geliştiği gösterilmiştir (74). İnsülin direncinin şiddetli hipotiroidinin ciddiyeti ile orantılıdır. Subklinik hipotiroidinin karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri ise halen tartışmalıdır (74,44,75). Aşkar hipotiroidi insülin direnci için risk faktörü olarak kabul edilir (20,18,76-79). Hipotiroidi vücut ağırlığının artmasına ve lipid profilinde değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler adipo dokuda insülin ve glukoz metabolizmasında gelişen değişikliklerle ilişkilidir (80,81). Gierach ve ark.'nın yaptığı çalışmada hipotiroidide bozulmuş karbonhidrat metabolizmasının nedenini periferik dokularda gelişen insülin direncine bağlı olduğu düşünülmektedir (43). Khan ve ark.'nın yaptığı ötiroid ve subklinik hipotiroidili hastaların karşılaştırıldığı ve insülin direncinin Homa-IR ile ölçüldüğü çalışmada insülin direnci subklinik hipotiroidili grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (82). Kar ve ark.'nın yaptığı hipotiroid ve ötiroid hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre serum TSH,leptin,adiponektin ve Homa-IR düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (83).Dimimtriadis ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hipotiroidide insülin direncinin gelişmesinde olası bir mekanizma olarak periferik dokulara azalmış kan akımının sebep olabileceği gösterilmiştir (18). Shim ve ark.'nın yaptığı Fetuin-A'nın insülin direncinde bir marker olabileceğine dair çalışmada fazla kilolu ve obez çocuklar ile düşük ve normal kilolu çocuklar karşılaştırılmıştır. Serum Fetuin-A düzeyleri VKI, trigliserid düzeyleri, insülin seviyesi, Homa-IR düzeyi, sistolik ve diastolik kan basıncı ile pozitif korelasyon gösterirken, HDL-K düzeyleri ile negatif korelasyon göstermiştir. Çok değişkenli lineer regresyon analizinde yaş, cinsiyet, VKI ve lipid profilleri için ayar yapıldıktan sonra Fetuin-A, Homa-IR ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (84). Ren ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada insülin direnci olan şifanlarda Fetuin-A düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (50). Fetuin-A, insülin direncinin patogenezinde rol oynayan bir hepatokindir. Epidemiyolojik çalışmalarda Kafkaslarda ve Afrikalı Amerikalılarda Fetuin-A ile insülin direnci ve Tip2 DM arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Aynı şekilde Çin popülasyonunda plazma Fetuin-A düzeyi ile Tip2 DM gelişme riski arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (52). Hepatik yağ birikiminin olduğu hastalarda serum Fetuin-A seviyelerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (85-87). Cui ve ark.'nın Çin popülasyonunda yaptığı bir çalışmada serum Fetuin-A düzeyi NAFLD gelişmesinde potansiyel bir biomarker olarak önerilmiştir (88). Karaciğerde ve iskelet kaslarında insülin reseptör tirozin kinazı inhibe eden bir hepatokin olan Fetuin-A'nın karaciğer yağlanması tetiklediği kardiyometabolik hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir (89). Peter ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Fetuin-A düzeyinin hepatic steatozda arttığı gösterilmiş olup buna glukoz metabolizmasına olan etkilerinin neden olduğu düşünülmektedir (90). Tseng ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada serum Fetuin-A hipertroidili hastalarda düşük bulunmuş. Ayrıca ötiroidizmin sağlanması ile Fetuin-A düzeyleri artmış ve TSH düzeyleri ile arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (91). Bakiner ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hipotiroidili hastalarda Fetuin-A düzeyi kontrol gruplarına göre düşük saptanmış olup levotiroksin ile ötiroidi sağlandığında bu düzeylerde artma olduğu gözlenmiştir. Plazma TSH ve Fetuin-A düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (92). Daha önce yapılan bir çalışmada yüksek Fetuin-A

