

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

**YENİ TANI HİPERTİROİDİ HASTALARINDA EPİKARDİYAL  
YAĞ DOKUSUNUN TSH RESEPTÖR ANTİKORU İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Rıza ALTUNBAŞ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Tefik SABUNCU**

**ŞANLIURFA**

**2016**

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

**YENİ TANI HİPERTİROİDİ HASTALARINDA EPİKARDİYAL  
YAĞ DOKUSUNUN TSH RESEPTÖR ANTİKORU İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Rıza ALTUNBAŞ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Tefvik SABUNCU**

**ŞANLIURFA**

**2016**

## TEŞEKKÜR

Sonuna yaklaştığım uzmanlık eğitimimin bir parçası olan tezimin bu ilk sayfasında eğitimimde ve hayatımda benim için önemli olan kişilere teşekkür etmek istedim.

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı esnasında desteğini her zaman gördüğüm ve araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre içerisinde bilgi ve tecrübelerinden her an istifade ettiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Tevfik SABUNCU'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, değerli hocalarım Prof. Dr. Necati YENİCE, Doç. Dr. Ahmet UYANIKOĞLU, Doç. Dr. Timuçin AYDOĞAN, Doç. Dr. M. Ali EREN, Doç. Dr. Fatih KURNAZ, Doç. Dr. Hakan BÜYÜKHATİPOĞLU, Doç. Dr. Turgay ULAŞ ve Yrd. Doç. Dr. Emel KARAKAŞ'a,

Tezimin oluşum aşaması ve yürütülmesinde emeği anlatılamayacak kadar büyük olan değerli ve güzel insan Uzm. Dr. Hüseyin KARAASLAN'a,

Tezimin istatistik kısmına destek olan Dr. Ayşana Zehra KEKLİK ve değerli dostum Dr. Ferzan AYDIN'a,

Klinikte birlikte görev aldığım birbirinden değerli arkadaşlarıma, personelimize, asistanlığa başlarken bizi karşılayan ve her türlü idari işimize koşturan özellikle Murat ALKAN ve Tevrat ZERAY olmak üzere tüm dekanlık personeline,

Uzmanlık eğitimine başladığım dönemden bu zamana kadar beraber olduğum ve ne zaman ihtiyaç duysam desteklerini ve dostluklarını her daim gördüğüm güzel insanlar, değerli dostlarım Dr. M. Akif İZGİ ve Dr. Hüseyin DURSUN'a

Emeklerinin ne denli büyük olduğunun kelimelerle ifade edilemeyeceği annem, babam ve kardeşlerime,

Hayatımın dönüm noktası, sevgili eşim Dr. Rabia ALTUNBAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Rıza ALTUNBAŞ

## İÇİNDEKİLER

## SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ	VI
RESİMLER DİZİNİ	VII
GRAFİKLER DİZİNİ	VIII
KISALTMALAR VE SİMGELER	IX
ÖZET	XI
ABSTRACT	XIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. TİROİD BEZİ	4
2.1.1. Tarihçe	4
2.1.2. Embriyoloji	5
2.1.3. Anatomi	5
2.1.4. Histoloji	5
2.1.5. Fizyoloji	6
2.1.6. Tiroid Hormonu Etki Mekanizması	10

2.1.7. Genel etkileri	10
2.2. Hipertiroidi	13
2.2.1. Tanım	13
2.2.2. Hipertiroidi Klinik Bulgu ve Semptomlar	14
2.2.2.1. Kardiyovasküler etkiler	14
2.2.2.2. Metabolik etkiler	14
2.2.2.3. Nöropsikiyatrik etkiler	14
2.2.2.4. Nöromuskuler etkiler	15
2.2.2.5. Gastrointestinal etkiler	15
2.2.2.6. Kemikle ilgili etkiler	15
2.2.2.7. Reprodüktif etkiler	15
2.2.2.8. Hemotopoetik etkiler	15
2.2.2.9. Deri ile ilgili etkiler	15
2.2.2.10. Göz ile ilgili etkiler	16
2.2.3. Tanı	16
2.2.4. Etyoloji	16
2.2.4.1. Graves Hastalığı	17
2.2.4.2. Toksik Multinoduler Guatr ve Toksik Adenom	19
2.2.4.3. Diğer Seyrek Nedenler	20
2.3. Epikardiyal Yağ Dokusu	21
2.3.1. Epikardiyal Yağ Dokusunun Klinik Olarak Değerlendirilmesi	25
2.3.2. Visseral Yağlanmayı Ölçmede Ekokardiyografinin Güvenilirliği	27
2.4. TSH Reseptör Antikoru ile Vücudun Çeşitli Yerlerindeki Yağlanma İlişkisi	27
3. MATERYAL VE METOD	30
3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar	30
3.2. Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı Ölçümü	30
3.3. TSH Reseptör Antikoru ve Tiroid Fonksiyon Testleri	31

3.4. Diğer Biyokimyasal parametreler	31
3.5. İstatistiksel analiz	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	41
KAYNAKLAR	43



Œekil-1: Tiroid bezi anatomisi ve histolojisi	6
Œekil-2: Tiroid hormonlarının yapımı ve salınımı	7
Œekil-3: Tiroid hormon sentezinin kontrolü	10



Tablo-1: Grupların BMI ve yaşa göre demografik özellikleri	33
Tablo-2: Grupların sayı ve cinsiyete göre demografik verileri	33
Tablo-3: Grupların cinsiyete göre yaş ve BMI'leri	34
Tablo-4: Gruplara göre EYD kalınlığına ait veriler	35
Tablo-5: Grupların EYD kalınlığına göre istatistiksel analizi	36
Tablo-6: BMI'ye göre EYD ile yapılan istatistiksel analiz sonuçları	37
Tablo-7: Anti-TPO ile EYD kalınlığı arasındaki istatistiksel bilgiler	37
Tablo-8: LDL, HDL, T.Kolesterol, TG ve VLDL'ye ait homojenite dağılım sonuçları	38
Tablo-9: LDL, HDL, T.Kol, VLDL ve TG ile EYD kalınlığı arasındaki korelasyon analizi	38



## RESİMLER DİZİNİ

## SAYFA NO

Resim-1: Graves oftalmopatisi	17
Resim-2: Graves oftalmopatisi radyolojik görüntüsü	18
Resim-3: Graves dermopatisi	19
Resim-4: EYD'nin makroskopik görünümü	22
Resim-5: EYD'nin mikroskopik görünümü	23
Resim-6: EYD'nin ekokardiyografik görüntüsü	26
Resim-7: MRG ile EYD'nin görüntülenmesi	26



Grafik-1: Gruplara göre EYD kalınlıkları	35
Grafik-2: LDL ve EYD kalınlığına ait korelasyon grafiği	38
Grafik-3: HDL ve EYD kalınlığına ait korelasyon grafiği	39
Grafik-4: T. Kolesterol ve EYD kalınlığına ait korelasyon grafiği	39
Grafik-5: VLDL ve EYD kalınlığına ait korelasyon grafiği	40
Grafik-6: TG ve EYD kalınlığına ait korelasyon grafiği	40



## KISALTMALAR ve SİMGELER

<b>ALT</b>	: Alanin Amino Transferaz
<b>Anti-TG</b>	: Anti Tiroglobulin
<b>Anti-TPO</b>	: Anti Tiroid Peroksidaz
<b>cAMP</b>	: Siklik Adenozin Mono Fosfat
<b>CTLA4</b>	: Sitotoksik T Lenfosit Antijen 4
<b>DIT</b>	: Diiyodotirozin
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>GO</b>	: Graves Oftalmopatisi
<b>EYD</b>	: Epikardiyal Yağ Dokusu
<b>EFT</b>	: Epicardial Fat Tissue
<b>ft3</b>	: Free T3
<b>ft4</b>	: Free T4
<b>HDL</b>	: High Density Lipoprotein
<b>HLA-B8</b>	: Human Leukocyte Antigen B8
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
<b>LDL</b>	: Low Density Lipoprotein
<b>MIT</b>	: Monoiyodotirozin
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>mRNA</b>	: Messenger Ribo Nükleik Asit
<b>PTH</b>	: Parathormon

<b>RAI</b>	: Radyoaktif İyot
<b>SD</b>	: Standart Deviasyon
<b>T3</b>	: Triiyodotronin
<b>T4</b>	: Tiroksin
<b>TBG</b>	: Tiroksin Bağlayan Globülin
<b>TBPA</b>	: Tiroksin Bağlayan Prealbumin
<b>TG</b>	: Trigliserit
<b>Tg</b>	: Tiroglobulin
<b>T.Kol</b>	: Total Kolesterol
<b>TMNG</b>	: Toksik Multinodüler Guatr
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
<b>TRAb</b>	: TSH Reseptör Antikoru
<b>TRH</b>	: Tirotropin Releasing Hormon
<b>TSH</b>	: Tiroit Stimüle Edici hormon
<b>VLDL</b>	: Very Low Density Lipoprotein
<b>VYD</b>	: Visseral Yağ Dokusu

## ÖZET

### Yeni Tanı Hipertiroidi Hastalarında Epikardiyal Yağ Dokusunun TSH Reseptör Antikoru İle İlişkisinin Araştırılması

Dr. Rıza ALTUNBAŞ

#### İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

**Amaç:** Hipertiroidi hastalarında epikardiyal yağ dokusu (EYD) kalınlığını ve EYD'nin TSH reseptör antikoru (TRAb) ile ilişkisini araştırmak.