düzelelerinin yaşlılarda artmış visseral yağ dokusu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (93). Robinson ve ark.'nın yaptığı sleeve gastrektomi yapılan hastalarda preoperatif dönemde diyet ile ve postoperatif dönemde, adiposit çapı ve Fetuin-A düzeylerinin bakıldığı bir çalışmada Fetuin-A düzeyleri düşüktüğüce adiposit çapının azaldığı gösterilmiştir (94). Bizim çalışmamızda, hipotiroidili hastalarda daha önce Bakiner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın aksine Fetuin-A düzeyinin artmış olduğu bulundu. Ayrıca Fetuin-A düzeyi literatürde diğer gruplarda gösterilen veriler ile uyumlu olarak vücut yağ oranı ile ilişkili saptandı. Bizim hastalarımız daha önce hipotiroidi tanısı olan ve en az üç aydır tedavisiz kalmış hastalardı. Oysa Bakiner ve arkadaşları yeni tanı hipotiroidiler ile çalışmışlardı. Bu da bize uzun süreli hipotiroidinin yağ dağılımını etkileyerek Fetuin-A düzeyini arttırdığını düşündürmektedir. Baldissarelli ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada tiroidektomi sonrası hipotiroidi gelişen hastalarda pürinerjik sistemde değişiklikler olduğu, sitokin üretimi ve oksidatif stresin arttığı ve bunun hücre yaşamı ve sinyalizasyonunu etkilediği gösterilmiştir (8). Tiroid hormon bozukluklarında hipokampusta morfolojik ve biyokimyasal anormallikler geliştiği bildirilmektedir (95). Tiroid hormon bozuklukları ile ilişkili gelişen bu anormalliklerin oksidatif stres kaynaklı hasara bağlı ortaya çıkıyor olabileceği gösterilmiştir (96). Salami ve ark.'nın yaptığı çalışmada, oksidatif strese yanıt olarak artan bir molekül olan Apolipoprotein- D düzeylerine hipotiroidik sıçanlarda bakılmış. Bu çalışmada hipotiroidide Apo-D'nin aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir (97). Bocheva ve ark.'nın yaptığı bir hayvan çalışmasında hipotiroidili grupta ötiroid kontrol grubuna göre ultraviyole ışınları ile gelişen oksidatif strese bağlı deri hasarının kontrol grubuna göre belirgin arttığı gösterilmiştir. Bunun hipotiroidide artan lipid peroksidasyonu sonucu gelişen oksidatif stres artışına bağlı olabileceği bildirilmektedir (98). Nrf-2, oksidatif stres altında hücre koruyucu gen transkripsiyonunu aktive eder. Bu yüzden Nrf-2 oksidatif stres kaynaklı kanser gibi patolojiler için yüksek değerli bir terapötik hedef olarak kabul edilmektedir (99). Nrf-2; antioksidan moleküller, anti-İnflamasyon ve nöron koruyucu bileşikler, detoksifikasyon enzimleri gibi önemli fonksiyon gösteren ve metabolik dengeyi sağlamada etkili birçok molekülü kodlamaktadır (53). Aktivatörü ile aktive edilen Nrf-2 organizmadaki bütün antioksidan yolların temel düzenleyicisi olan hARE (insan antioksidan yanıt elemanı) ile DNA'yı bağlamaktadır. Nrf-2 hücre nükleusunda fonksiyon kazanarak süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon ve diğer tüm antioksidan sistemlerin aktif hale geçmesini ve ilgili enzimlerin üretimini artmasını sağlamaktadır. Tüm bu antioksidan sistemler ve ürünleri olan moleküllerin etkileri ile hücreler korunmaya çalışılmaktadır (55). Meng ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Morchella Esculenta meyvesinin alkole bağlı akut karaciğer hasarında hepatoprotektif etkisine bakılmış. Bu çalışmada Morchella Esculenta'nın antioksidan sistemleri Nrf-2 gen aktivasyonu üzerinden aktive ederek alkole bağlı karaciğer hasarını hafiflettiği gösterilmiştir (100). Hipotiroidide oksidatif stresin arttığı bilinmektedir. Oksidatif stresin artması durumunda antioksidan bir faktör olarak Nrf-2 seviyeleri artmaktadır. Yaptığımız literatür taramasında hipotiroidide Nrf-2 düzeyi ile ilgili daha önce yapılmış bir çalışma olmadığını gördük. Bizim çalışmamızda hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre Nrf-2 düzeylerini anlamlı olarak yüksek saptadık. Hipotiroidide artan oksidatif strese yanıt olarak antioksidan etkileri olan Nrf-2'nin düzeylerinin arttığını düşündürüyoruz. Sitokeratinler hücrelerin iskelet yapılarında ara filament olarak yer alırlar. Epitel doku hücrelerinde hücre bütünlüğünün korunmasında ve hücrenin mevcut dokuya uyumu açısından gerekli şekil yapısının sağlanmasında önemli fonksiyonları mevcuttur. Ayrıca sitokeratinlerin hücre migrasyonunda, hücrelerin hareket ve şekline katkıda bulunduğunu ve bazı sinyal ileti yollarında fonksiyonları olduğunu gösteren veriler mevcuttur (61). Ck18 geni 12q13 kromozomunda yer almaktadır. 3791 baz çifti içerir. Epitel doku hücrelerinde temel protein yapılarından olan tip 1 ara filament kodlamaktadır (66). Safarian ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada NAFLD'de Ck18 düzeyleri ile steatoz ve fibrozis derecesi arasındaki ilişki incelenmiştir. Ck18 düzeyleri ile karaciğer steatozis ve fibrozis derecesinin anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (101). Ck18'in yapılan çalışmalarda hepatik steatoz ve fibrozis gelişimine neden olduğu gösterilmiştir. Bu da Ck18'in organ parankimlerinde yağlanma artışına neden olabileceğini göstermektedir. Hipotiroidide Ck18'in etkilenebileceğine dair daha önce yapılan bir çalışma yoktur. Demir ve ark.'nın ratlarda yaptığı bir çalışmada hipotiroidinin NAFLD'ye neden olabileceği gösterilmiştir (102). Chung ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hipotiroidili hastalarda sağlıklı kontrollere göre ultrasonografi ile belirlenen NAFLD'nin sıklığının daha fazla olduğu rapor edilmiştir (103). Yine daha önce yapılmış çalışmalarda hipotiroidili hastalarda kontrol gruplarına göre NAFLD'nin daha yaygın olduğu ve hipotiroidinin NAFLD gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (104). Bizim çalışmamızda Ck18 düzeyinin hipotiroidili grupta artmış olduğunu bulduk. Bu durum hipotiroidide görülen organ içi yağlanma ile ilişkili olabilir. Hipotiroidide daha objektif olarak karaciğer yağlanmasının derecesini gösteren tekniklerin kullanıldığı çalışmalarda Ck18 ile yağlanmanın derecesini gösteren ileri çalışmalarına ihtiyaç vardır. Tiroid hormonu vücut enerji tüketiminde, vücut kitlesinin oluşumunda ve vücut kompozisyon dağılımında önemli rol oynar (46). Tiroid hormon bozukluklarında vücut kompozisyon dağılımı hormon konsantrasyonları ile ilişkilidir. Tiroid hormon düzeylerinin replasman ile normal aralıklara getirilmesi ile vücut su, kas ve yağ oranı ile birlikte total vücut ağırlığı belirgin olarak etkilenebilir (10). Seppel ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hipotiroidinin vücut yağ oranını artırarak total ağırlık artışına neden olduğu gösterilmiştir (105). Miyakawa ve ark.'nın hipotiroidili hastalarda BIA ile vücut kompozisyon analizi yaptıkları bir çalışmada bu hastalarda yağsız vücut kitlesi ve su oranı kontrol gruplarına göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (106). Biz de çalışmamızda hastalarımızda yaptığımız vücut kompozisyon analizinde yağ oranının arttığını, su oranının azaldığını tespit ettik. Bu bulgularımız önceki yapılan çalışmalar ile benzerdi. Çalışmamızın bir başka sonucu Fetuin-A düzeyi ile vücut yağ oranı ve TSH arasında pozitif korelasyon olmasıydı. Bu sonuç bize hipotiroidide oluşan yağ artışının glikoz metabolizmasını etkileyebileceğini, ve bu etkilenmeden sorumlu faktörlerden birinin de Fetuin- A olabileceğini düşündürmektedir. 