**Metod:** Bu çalışma Ocak 2013 ile Ocak 2016 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Genel Dahiliye Polikliniklerine başvuran, TRAb (+) yeni tanı hipertiroidi hastaları (Grup1, n=26), TRAb (-) yeni tanı hipertiroidi hastaları (Grup 2, n=26) ve sağlıklı kontrolleri (Grup 3, n=26) olmak üzere yaş, cinsiyet, BMI gibi demografik özellikleri benzer ek hastalığı olmayan bireylerden oluşturuldu. Gruplar arasındaki EYD kalınlığı ekokardiyografi ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Grup 1'de 17'si kadın, 9'u erkek, Grup 2'de 17'si kadın, 9'u erkek, Grup 3'de 17'si kadın, 9'u erkek vardı. Yaş ortalaması Grup 1'de  $39.1 \pm 11.3$ , Grup 2'de  $38.6 \pm 13.9$ , Grup 3'de  $41.2 \pm 13.1$  idi. BMI ortalaması Grup 1'de  $25.8 \pm 4.5$ , Grup 2'de  $26.1 \pm 4.7$ , Grup 3'de  $27.1 \pm 5.5$  idi. Yaş, BMI ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılık bulunmadı. Grup 1 ile Grup 2 arasında EYD kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Grup 1 ve 2'de EYD kalınlığının Grup 3'e göre anlamlı bir şekilde arttığı saptandı (her iki  $p<0.05$ ). Grup 1 ve 2 hipertiroidi grubu olarak birleştirilip Grup 3 ile karşılaştırıldığında bu birleşik hipertiroidi grubunun EYD kalınlığının yine Grup 3'ünkünden daha fazla olduğunu bulduk ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Yeni tanı almış hipertiroidi hastalarında EYD kalınlığının anlamlı şekilde artmış olduğunu saptadık. Fakat TRAb (-) ve TRAb (+) hipertiroidi hastalarının EYD kalınlıkları arasında anlamlı bir farklılık saptamadık. Bu sonuçlar hipertiroidinin EYD kalınlığını artırdığını göstermekle birlikte bu artıştan TRAb'ın sorumlu olmadığını düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertiroidi, Epikardiyal yağ dokusu, TSH reseptör antikoru, Anti-TPO, Graves hastalığı



## ABSTRACT

### **Investigation of Relationship Between Epicardial Fat Tissue and TSH Receptor Antibody in Patients with Newly Diagnosed Hyperthyroidism**

**Rıza ALTUNBAŞ, MD.**

**Specialty Thesis, Department of Internal Medicine**

**Objective:** In order to determine the EFT (Epicardial fat tissue) thickness in patients with hyperthyroidism and the relationship between EFT thickness and TRAb (TSH receptor antibody).

**Method:** This study was performed in patients admitted to Harran University School of Medicine of Endocrinology and General Internal Medicine Outpatient Clinic between January 2013 and January 2016. TRAb (+) newly diagnosed hyperthyroidism patients (Group 1, n = 26), TRAb (-) newly diagnosed hyperthyroidism patients (Group 2, n = 26) and the healthy controls (Group 3, n = 26), including similar demographic characteristics with age, gender and BMI, and without comorbidity. EFT thicknesses among the groups were compared by echocardiography.

**Findings:** There were 17 females and 9 males in each groups. Age average was  $39.1 \pm 11.3$  in Group 1,  $38.6 \pm 13.9$  in Group 2 and  $41.2 \pm 13.1$  in Group 3. BMI average was  $25.8 \pm 4.5$  in Group 1,  $26.1 \pm 4.7$  in Group 2 and  $27.1 \pm 5.5$  in Group 3. There was no statistically difference among the groups in terms of age, gender and BMI. EFT thickness between Groups 1 and 2 was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). We found statistically significant increase in EFT in Group 1 and 2 when compared with Group 3 (both  $p < 0.05$ ). When we combined the Group 1 and 2 as a hyperthyroidic group, we were also found that this combined hyperthyroid group had higher EFT thickness than that of Group 3 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** We found that the EFT thickness increased significantly in newly diagnosed patients with hyperthyroidism. But we did not detect a significant difference between epicardial fat tissue thickness of TRAb (-) and TRAb (+) patients with

hyperthyroidism. These results suggest that although hyperthyroidism increases the EFT thickness, TRAb is not responsible for the EFT increase.

**Key Words:** Hyperthyroidism, Epicardial fat tissue, TSH receptor antibody, Anti-TPO, Graves' disease





## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Hipertiroidi; tiroid bezinden tiroid hormon yapımının artışından meydana gelen tiroid hormon fazlalığını ve buna bağlı klinik durumu ifade eder. Hastalığın prevalansı % 1.2 kadardır. En sık görülen hipertiroidi nedenleri graves hastalığı, TMNG (toksik multinodüler guatr) ve toksik adenomlardır (1). Tiroid hormon yüksekliği, birçok çalışmada kardiyovasküler hastalık ve mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (2,3). Yayımlanan yeni bir çalışmada hipertiroidi hastalarında karotis intima media kalınlığı artmış saptanmış olup, antitiroid tedavi sonrası azalma izlenmiştir (4). Karotis intima media kalınlığının da birçok çalışmada koroner ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5,6). Bu nedenle hipertiroidinin koroner hastalık riskini artırdığı ileri sürülmüştür. Fakat bu artan riskin nedenleri tam olarak gösterilememiştir. Yeni tanı konan aşikar hipertiroidili bir grup hastada yapılan ve bu konuda ilk olan bir çalışmada, sağlıklı kontrol grubuna göre hipertiroidili hastalarda EYD kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (7). Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre EYD kalınlığı ile koroner arter hastalığı riski anlamlı olarak ilişkili bulunmuş ve hipertiroidide de kardiyovasküler risk artışında EYD artışının sorumlu olduğuna yönelik hipotezler geliştirilmiş ve bu yönde çalışmalar hız kazanmıştır (2,8).

EYD transtorasik ekokardiyografi, kardiyak MR (manyetik rezonans) ve BT (bilgisayarlı tomografi) ile değerlendirilebilir (9). Visseral yağın kalp etrafında depolanan özel bir şekli olan EYD, çok sayıda adipo-sitokin üretme ve salma yeteneği sayesinde önemli bir kardiyovasküler risk belirteci olarak düşünülmektedir. EYD'nin fizyolojik ve metabolik önemine dair artan deliller mevcuttur. Aynı menşeli olmaları da göz önünde bulundurulduğunda, visseral obezite göstergesi olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (10). Çeşitli çalışmalarda metabolik sendromlu hastalarda ölçülen EYD kalınlığının, metabolik sendromu olmayanlara göre artmış olduğu saptanmıştır (11,12). Bu veriye dayanarak; EYD kalınlığının, kardiyometabolik risk faktörleri ile korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür (11). Artmış sol ventrikül kitlesi koroner arter hastalığı için bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür ve çeşitli çalışmalarda artmış EYD kalınlığı ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (13,14). EYD kalınlığının kadınlarda 7 mm üzerinde olması subklinik ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur (15,16). Koreli kadın ve erkek hastalardan oluşan bir örneklem üzerinde yapılan

ölçümlerde EYD kalınlığının 3 mm ve üzerinde olması koroner arter hastalığı ile ilintili bulunmuştur. Bu veri; EYD kalınlığı ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin, etnisiteden de etkilenebileceğini göstermektedir. Aynı çalışmada EYD kalınlığı koroner arter hastalığı olanlarda olmayanlara göre, unstabil anginası olanlarda stabil anginası olanlara göre daha kalın olarak ölçülmüştür (15).

Graves hipertiroidizminin ve GO'nun yakın klinik ilişkisi nedeniyle bu iki durumun bazı ortak patogenetik mekanizmayı paylaştığı düşünülmüştür. TRAb'ın graves hastalığındaki hipertiroididen sorumlu olduğu uzun zamandır biliniyor, bu yüzden TSH reseptör antikörlerinin GO'daki olası rolü çok sayıda çalışmada ele alınmıştır. Yapılan bazı klinik çalışmalarda TRAb yüksek olan graves hastalarında oftalmopati riskinin daha yüksek olduğu ve ötiroid hastaların GO'da de genellikle yüksek TRAb düzeyleri tespit edilmiştir (17,18). Yine yapılan bir başka çalışmada göz tutulumu olan ve olmayan Graves hastalarının orbital dokularında TSH reseptörleri araştırılmış ve oftalmopatisi olan grupta TSH reseptörleri anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (19). TSH reseptör antikörlerinin oftalmopati patogenezinde etkili olması için orbital dokularda TSH reseptörlerinin varlığı gerekmektedir. Bu açıdan yapılan birkaç çalışmada GO olan hastaların orbital fibroblastlarında ve yağ dokusunda TSH reseptör mRNA ve proteinleri saptanmış olup, TSH reseptörleri adipogenezis ile ilişkili bulunmuştur (20,21).

Sonuç olarak yeni yapılan çalışmalarda hipertiroidide artan kardiyovasküler olay riskinin etyolojisinde EYD kalınlığının etkili olabileceğine yönelik görüşler bildirilmiş fakat netlik kazanmamıştır. Yeni tanı konan aşikar hipertiroidili hastalarda yapılan ve bu konuda ilk olan bir çalışmada, sağlıklı kontrol grubuna göre hipertiroidili hastalarda EYD kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (7). Eğer hipertiroidi durumunda EYD artışı oluyorsa bundan sonraki araştırılması gereken şeyin de EYD artışına sebep olan faktörün ne olduğudur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda genel yağ doku artışından ve GO'dan TRAb sorumlu tutulduğuna göre, EYD artışından da TRAb sorumlu olabilir. Bu nedenle biz de hipertiroidi de EYD artış durumunu ve TRAb ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Bu çalışma Ocak 2013 ile Ocak 2016 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Genel Dahiliye Polikliniklerine başvuran tedavi almamış, TRAb (+) hipertiroid hastalar (Grup1, n=26), TRAb (-) hipertiroid hastalar (Grup 2, n=26) ve

sağlıklı kontroller (Grup 3, n=26) olmak üzere yaş, cinsiyet, BMI gibi demografik özellikleri benzer ek hastalığı olmayan bireylerden 3 grup oluşturuldu. Bu gruplar arasında EYD kalınlığı incelendi. Bu çalışmamızda hipertiroidide EYD artışı olup olmadığının yanı sıra artış olması durumunda TRAb'ın rolünü öğrenmeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tiroid Bezi

Tiroid bezi lokalizasyon olarak larinksin altında, trakeanın önünde ve her iki yanında bulunur. Tiroid bezi vücudun metabolizma hızını düzenleyen triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) olarak isimlendirilen iki önemli hormon sentezler (17). Bez fibröz bir kapsülle çevrilidir. Tiroidin fonksiyonel ünitesi olan foliküller, zengin bir sempatik ve parasempatik kapiller ağ ile çevrilidir. Foliküller 15-150 µm çapında, küboid epitelyal hücrelerden oluşur (18). Tiroid lümeni kolloid denen troglobulini depo eden, tiroid hücrelerinden salgılanan sıvı ile doludur. Bu depo ortalama yüz günlük tiroid hormon ihtiyacı için yeterlidir (22). Ayrıca bezin içerisinde folikül hücrelerinin yanında parafoliküler veya C hücreleri bulunur. Bu hücreler kalsitonin sekrete ederler (23).

#### 2.1.1. Tarihçe

Galenus milattan sonra 160-200 yılları arasında ilk olarak tiroid bezini ‘gudde’ olarak tarif etmiştir; Vaselus 1545 yılında bunu ‘tiroid’ olarak adlandırmıştır.

Tiroid bezi İtalya’da Rönesans döneminde de tanımlanmıştır. Leonardo da Vinci çizimlerinde tiroidi larinksin iki yanında iki ayrı bez olarak göstermiştir. Tiroid bezi adı ilk kez Bartholomeus Eustachius tarafından kullanılmış; fakat onun çalışmaları onsekizinci yüzyıla kadar yayınlanmadığı için, yazılı kayıtlarda tiroid adı ilk kez Thomas Wharton’un ‘Adenographia’ adlı eserinde (1656) geçmektedir. Hipertiroidizm veya egzoftalmik guatrın tanımı ise; ilk kez Parry (1786), Greaves (1835) ve Basedow (1840) tarafından yapılmış; Bir süre sonra, Curling (1850) ve Gull (1875) hipotiroidi tablosunu tarif etmişlerdir. İlk kez Kendall, 1915 yılında tiroksini kristalize etmiş; Harrington, 1926 yılında aktif hormon olan L-triiodotironin’i tanımlamıştır (24–26).

### **2.1.2. Embriyoloji**

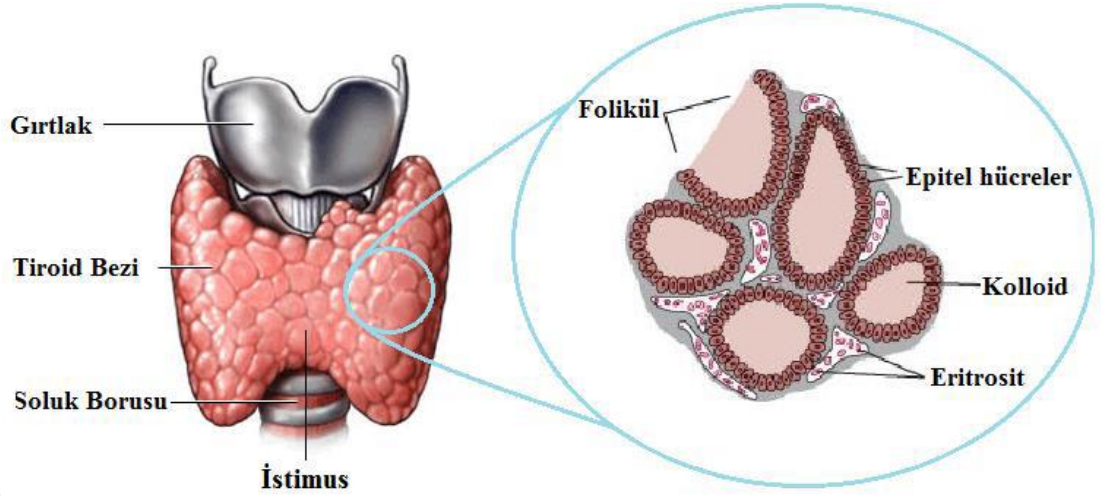
Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi birinci ayda başlar. Dil kökünden meydana gelen tiro-glossal kanaldan kaynaklanır. Glandın kökeni ‘‘Foramen Cecum’’ olarak dil kökünde belirir. Buradan doğan kanal aşağı doğru yürüyerek tiroid glandını oluşturur (27).

### **2.1.3. Anatomi**

Tiroid bezi insan vücudundaki endokrin fonksiyonlar için özelleşmiş organların en büyüğüdür. Boynun ön kısmında trakeanın her iki yanında ve isthmus ile birbirine bağlanan iki lobdan oluşan kelebek şeklindeki bir organdır. Tiroid bezi, tiroid kıkırdağının alt yarısı, krikoid kıkırdak ve üst 5. ya da 6. trakea halkaları üzerinde yer alır (28–30). Normal koşullarda her bir tiroid lobunun uzun eksen boyutu 50 mm'nin, ön-arka ve latero-medial boyutları 20 mm'nin altındadır. Normal tiroid hacmi 10 cm<sup>3</sup>'ün altındadır (31). Tiroid bezi ön dış yüzde infratiroid kaslar, thyroid arter ve ven ile dışta, arkada da boyun damar sinir paketi ile 2, 3 ve 4' üncü trakea halkaları, farinks, paratiroid bezleri, özefagus ve Nervus laringeus inferior ile komşudur (30).