6. SONUÇ Hipotiroidi vücutta birçok sistemi olumsuz yönde etkileyen bir durumdur. Hipotiroidi durumunda vücut yağ ve kas dağılımında değişiklikler olmakta, visseral yağlanma artmaktadır. Bu durum insülin direncine neden olabilmektedir. Ayrıca hipotiroidiye karşı oluşan oksidan durum düzeltilmek için vücut antioksidan sistemi aktive edebilmektedir. Bizim çalışmamızda da hipotiroidide yağ dağılımının bozulduğu, bu durumun Fetuin-A ve Ck18 düzeylerinde artışa neden olduğu gösterildi. Ayrıca Nrf-2 düzeyi oksidan durumun varlığını gösterir şekilde, kompensatuar mekanizma olarak artmış bulundu. Hipotiroidi uzun dönemde vücut kompozisyonunda değişikliğe ve metabolik ve stres mekanizmalarında bozulmaya yol açabilmektedir. Bu nedenle tanınması ve gerekli tedavilerin uygulanması, olumsuz etkilerin ortaya çıkmasına engel olacaktır. 6. KAYNAKLAR 1. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid. 2012;22(12):1200-35.) 2. Kim B. Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. Thyroid 2008; 18: 141-4. 3. Wang, Yeli, et al. "Plasma Fetuin-A Levels and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in A Chinese Population: A Nested Case-Control Study."

- Diabetes & metabolism journal* 43 (2019). 4. Itoh K, Chiba T, Takahashi S, Ishii T, Igarashi K, Katoh Y et al. An Nrf2/small Maf Heterodimer Mediates the Induction of Phase II Detoxifying Enzyme Genes Through Antioxidant Response Elements. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997; 236(2): 313-22. 5. Guyton AC, Hall JE. *Tıbbi Fizyoloji*. 1 ed, İstanbul: Yüce Basımevi 2001; 858-68. 6. Misra, S., and B. Singh. "Insulin resistance and hypothyroidism: a complex relationship in non-alcoholic fatty liver disease." *Journal of the Indian Medical Association* 111.5 (2013): 324-6. 7. Dimitriadis, George, et al. "Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91.12 (2006): 4930-4937. 8. Baldissarelli, Jucimara, et al. "Increased cytokines production and oxidative stress are related with purinergic signaling and cell survival in post-thyroidectomy hypothyroidism." *Molecular and Cellular Endocrinology* (2019): 110594. 9. Kwok, R., et al. "Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytochrome-k18 fragments." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 39.3 (2014): 254-269. 10. Stangierski, Adam, et al. "Treatment of severe thyroid function disorders and changes in body composition." *Endokrynologia Polska* 67.4 (2016): 359-366. 11. Sirigiri, Sangeetha, et al. "Correction of Hypothyroidism Leads to Change in Lean Body Mass without Altering Insulin Resistance." *European thyroid journal* 5.4 (2016): 247-252. 12. Akçakaya, Adem, Bora Koc, and Ferhat Ferhatoğlu. "Tiroid Anatomisi ve Cerrahi Yaklaşım." *Okmeydanı Tıp Dergisi* 28.1 (2012): 1-9. 13. Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones (Athens)* 2002; 1(4): 218-23. 14. Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. 12.ed, Ankara 2000; 1007-17. 15. Duckworth WC. Insulin degradation: mechanisms, products, and significance. *Endocr Rev* 1988; 9(3): 319-45. 16. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462-70. 17. Krassas GE, Pontikides N, Loustis K, Koliakos G, Constantinidis T, Kaltsas T. Resistin levels are normal in hypothyroidism and remain unchanged after attainment of euthyroidism: relationship with insulin levels and anthropometric parameters. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 606-12. 18. Dimitriadis G, Mikropoulos P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4930-7. 19. Gimenez-Palop O, Gimenez-Perez G, Mauricio D, Berlanga E, Potau N, Vilardell C, et al. Circulating ghrelin in thyroid dysfunction is related to insulin resistance and not to hunger, food intake or anthropometric changes. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 73-79. 20. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 785-90. 21. Handisurya A, Pacini G, Tura A, Gessi A, Kautzky-Willer A. Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical and overt hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 963-69. 22. Foley T, Malvaux P, Blizzard R. Thyroid disease. In: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ, (eds). *Wilkins' the diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence* (4th edition). Illinois : Charles C Thomas publisher, 1994: 457-533. 23. Erdoğan ve ark. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu*. 2019, s.42. 24. Surks MI. Clinical manifestations of hypothyroidism. *Uptodate*. Jun 2013. Available form URL: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hypothyroidism> 25. Berson, S. and R. Yalow. Insulin "antagonists" and insulin resistance. *Diabetes mellitus: Theory and practice*, 1970: p. 388-423. 26. Shulman GI. Unraveling the cellular mechanism of insulin resistance in humans: new insights from magnetic resonance spectroscopy. *Physiology*. 2004;19:183-90. 27. Rutledge AC, Adeli K. Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutrition reviews*. 2007;65(6 Pt 2):S13-23. 28. Altunoğlu, E.G., (2012). "İnsülin Direnci İnsülin Direnci", İstanbul Tıp Derg - İstanbulMed J, 13(3):137-140 29. Hollenbeck, Clarie, et al., Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1987. 64(6): p. 1169-1173. 30. Ferrannini, Eleuterio, et al., Insulin resistance in essential hypertension. *New England Journal of Medicine*, 1987. 317(6): p. 350-357. 31. Güldal Altunoğlu, Esmâ, İnsülin Direnci. *İstanbul Medical Journal*, 2012. 13(3). 32. Rakugi, H., Kamide, K. ve Ogihara, T., (2002). "Vascular signaling pathways in the metabolic syndrome", *Curr Hypertens Rep*, 4:105-11. 33. Ferrannini, Ele, et al., Insulin action and age: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes*, 1996. 45(7): p. 947-953. 34. Sies H. Oxidativestress: from basic research to clinical application. *Am J Med* 1991;91(suppl 3C):30-8. 35. Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of Free Radicals and Antioxidants on Oxidative Stress: A Review. *Journal of Dental & Allied Sciences*. 2012;1(2):63-66. 36. Ozcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif Stres ve Hücre İçi Lipit, Protein ve DNA Yapıları Üzerine Etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations (JCEI)*. 2015; 6(3): 331-36. 37. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free Radicals and Antioxidants in Normal Physiological Functions and Human Disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2007; 39: 44-84. (Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University. 1999. 38. Fox RA, Mejer DJ. Obesity: Diagnostik and measurement issues. In: Rotatar AF, Fox RA, editors. *Obesity in children and youth measurement characteristic, causes and treatment*. 1st, Springfield, Charles C Thomas Pub Ltd. 1989; 3-18. 39. Slyper AH. Clinical review 168: What vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherogenesis, and a potential clinical role for ultrasound in pediatric risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(7): 3089-3095. 40. Alemzadeh R, Rising R, Lifshitz. Obesity in children. In: Lifshitz F editör: *Obesity, diabetes mellitus insülin direnci ve hipoglisemia*. Informa Healthcare USA, inc., New York: 2007; 1-37. 41. Martelletti P, Andreoli A, Bernoni RM, Di Sabato F, Del Bolgia F, Baldi A, Sasso GF, Bare R, De Lorenzo A, Giacovazzo M. Bioelectrical impedance assay (BIA) of total body composition in alcohol-induced migraine patients. *Preliminary Report Headache: The Journal of Head and Face Pain* 1991; 31(1): 41-45. 42. Mialich M.S, Sicchieri F, J.M. Jordao J.A.A. Analysis of body composition: A critical review of the use of bioelectrical impedance analysis. *International Journal of Clinical Nutrition* 2014; 2(1): 1-10. 