### **2.1.4. Histoloji**

Histolojik olarak tiroid bezi, etrafı tek sıra epitel ile çevrili, lümeni hematoksil-eozin ile boyanmada pembe görünen ve kolloid adı verilen protein yapısında madde ile dolu foliküllerden oluşur. Folikül çapı ortalama 200 mikrometredir. Epitel hücrelerinin şekli, bez aktif iken kolumnar, inaktif olduğunda ise düzdür. Folikül hücreleri Tg (tiroglobulin) sentezlerler. Tg folikül hücresi yüzeyindeki mikrovillüsler aracılığıyla folikül boşluğuna verilir ve kolloid içinde depolanır. Tiroid bezinde foliküler hücreden başka parafoliküler hücreler (C hücreleri) bulunur. C hücreleri kalsitonin salgılayarak vücut kalsiyum dengesinde rol alırlar (27). Tiroid bezi anatomisi ve histolojisi Şekil-1'de gösterilmiştir (32).



Şekil-1: Tiroid bezi anatomisi ve histolojisi

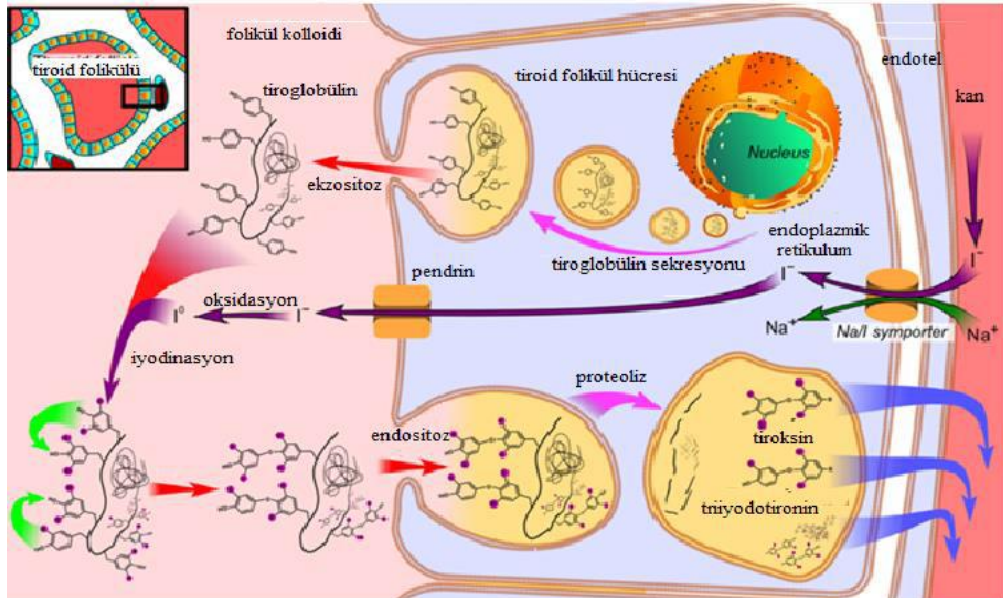
### 2.1.5. Fizyoloji

Tiroid bezi, fetüste gebeliğin 10. haftasında iyodu konsantre ve organifiye etme yeteneği kazanır ve T4 üretmeye başlar. Pitüiter-tiroid aks da bu sıralarda olgunlaşmaya başlayarak gebeliğin ikinci trimesterinde olgunlaşmasını sürdürür. T4 ve TSH 10. haftadan itibaren kanda saptanır ve ikinci trimesterde artmaya devam eder. Fetal hipotalamusun olgunlaşmasıyla TRH (tirotropin serbestleştirici hormon) sekresyonu başlar ve TSH salgılanmasını uyarır. Pitüiter-tiroid aksı fetüste anneden bağımsız çalışan fonksiyonel bir ünite şeklindedir. Maternal TRH plasentayı geçebilmesine rağmen, maternal TSH ve maternal T4 plasentayı çok düşük düzeyde geçebilir. Fetüsün kullandığı asıl tiroid hormonu T4'dür. Fetal T3 ikinci trimesterden itibaren fetal plazmada saptanabilir, doğuma kadar düzeyi düşük kalır (27).

Tirosit adı verilen tiroid folikül hücreleri, TSH etkisi altında tiroid hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur (33). İyot, tiroid hormonlarının sentezlenmesi için gerekli olan temel bir maddedir (34). Tiroid hormonları yapılırken TSH uyarısı ile dolaşımdaki iyodür aktif transportla kolloide alınır (35). Peroksidaz, iyodürü oksitleyerek tiroglobulin içindeki tirozin aminoasitlerine bağlanmasını sağlar. Önce monoiyodotirozin

(MIT), sonra diiyodotirozin (DIT) oluşur. Daha sonra, bir molekül MIT ve bir molekül DIT'in birleşmesinden triiyodotironin (T3), iki molekül DIT'in birleşmesinden ise tiroksin (T4) oluşur (36). T4'ün tamamı ve T3'ün %20'si tiroid bezinde üretilir. T3, T4'den aktif olup, %80 oranında dokularda T4'ün deiyodinasyonu ile oluşur (37).

Tiroid hormonlarının yapımı ve salınması hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ve periferik dokulardaki tiroid miktarı ile düzenlenir. Folikül içindeki hormonlar, tiroglobulinlere bağlı olarak, normal tiroid ihtiyacını 2-3 ay kadar karşılayacak şekilde depo edilirler. Tiroid hormon yapımının durması veya aksaması durumunda, hormon eksikliğine bağlı klinik bulgular birkaç ay boyunca görülmez. TSH (tirotropin), glikoprotein yapıda hipofiz bezi ön kısım hormonlarından biridir. TSH'nın yapım ve salgılanmasına etki eden faktörlerden; Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH), katekolaminler ve vasopressin TSH'yı uyarıcı etki oluştururken; somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları baskılayıcı etki yapar. TSH, siklik adenozin monofosfat (cAMP) sisteminin aktivasyonu ile, tiroid hücresi sayısının ve büyüklüğünün artmasına bunun sonucunda salgı durumunun artmasına, iyodürün tutulmasının artmasına ve tiroid hormonlarının dolaşıma salınmasına neden olur (34). Tiroid hormonlarının yapımı ve salınımı Şekil-2'de gösterilmiştir (32).



Şekil-2: Tiroid hormonlarının yapımı ve salınımı

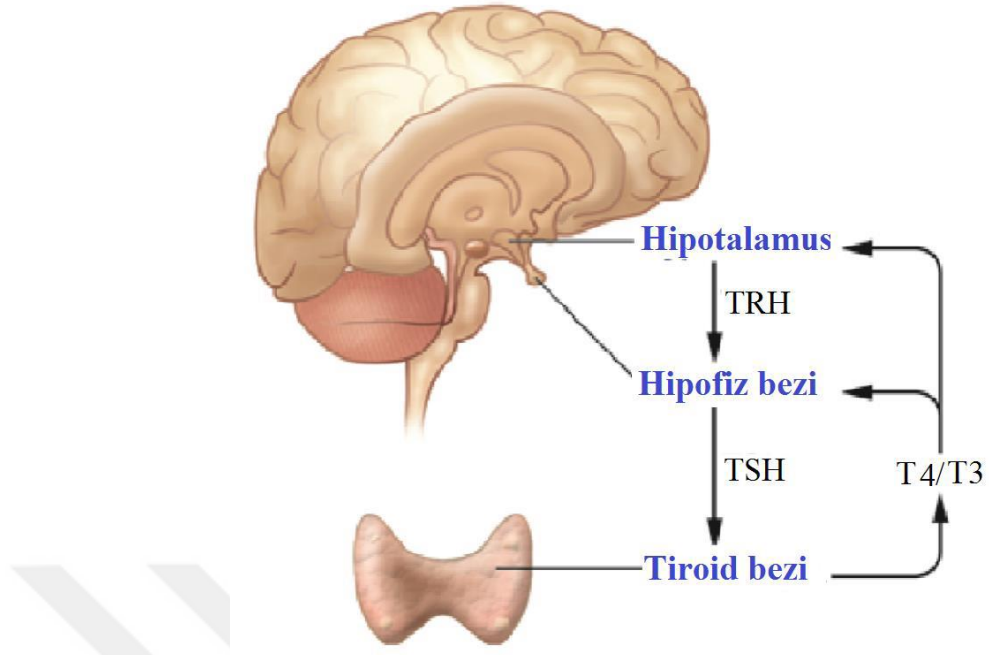
Hipotalamustan TRH ve hipofiz bezinden TSH salgılanması tiroid bezi fonksiyonunun düzenlenmesinde ilk basamakları oluşturur. TSH hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diurnal şekilde salgılanır. Bu durum sabahın erken saatleri ve akşamın geç saatlerinde pik, gün ortası ve akşamın geç saatlerinde düşük TSH konsantrasyonlarına yol açar. Bu değişkenlikler TSH ölçümlerinde anormalliklere yol açmazlar. Tiroid bezinde hormon üretimi, tiroid bezine iyot alımı ve tiroid bezinin büyümesi, TSH'nın bez üzerindeki etkilerine bağlıdır. Dolaşımdaki tiroid hormon seviyesi değişikliklerine, hipofiz bezi TSH salınımını azaltarak veya artırarak yanıt verir. Böylece bazal tiroid hormon seviyeleri korunur (38).