43. Gierach M, Gierach J, Junik R. Insulin Resistance and thyroid disorders. *Endokrynologia Polska* 2014;65(1):70-76. 44. Mikropoulos P, Boutati E, Lambadiari V, et al. Insulin resistance in hypothyroidism: the role of IL-6 and TNF- α . *Eur J Endocrinol* 2010; 162:121-126. 45. Rakel RE. *Textbook of Family Medicine E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2015. Ch:34 Diabetes Mellitus, Jeff Unger 57, Russel White, pp. 782-815. 46. Samuels, Mary H., et al. "Thyroid function variation in the normal range, energy expenditure, and body composition in L-T4-treated subjects." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 102.7 (2017): 2533-2542. 47. Bursell, J., et al. "TSH receptor activation and body composition." *The Journal of endocrinology* 204.1 (2010): 13-20. 48. Esfahani, Maryam, Mostafa Baranchi, and Mohammad Taghi Goodarzi. "The implication of hepatokines in metabolic syndrome." *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* (2019). 49. Mori, Katsuhito, Masanori Emoto, and Masaaki Inaba. "Fetuin-A: a multifunctional protein." *Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery* 5.2 (2011): 124-146. 50.

Ren, Guang, et al. "Phosphorylation status of fetuin-A is critical for inhibition of insulin action and is correlated with obesity and insulin resistance." *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* (2019). 51. Dasgupta S, Bhattacharya S, Maitra S, Pal D, Majumdar SS, Datta A, et al. Mechanism of lipid induced insulin resistance: activated PKCepsilon is a key regulator. *Biochimica et biophysica acta*. 2011;1812(4):495-506. 52. Wang, Yeli, et al. "Plasma Fetuin-A Levels and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in A Chinese Population: A Nested Case-Control Study." *Diabetes & metabolism Journal* 43 (2019). 53. Chu, X., Liu, Y. and Zhang, H., 2017. Activating or Inhibiting Nrf-2, Trends in Pharmacological Sciences, 38 (11), 953-955. 54. Jaramillo MC, Zhang DD. The Emerging Role of the Nrf2-Keap1 Signaling Pathway in Cancer. *Genes Dev*. 2013; 27(20): 2179-91. 55. Cho, H.Y. and Kleeberger, S.R., 2010. Nrf2 protect against stair way disorders, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 244, 43-56. 56. Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, Igarashi K, Engel JD et al. Keap1 Represses Nuclear Activation of Antioxidant Response Elements by Nrf2 Through Binding to the Amino-terminal Neh2 Domain. *Genes Dev*. 1999; 13(1): 76-86. 57. Zhang DD. Mechanistic Studies of the Nrf2-Keap1 Signaling Pathway. *Drug Metab Rev*. 2006; 38(4): 769-89. 58. Kensler TW, Wakabayashi N, Biswal S. Cell Survival Responses to Environmental Stresses via the Keap1-Nrf2-ARE Pathway. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2007; 47: 89-116. 59. Liu, Jing, et al. "Protective effect of edaravone on blood-brain barrier by affecting NRF-2/HO-1 signaling pathway." *Experimental and therapeutic medicine* 18.4 (2019): 2437-2442. 60. Yuan, C., Tian, L., Yang, B. and Zhou, H., 2018. Isoalantolactone Protects LPS- Induced Acute Lung Injury Through Nrf-2 Activation, *Microbial Pathogenesis*, 123, 213-218. 61. Miettinen E. Keratin immunohistochemistry: Update of applications and pitfalls. *Pathol Ann*. 1993; 28:113-43. 62. Langbein L, Rogers MA, Winter H et al. The catalog of human hair keratins I. Expression of the nine type I members in the hair follicle. *J Biol Chem*, 1999; 274: 19.874-84. 63. C. S. Ramaekers, A. Huysmans, G. Schaart. Tissue distribution of keratin 7 as monitored by a monoclonal antibody. *Exp Cell Res*. 1987; 170:235-289. 64. Ku NO, Omary MB. Effect of mutation and phosphorylation of type I keratins on their caspase-mediated degradation. *J Biol Chem* 2001; 276:26792-8. 65. Quinlan RA, Schiller DL, Hatzfeld M, et al. Patterns of expression and organization of cytokeratin intermediate filaments. *Ann NY Acad Sci*. 1995; 455: 282-306. 66. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31:11-24. 67. Fuchs E, Cleveland DW. A structural scaffolding of intermediate filaments in health and disease. *Science* 1998;279:514-9. 68. Coulombe PA, Wong P. Cytoplasmic intermediate filaments revealed as dynamic and multipurpose scaffolds. *Nat Cell Biol* 2004;6:699-706. 69. Kumemura H, Harada M, Yanagimoto C, Koga H, ve ark. Mutation in keratin 18 induces mitochondrial fragmentation in liver-derived epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;367:33-40. 70. Wesolowski P., Wańkowitz Z. Insulinooporność – metody rozpoznawania i następstwa kliniczne. *Nephrol Dial Pol* 2011; 15: 243-246. 71. Grzesiuk W, Szydłarska D, Józwiak K. Insulinooporność w endokrynopatach. *Endokrynol Otol Zab Przem Mat* 2008; 5: 38-44. 72. Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Pharmacol*. 2002;440:85-98. 73. Potenza M, Via MA, Yanagisawa RT. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocr Pract*. 2009;15:254-62. 74. Szurkowska M, Szafraniec K, Gilis-Januszewska A et al. Wskaźniki insulinooporności w badaniu populacyjnym i ich wartość predykcyjna w określeniu zespołu metabolicznego. *Przeegląd Epidemiologiczny* 2005; 59: 743-751. 75. Chubb SA, Davis WA, Inman Z et al. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 480-486. 76. Rochon C, Tauveron I, Dejux C et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci* 2003; 104: 7-15. 77. Cettour-Rose P, Theander-Carillo C, Asencio C et al. Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilisation, a defect partially corrected by central leptin infusion. *Diabetologia* 2005; 48: 624-633. 78. Pujanek M, Bronisz A, Małeckı P et al. Pathomechanisms of The development of obesity in some endocrinopathies – an overview. *Endokrynol Pol* 2013; 63: 150-155. 79. Tamer G, Mert M, Tamer I et al. Effects of thyroid autoimmunity on abdominal obesity and hyperlipidaemia. *Endokrynol Pol* 2011; 62: 421-428. 80. Menon VJ, Sundaram KB, Unnikrishnan AG, Jayakumar RV, Nair V, Kumar High prevalence of undetected thyroid disorders in an iodine sufficient adult south Indian population. *Jour Indian Med Assoc*. 2009;107:72-77. 81. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Int J Obesity Rel Metab Dis*. 2000;24:1095-135. 82. Khan, Sikandar Hayat, et al. "Insulin resistance and glucose levels in subjects with subclinical hypothyroidism." *J College Phys Surg Pak* 27 (2017): 329-33. 83. Kar, Kaushik, and Satwika Sinha. "Variations of adipokines and insulin resistance in primary hypothyroidism." *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 11.8 (2017): BC07. 84. Shim, Young Suk, et al. "Fetuin-A as an alternative marker for insulin resistance and cardiovascular risk in prepubertal children." *Journal of atherosclerosis and thrombosis* (2017): 38323. 85. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Machann J, Schick F, Kröber SM, Machicao F, Fritsche A, Häring HU. Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans. *Diabetes Care*. 2006;29:853-57. 86. Reinehr T, Roth CL. Fetuin-A and its relation to metabolic syndrome and fatty liver disease in obese children before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;93:4479-85. 87. Haukeland JW, Dahl TB, Yndestad A, Gladhaug IP, Løberg EM, Haaland T, Konopski Z, Wiium C, Aasheim ET, Johansen OE, Aukrust P, Halvorsen B, Birkeland KI. Fetuin A in nonalcoholic fatty liver disease: in vivo and in vitro studies. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:503-10. 88. Cui, Zhenshen, Rong Xuan, and Yunmei Yang. "Serum fetuin A level is associated with nonalcoholic fatty liver disease in Chinese population." *Oncotarget* 8.63 (2017): 107149. 