TRH direkt olarak TSH salgılayıcı hücreler üzerine etkilidir ve ötiroid durumun korunmasında önemlidir (38,39). TRH, hipotalamus paraventricüler nükleusdaki parvosellüler nöronal sistemde yapılarak median eminens'deki primer pleksusa aksonlarla taşındıktan sonra, portal ven aracılığıyla ön hipofize ulaşır (36). Ön hipofizdeki tirotrop hücreleri uyararak, TSH oluşum ve salınmasına neden olur. TRH salınımı dolaşımdaki T3 tarafından baskılanabilmektedir. T3, TSH yapımı üzerine de inhibitör etkilidir. Dolaşımdaki TSH miktarı, TRH'nin stimulan ve T3'ün inhibitör etkisi ile düzenlenir. Kanda T4 ve T3 azalınca; pozitif geribildirim ile hipofiz TSH, hipotalamus da TRH salınımını artırır ve tiroid hormonları artar. T4 ve T3 normalin üzerinde arttığında ise, negatif geribildirim ile TSH ve TRH azalarak tiroid hormonları salınımının azalmasını sağlar (40). Triiyodotironin tiroksinden dört kat daha güçlüdür fakat yarı ömrü daha kısadır (36).

Otonom sinir sistemi, antitiroid ajanlar, tiroid dışı hastalıklar, çevre şartları, çeşitli hormonlar, sitokinler ve büyüme faktörleri de tiroid hormonlarının salınımına etki edebilmektedir. Farklı çevre koşullarında, örneğin, soğukla karşılaşma sonrası, hipotalamustaki vücut ısısını kontrol eden merkezlerin uyarılması TRH salınımına, dolayısıyla da TSH artmasına neden olur. Heyecan ve endişe durumlarında; sempatik sinir sistemi uyarılır, metabolik hız ve vücut ısısı arttıktan sonra hipotalamustaki ısı kontrol merkezinin etkilemesiyle TSH salgılanmasında yeniden bir azalmaya neden olur (36). Dopamin ve somatostatin gibi nörotransmitterler TSH'yı baskırlar. İlaçlardan kortikosteroidler, TSH salınımını baskırlarken, amiodaron ise tiroid hormon üretiminde artış veya azalma yapabilir. İyot içeren bazı astım ilaçları, kontrast ajanlar ve ekspektoranlar da tiroid fonksiyonlarını etkileyebilirler (38,39).



Tiroid hormonları salgılandıktan sonra dolaşımında bazı proteinlere bağlanır. Bunlar; albumin, TBPA (tiroksin bağlayan prealbumin), TBG (tiroksin bağlayan globulin)'dir. Fizyolojik koşullarda tiroksin bağlanma afinitesi en yüksek olan TBG'dir. Dolayısıyla T4'ün çoğu TBG'e bağlıdır (% 67). TBPA (% 20) ve albumine (% 13) oranında daha az bağlanır. Plazma tiroksininin % 99,98'i bağlıdır ve yarı ömrü yaklaşık 6-7 gündür (30,32). T3 ise % 99,8'i proteinlere bağlıdır (% 46'sı TBG'e, % 53'ü albumine, % 1'i TBPA'e). Serbest T3 de bir miktar TBG'e bağlanır. Değişik nedenler TBG düzeyini etkiler. TBG düzeyini arttıran nedenler arasında gebelik, östrojen, klofibrat, trankilizanlar, eroin kullanımı sayılmaktadır. TBG düzeyini azaltan nedenler arasında ise glukokortikoidler, androjenler, danazol, L-asparajinaz da vardır. TBG arttığında total tiroid hormon düzeyi artar, dolaşımdaki serbest tiroid hormon düzeyleri azalır. Bunun sonucunda negatif feed-back yolu ile TSH düzeyi artarak dolaşımdaki serbest tiroid hormon düzeyi tekrar normal düzeye ulaşır. Sonuç olarak hasta, ötiroid halde kalır. TBG düzeyinin azaldığı durumlarda da tersi geçerlidir. Tiroid hormonları karaciğer ve böbrekler başta olmak üzere birçok dokuda deiyodine edilir. Erişkin insanlarda T4'ün % 33'ü T3'e, % 45'i rT3'e dönüşür. Dolaşımdaki rT3'ün % 5'i tiroid tarafından salgılanırken, % 95'i T4'ün deiyodasyonu ile oluşur. Deiyodasyon iki farklı enzimle olur. T3 ve rT3 oluşumunu sağlayan 5'-deiyodinazdır. 5'-deiyodinaz ayrıca rT3'ün T2'ye (diiodotironin) dönüşümünü sağlar (30,33). 5'-deiyodinazın inhibe olmasıyla T3 miktarı azalır. 5'-deiyodinaz enzimini inhibe ederek azaltan nedenler arasında yanıklar, travma, ilerlemiş kanser, siroz, böbrek yetersizliği, miyokard infarktüsü, ateşli hastalıklar ve açlık vardır. T3 azalmasıyla bazal metabolizma hızı azalır ve protein yıkımı korunur (39). Tiroid hormon sentezinin kontrolü Şekil-3'te gösterilmiştir (41).



Şekil-3: Tiroid hormon sentezinin kontrolü

### 2.1.6. Tiroid Hormonu Etki Mekanizması

Tiroid hormonları hücre zarından geçer ve çekirdekdeki reseptörlere bağlanırlar. T3 kuvvetli, T4 daha zayıf olarak bağlanır. Daha sonra tiroid hormon-reseptör kompleksi DNA'ya bağlanır ve spesifik genlerin ekspresyonunu artırır. Sonuçta oluşan mRNA çeşitli enzimlerin ortaya çıkmasına neden olur. Oluşturduğu bu enzimler ile etkilerini meydana getirirler. T3, T4'e göre plazma proteinlerine daha az bağlandığı ve reseptörlere afinitesi daha fazla olduğu için etkisi daha yüksektir (39). Tiroid hormonları metabolik olarak aktif dokuların neredeyse hepsinde oksijen tüketimini artırır. İstisna olan dokular arasında erişkin beyni, testisler, uterus, lenf nodülleri, dalak ve adenohipofiz vardır. T4, TSH sekresyonunu inhibe etmesinden ötürü, adenohipofizin oksijen tüketimini muhtemelen azaltır (39).

### 2.1.7. Genel etkileri

Tiroid hormonu beyin, retina, dalak, testis, akciğer, uterus, adenohipofiz dışında vücudun neredeyse hepsinde metabolizma hızını artırır. İştah artışı yapmalarına karşın vücut ağırlığında azalmaya neden olurlar. Tiroid hormonu yapılamadığı zaman bazal metabolizma hızı yaklaşık normalin yarısı kadar azalır. Tiroid hormonu eksildiğinde iştah azlığına rağmen kilo artışı olur. Kilo alımı başlıca miksödematöz dokulardaki sıvı birikimine bağlıdır (36).

Tiroid hormonu, metabolizma artışı sonucu oksijen tüketimini ve karbondioksit üretimini artırır. Bu nedenle solunum frekans ve derinliği artar. Hipotiridide de bunun tersi gözlenir. Özellikle şiddetli hipotiridide hipoventilasyon oluşur (27).

Tiroid hormonları yağ dokusunu mobilize ederek kanda serbest yağ asitlerinin artmasına neden olur. Aynı zamanda serbest yağ asitlerinin hücreler tarafından kullanılmasını sağlar. Karaciğerde LDL reseptör sayısını arttırarak kan kolesterol seviyesinin azalmasına sebep olur. Kolesterol dışında kan fosfolipid ve trigliserid seviyesini azaltır. Buna karşılık tiroid salgısının azalması kolesterol, fosfolipid ve trigliserid konsantrasyonlarını artırır ve karaciğer yağlanmasına yol açabilir. Uzun süren hipotiridide kanda lipidler çok yükselebilir ve bu yükseliş süre ile bağlantılı olarak ateroskleroz riski artar. Hipotiridide bu nedenle uzun süre seyredirse ateroskleroz gelişimini belirgin derecede hızlandırabilir (27,36,39).

Tiroid hormonu karbonhidrat metabolizmasının her aşamasını sitümüle eder. Gastrointestinal kanaldan glikoz emilimini artırır. Glikoliz ve glikojenolizi artırır. Glikozun hücreler tarafından kullanımını artırır. İnsülin düzeyinin artışına yol açar. Hipertiroidizmde karbonhidrat alımından sonra kan glikoz düzeyi önce artar daha sonra insülin etkisiyle azalır. Hipotiridide ise karbonhidrat metabolizması yavaşlar ve glukozun depolanması artar, insülin salgısı da azalır (22,27,39).

Tiroid hormonları birçok enzimin miktarını ve aktivitesini arttırdığı için, hipertiroidide bu enzimlerde kofaktör olarak rol alan vitaminlerde eksiklik görülebilir. Hipotiridide ise enzim miktarı ve aktivitesi azaldığından, vitamin ihtiyacı da azalır (36,38).

Tiroid hormonları bazı dokuların (kalp, iskelet kası, yağ dokusu, lenfositler vs.) katekolaminlere olan hassasiyetini ve etkilerini artırmaktadır. Bunu, bu dokulardaki katekolamin reseptörlerini artırarak gerçekleştirirler. Tiroid hormonlarının etkisiyle kalpteki beta reseptör sayısı artarak kalbin kontraktilite hızında ve kuvvetinde artışa yol açar. Aksine çok aşırı artan tiroid hormonları protein katabolizmasına bağlı olarak ve kalp hızının artması

sonucu diastolik zamanın azalmasının etkisiyle kalp fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Tiroid hormonları sistolik basıncın yükselmesine, diastolik basıncın azalmasına neden olarak nabız basıncının artmasına neden olur. Tiroid hormonlarının artışıyla doku metabolizmasının yükselmesi sonucu, oksijen tüketimi ve metabolik son ürünler artar. Bunun sonucunda dokulara giden kan akımı hızlanır ve artan vücut ısısını azaltmak için vazodilatasyon olur. Vazodilatasyonun etkisiyle intravasküler ortamdaki kan akımı artar. Buda artan vücut ısısının azaltılmasını sağlar (27,36).

Tiroid hormonunun azaldığı durumlarda ise, katekolamin reseptörleri ve kalpteki beta reseptör sayısı azaldığından, kalbin kontraktilite hızı azalır, sistolik basınç azalarak diastolik basınç artar. Doku metabolizması azaldığından, oksijen tüketimi azalır, dokulara giden kan akımı yavaşlayarak vücut ısısı azalır (36).

Tiroid hormonları gastrointestinal sistem sekresyonları ve motilitenin artmasına neden olur. Sonuç olarak iştahı artırır ve diyareye de neden olabilir. Ancak tiroid hormonlarının azalması durumunda motilitede azalma ve dolayısıyla konstipasyon görülebilir (27,36,39).

Tiroid hormonları ileri derecede sinirlilik, anksiyete, aşırı endişe veya paronaya gibi psikonörotik davranışlara sebep olabilirken, hipotiroidide ise aşırı uyku hali (somnia) ve depresyona meyil olabilir (27).

Tiroid hormonlarının aşırı artışı, protein katabolizmasında artışa neden olabilir. Bu da kaslarda kuvvetsizlik nedeni ile ince kas tremoruna yol açabilir. Ancak tiroid hormonu eksikliğinde kaslar ileri derecede tembelleşeceği için kasılmadan sonra gevşeme yavaş olur (42). Hipertroidizm osteoklastik kemik formasyonunda artış, remodelingde hızlanma, trabeküler kemik hacminde azalma, osteoporoz ve kırık riskinde artma yapabilir. Hipotroidide ise kemik döngüsü azalmakta, trabeküler kemik kitlesi ve korteks kalınlığı genellikle artmaktadır (43).

Hipertiroidide artmış oksijen ihtiyacını karşılamak amacı ile eritropoezde artış görülür. Ayrıca 2-3 difosfogliserat miktarı da artarak dokulara oksijen verilmesi kolaylaşır. Bunun tersi olarak, hipotiroidide eritropoezde azalma olur ve anemi görülebilir (43).

Diğer endokrin bezlerin yapım ve salınımında artışa neden olabilir. Kortizol yapımı ve klerensi tiroid hormonlarının etkisi ile artar, fakat plazma kortizol düzeyleri değişmez. Ayrıca PTH(paratiroid hormon) etkisinde artma ve prolaktin düzeyinde artma olabilir (36).

Hipotiroidi, her iki cinsten de impotans, libido azalması, oligomenore, amenore, polimenore gibi bozukluklara yol açabilir. İnfertilite ve düşük insidansı artmıştır. Prolaktin düzeylerindeki orta derecede artış galaktoreye yol açabilir (36).

Tiroid hormonları postnatal dönemin ilk birkaç yılında beynin büyüme ve gelişmesini sağlar. Büyümeyi artıran etkisi protein sentezinin artmasına bağlıdır. Tersine tiroid hormonlarının aşırı miktarı, protein sentezinden daha hızlı protein yıkımına yol açar. Hipertiroidide büyüme sırasında epifizler erken yaşta kapandığı için erişkin dönemde boy kısa kalabilir. Hipotiroidi durumunda ise protein sentezi normal olmadığından ve GH (büyüme hormonu) etkileri için tiroid hormonu gerektiğinden büyüme önemli ölçüde geri kalır. Hipotiroidili çocuklarda büyüme hızı gerilemiştir (36).

## **2.2. Hipertiroidi**

### **2.2.1. Tanım**

Tiroid bezinden tiroid hormon yapımının veya salınımının artmasından kaynaklanan tiroid hormon fazlalığına hipertiroidi denir. Hastalığın prevalansı % 1,2 kadardır. En sık karşılaşılan hipertiroidi nedenleri graves hastalığı, toksik multinodüler guatr ve toksik adenomlardır (1). Hipertiroidiyi aşikar (klinik) ve subklinik olarak ayırmak mümkündür. Baskılanmış TSH (< 0,5 mIU/L) ile birlikte yüksek serbest triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4) bulunmasına aşikar (klinik) hipertiroidi denir. Bu kişilerde artmış hormon etkisi nedeniyle klinik bulgular vardır. sT3 ve sT4 düzeyleri normal olduğu halde TSH (<0,5 mIU/L) baskılanmış olması haline subklinik hipertiroidi denir (44).

## **2.2.2. Hipertiroidi Klinik Bulgu ve Semptomlar**

Hipertiroidi klinik bulgu ve semptomları aşağıda belirtilmiştir (45).

### **2.2.2.1. Kardiyovasküler etkiler**

Çarpıntı, taşikardi, dispne, atriyal fibrilasyon, anjina pektoris, kalp bloğu ve kalp yetmezliğine neden olabilir. Hipertiroidi, birçok çalışmada kardiyovasküler hastalık ve mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (2,3). Yayımlanan yeni bir çalışmada hipertiroidi hastalarında carotis intima-media kalınlığı artmış saptanmış olup, antitiroid tedavi sonrası azalma izlenmiştir (4). Karotis-intima media kalınlığının da birçok çalışmada koroner ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5,6). Yeni tanı konan aşikar hipertiroidili bir grup hastada yapılan ve bu konuda ilk olan bir çalışmada, sağlıklı kontrol grubuna göre hipertiroidili hastalarda EYD kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (7). Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre EYD kalınlığı ile koroner arter hastalığı riski anlamlı olarak ilişkili bulunmuş ve hipertiroidide de kardiyovasküler risk artışında EYD artışının sorumlu olduğuna yönelik hipotezler geliştirilmiş ve bu yönde çalışmalar hız kazanmıştır (2,8).

### **2.2.2.2. Metabolik etkiler**

Hiperkalsemi, hiperkalsiüri, artmış alkalen fosfataz.

### **2.2.2.3. Nöropsikiyatrik etkiler**

Huzursuzluk, konsantre olamama, duygusal labilite, depresyon, psikoz, anksiyete deliryum, stupor, koma, senkop, koreoateosis.