89. Auberger P, Falquerho L, Contreres JO, Pages G, Le Cam G, Rossi B, Le Cam A. Characterization of a natural inhibitor of the insulin receptor tyrosine kinase: cDNA cloning, purification, and anti-mitogenic activity. *Cell* 58: 631-640, 1989. Doi:10.1016/0092-8674(89)90098-6 90. Peter, Andreas, et al. "The hepatokines fetuin-A and fetuin-B are upregulated in the state of hepatic steatosis and may differently impact on glucose homeostasis in humans." *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 314.3 (2017): E266-E273. 91. Tseng, Fen-Yu, et al. "Serum levels of fetuin-A are negatively associated with log transformation levels of thyroid-stimulating hormone in patients with hyperthyroidism or euthyroidism: An observational study at a medical center in Taiwan." *Medicine* 97.46 (2018). 92. Bakiner, Okan, et al. "Plasma fetuin-A levels are reduced in patients with hypothyroidism." *European journal of endocrinology* 170.3 (2014): 411-418. 93. Ix, Joachim H., et al. "Fetuin-A and change in body composition in older persons." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94.11 (2009): 4492-4498. 94. Robinson, Katie N., et al. "Larger omental adipocytes correlate with greater Fetuin-A reduction following sleeve gastrectomy." *BMC obesity* 6.1 (2019): 15. 95. Gilbert M, Sui L, Walker M, Anderson W, Thomas S, Smoller S, Schon J, Phani S, Goodman J (2007) Thyroid hormone insufficiency during brain development reduces parvalbumin immunoreactivity and

inhibitory function in the hippocampus. *Endocrinology* 148(1):92-102 96. Rego AC, Oliveira CR (2003) Mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in excitotoxicity and apoptosis: implications for the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Neurochem Res* 28(10):1563-1574 97. Salami, Marziyeh, et al. "Hippocampal Up-Regulation of Apolipoprotein D in a Rat Model of Maternal Hypo- and Hyperthyroidism: Implication of Oxidative Stress." *Neurochemical research* 44.9 (2019): 2190-2201. 98. Bocheva, Georgeta, Maria Valcheva-Traykova, and Boycho Landzhov. "Does hypothyroidism augment sun-induced skin damage?." *Redox Report* 23.1 (2018): 180- 187. 99. S. Menegon, et al. "The dual roles of Nrf2 in cancer *Trends Mol. Med.*, 22 (2016), pp. 578-593 100. Meng, Bo, et al. "Hepatoprotective Effects of *Morchella esculenta* against Alcohol- Induced Acute Liver Injury in the C57BL/6 Mouse Related to Nrf-2 and NF-κB Signaling." *Oxidative medicine and cellular longevity* 2019 (2019). 101. Safarian, Mohammad, et al. "Effect of diet-induced weight loss on cytokeratin-18 levels in overweight and obese patients with liver fibrosis." *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 13.2 (2019): 989-994. 102. Demir, Şule, et al. "Histopathologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease in hypothyroidism-induced rats." *International journal of endocrinology* 2016 (2016). 103. G. E. Chung, D. Kim, W. Kim et al., "Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism," *Journal of Hepatology*, vol. 57, no. 1, pp. 150-156, 2012. 104. Eshraghian and A. H. Jahromi, "Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 20, no. 25, pp. 8102-8109, 2014. 105. [Seppel T, Kosel A, Schlaghecke R. Bioelectrical impedance assessment of body composition in thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 493-498.](#) 106. MIYAKAWA, MEGUMI, et al. "Serum leptin levels and bioelectrical impedance assessment of body composition in patients with Graves' disease and hypothyroidism." *Endocrine Journal* 46.5 (1999): 665-673. 1 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 20 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42