#### **2.2.2.4. Nöromuskuler etkiler**

Önce tremor, proksimal kas güçsüzlüğü, periyodik paraliz, myopati, kas atrofisi, hiperrefleksi.

#### **2.2.2.5. Gastrointestinal etkiler**

Hiperfaji, aşırı defekasyon, ishal, hepatosplenomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik.

#### **2.2.2.6. Kemikle ilgili etkiler**

Osteopeni, osteoporoz.

#### **2.2.2.7. Reprodüktif etkiler**

Mens düzensizliği, amenore, jinekomasti (artmış östrojen), infertilite.

#### **2.2.2.8. Hemotopoetik etkiler**

Normokrom normositer anemi, lenfositoz, lenfadenopati, splenomegali.

#### **2.2.2.9. Deri ile ilgili etkiler**

Sıcak nemli deri, onkoliz, pretibial miksödem, ürtiker, kaşıntı, vitiligo, saçlarda erken grileşme, kırılğan saç, alopesi.

#### **2.2.2.10. Göz ile ilgili etkiler**

Egzoftalmus, konjuktivit, kemoz, diplopi, görmede azalma.

#### **2.2.3. Tanı**

Hipertiroidi tanısı dikkatli anamnez ve fizik muayene ile başlar, klinik olarak şüphelenilen vakalarda laboratuvar testlerine başvurulur. Bu anlamda ilk bakılacak testler TSH ve sT4 olmalıdır, sT4 normal bulunduğu sT3 bakılmalıdır. Normal TSH ve yüksek sT4 bulunması TSH adenomu veya tiroid hormon direncini gösterir. Hipertiroidi tanısının doğrulanması sonrasında etyolojiye yönelik olarak ayırıcı tanı testlerinden radyoaktif iyot uptake (RAIU) yapılarak düşük uptake'li hipertiroidi ile yüksek uptake'li Graves ayrımı yapmak mümkündür. Graves tanısını kesinleştirmek için TRAb kullanılabilir. Tiroid sintigrafisi toksik multinodüler guatr ve otonom toksik nodül tanısında hiperaktif nodülleri göstermede faydalıdır (44).

#### **2.2.4. Etiyoloji**

Hipertiroidi nedenleri: Graves hastalığı (otoimmün hipertiroidi), toksik multinodüler guatr (TMNG), otonom toksik nodül, korionik hormon artışına bağlı nedenler, trofoblastik hastalıklar (koryokarsinom, mol hidatiform), gestasyonel hipertiroidi, iyoda bağlı hipertiroidi (Jod Basedow), struma ovarii, metastatik fonksiyonel tiroid kanseri, TSH salgılayan tümörler, tiroid hormon direncinin bazı formları, tiroiditler, struma ovarii, ekzojen tiroid hormon fazlalığı (44).



### 2.2.4.1. Graves Hastalığı

Tirotoksikoz nedenleri arasında % 60-80 oranında yer alır. En sık tirotoksikoz nedenidir (46). Türkiye’de sıklığı ileri yaş gruplarında % 1-4 arasında, tüm nüfusta % 1-2 arasındadır (47). Başlıca özellikleri diffüz guatr, oftalmopati, tirotoksikoz ve dermopatidir. Genel olarak kadınlarda erkeklerden 5 ila10 kat daha sık görülür. Yüksek tiroid otoantikör pozitifliği ve diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik tablonun otoimmün kökenli olduğunu düşündürmektedir (48). Graves’li aile bireylerinde insidansın artması genetik faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir. Human leukocyte antigen B8 (HLA-B8) ekspresyonu Graves Hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre sık bulunmuştur. Sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA 4) ile Graves arasında ilişki vardır. Tiroid immunitesi kadın cinsiyet ve gebelikle ilişkilendirilmiştir. Tiroid otoimmunitisini interlökin ve interferonlar iatrojenik olarak etkileyebilirler (49). Genel kabul TRAb’ın stimulan aktiviteye sahip ve Graves Hastalığı’nda major patogenetik faktör olduğu yönündedir. Bir çalışmada % 98 sensitivite ve % 99 spesifitesi olduğu bildirilmiştir (17). Diğer önemli antikörler antitiroid peroksidaz (anti-TPO) ve antitiroglobulin (anti-TG) dir (48). Tiroid dokusu diffüz, yumuşak ve genellikle simetrik olarak büyümüş, damarlanma artmıştır (8). Hastalığın karakterisitik özelliklerinden GO’da glob dışındaki orbita oluşumlarının lenfosit, mast hücreleri ve plazma hücreleri ile infiltrasyonu görülür. Graves oftalmopatisine ait görüntü Resim-1’de verilmiştir (50). Graves oftalmopatisine ait radyolojik görüntü Resim-2’de verilmiştir (51).



**Resim-1:** Graves oftalmopatisi



**Resim-2:** Graves oftalmopatisi radyolojik görüntüsü

Bir başka karakteristik özellik olan Graves dermopatisinde dermisin kalınlaşması ve lenfosit ve mukopolisakkaritlerle infiltrasyonu tespit edilir. Genellikle tibia önünde ve ayak sırtında görülür, pretibial miksödem ismiyle anılır. Genelde % 5-10 oranında görülür ve hemen her zaman oftalmopati ile birlikte görülür (52). Graves dermopatisi görüntüsü Resim-3'te verilmiştir (53).



**Resim-3:** Graves dermopatisi

#### **2.2.4.2. Toksik Multinoduler Guatr ve Toksik Adenom**

Toksik multinodüler guatr hipertiroidinin Graves Hastalığı'ndan sonra en sık görülen nedenidir. Özellikle yaşlı popülasyonda Graves Hastalığı'ndan daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Hastalığın patogeneğinde TSH tarafından fonksiyonel kapasitesi artan tiroid folliküler hücrelerince oluşturulan toksik nodüller rol almaktadır. İyot eksikliği görülen bölgelerde Graves Hastalığı hipertiroidizmde birinci sırayı alsa da toksik nodüler guatr sıklığı nonendemik bölgelere göre endemik bölgelerde artmıştır (52).

Toksik multinoduler guatr uzun süredir mevcut olan nontoksik MNG'de hipertiroidizmin ortaya çıkmasıdır. Dermopati ve oftalmopati görülmez. Tedavisinde genellikle RAİ-131 tercih edilir (52).

Toksik adenom deyimi ise tiroid içinde bir veya birden fazla sayıda otonom adenomun meydana getirdiği hipertiroidizm için kullanılır. Toksik adenom gerçek foliküler adenomdur.

Temel patogenetik mekanizma TSH-R genindeki somatik nokta mutasyonudur. Tedavisinde antitiroid ilaç, RAİ veya cerrahi kullanılır. Antitiroid ilaç ablatif tedavi öncesi ötiroidizm sağlamak için kullanılır. Bası belirtisi gösteren büyük nodüllerde ve 20 yaşın altındaki hastalarda cerrahi tercih edilirken 20 yaşın üstünde ve 5 cm altındaki nodüllerde RAİ tercih edilir (52).

#### 2.2.4.3. Diğer Seyrek Nedenler

**İyoda bağlı hipertiroidi:** Tiroid hormon yapımında kullanılan iyotun fazla alınması, iyot içeren kontrast madde kullanımı veya içinde yüksek oranda iyot bulunan amiodaron kullanımında görülebilir (52).

**Tiroid hormon direnci:** sT4 ve sT3 yüksek TSH yüksektir. TRH'a TSH cevabı artmıştır. Tedavisinde antitiroid ilaç ve RAİ'nin yeri yoktur. Cerrahi ve bromokriptin, somatostatin analogları, kortikosteroidler gibi medikal tedavi kullanılır.

**TSH salgılayan adenom:** sT4 ve sT3 yüksekliğinde yüksek TSH durumunda tiroid hormon direnci yanında düşünülecek diğer nedendir. TRH'a TSH cevabı azalmış veya yoktur. Bromokriptin, somatostatin analogları, cerrahi uygun tedavi seçenekleridir (52).

**Struma ovarii:** Embriyonik olarak overlerde kalan tiroid dokusundan hormon salgılanması ile oluşur (54).

**Metastatik tiroid kanser:** Foliküler karsinom genellikle bu duruma yol açar. Yine lenfoma, pankreas, akciğer, malign timoma gibi tümörler tiroide metastaz yaparak bu duruma yol açabilirler (54).

**Haşitoksikozis:** Radyoaktif iyot uptake'in tipik olarak yüksek veya normal olduğu, serum iyodotironinlerin artmış ve TSH'ın ölçülemeyecek düzeyde olduğu, hastanın klinik olarak tirotoksik olduğu nadir bir sebeptir (54).

**Trofoblastik tümörler:** Trofoblastik tümürlü hastaların % 10-20'sinde tirotoksikoz görülebilir (54).

### 2.3. Epikardiyal Yağ Dokusu

Kalp ve büyük damar yapıları mediastinumda yer alıp perikardla sarılıdır. Perikard fibröz (pariyetal) ve seröz (visseral) olmak üzere iki tabakadan oluşur. Epikardiyum, diyaframın embriyolojik kaynağı olan septum transversum bölgesinden mezotelyal hücrelerin göçü ile oluşan perikardiyumun visseral tabakası olup koroner arterleri ve venleri, otonomik sinirleri, lenfatik kanalları ve değişken miktarda adipoz dokuyu içermektedir. Paryetal perikard ise kalbi ve büyük damarların kalbe yakın kesimlerini güçlü bir dış kese gibi içine alır.

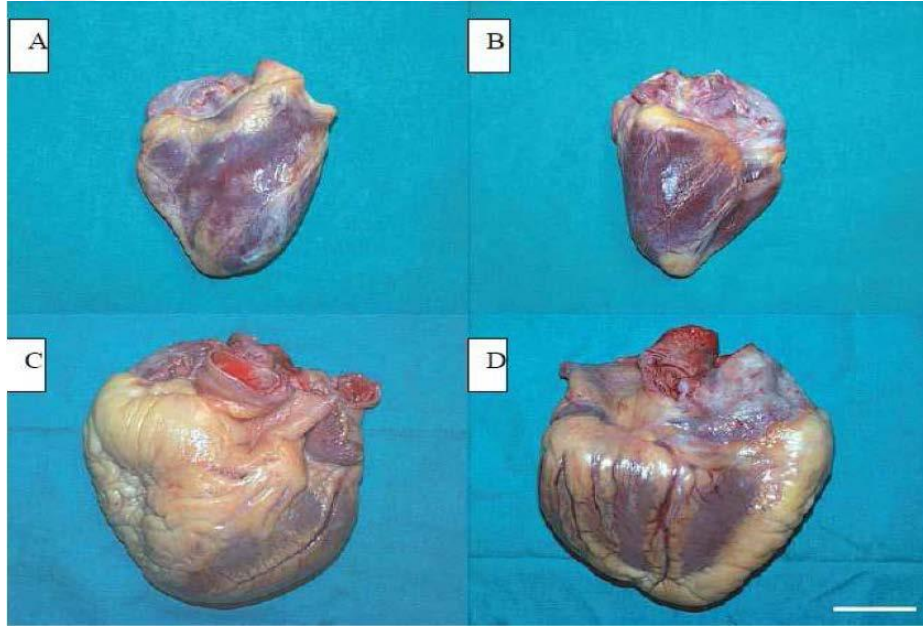
Epikardiyal, mezenterik ve omental yağın her üçü de mezodermden köken alır (55). İntraabdominal yağ dokusu ve EYD infantil dönemdeki kahverengi yağ tabakasından köken almaktadır. Parakardiyal yağ dokusu ise pariyetal perikardın dışında yer alıp mediastinal yağ dokusu olarak isimlendirilir. EYD koroner arterler tarafından beslenirken, parakardiyal yağ dokusu perikardiyofrenik arter ve internal mammarian arter dalları tarafından beslenmektedir (56). Kalbin bazı bölgelerinde EYD daha belirgin olarak izlenir. En belirgin izlendiği yerler sırasıyla; sağ ventrikül serbest duvarı, sol ventrikül serbest duvarı, apikal bölgesi, atriumların çevresi ve epikardiyal yüzeyden myokardiyuma doğru koroner arter dallarının adventisyasıdır (57).

Bazı hayvan deneylerinde hiperkolesterolemi durumlarında intramyokardiyal kesimde koroner arter lezyonu yokken, yağ ile çevrili epikardiyal koroner kısımlarda aterosklerotik sürecin başladığı gösterilmiştir (58).

Beklenenin aksine, EYD miktarının tüm vücut yağ miktarıyla orantılı olduğuna dair çok az kanıt bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada çeşitli vahşi ve evcil hayvanlarda EYD kütlesi ile vücutlarının diğer yağ depolarındaki yağ dokusu çokluğu arasında bir ilişkiye ulaşılamamıştır (59). Otopsi, ekokardiyografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılan incelemeler bu bulguyu desteklemektedir. Bu bulgu EYD miktarının toplam yağ miktarından çok visseral yağlanmayla ilişkisi olduğunu akla getirmektedir.

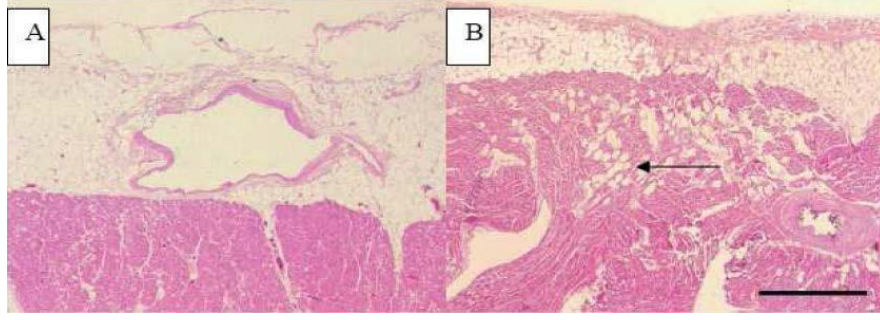
EYD'nin önemi bilinmesine rağmen, insanlar üzerinde yapılan çalışmalar ve EYD'nin normal ve patolojik kalp anatomisiyle arasındaki ilişkiye dair bilgiler sınırlıdır. Her iki ventrikülün etrafına yerleşmiş EYD, toplam ventrikül kütlelerinin % 20'sini oluşturur. Sol

ventrikül kütlesi sağ ventrikül kütlesinden oldukça fazla olmasına rağmen, sağ ve sol ventriküllerdeki net yağ dokusu miktarı benzerdir. EYD ağırlığının miyokardiyum ağırlığına oranı kalbin sağ tarafında sol tarafa göre 3 kattan fazladır. 1 gr sağ ventrikül kas kütlesindeki ortalama yağ ağırlığı kadınlarda 0,61 gr, erkeklerde 0,48 gr iken sol ventriküldeki değerler 0,17 ve 0,15 gr'dır. EYD miktarı ve ventriküler miyokardiyal kütle arasında pozitif bir ilişki olduğu yağlanması olan 60 sağlıklı insan üzerinde yapılan ekokardiyografik bir çalışmada kaydedilmiştir (60). Otopsi ve ekokardiyografi bulguları, kardiyak hipertrofi sırasında gelişen miyokardiyal kütle artışının EYD kütlesinde orantılı bir artışla ilişkili olduğunu kuvvetle desteklemektedir. EYD'nin makroskopik görünümü Resim-4'de verilmiştir (61). EYD'nin mikroskopik görünümü Resim-5'de verilmiştir (61).



**Resim-4:** EYD'nin makroskopik görünümü

(A) Normal kalbin anterior görünümü, (B) Normal kalbin posterior görünümü, (C) Hipertrofik kalbin anterior görünümü, (D) Hipertrofik kalbin posterior görünümü



**Resim-5:** EYD'nin mikroskopik görünümü

(A) Sol ventrikülde EYD'nin mikroskopik görünümü, (B) Sağ ventrikülde EYD'nin mikroskopik görünümü. Matür adiposit kümeleri ok ile gösterilmiştir.

Sağ ventrikül serbest duvarından yapılan ekokardiyografik ölçümler sonrası, EYD'nin visseral yağ doku (VYD), diyastolik kan basınç artışı, HDL, adiponektin ve insülin rezistansı gibi faktörler ile beraber koroner arter hastalığı için obezlerde risk faktörü olabileceği yönünde hipotezler öne sürülmüştür (12,62).

Yapılan çalışmalar sonrası visseral ve subkutan yağ dokuların daha fazla makrofaj bulundurduğu; TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-10, amiloid-A1-A2, resistin, MCP-1, PAI anjiyotensinojen, VEGF, TGF- $\beta$ 1 düzeylerinin daha yüksek olduğu buna karşılık adiponektin ve leptin seviyelerinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır (63,64). Adipositokin ve adipokin tanımı için çeşitli tanımlamalar mevcuttur. Fakat genel olarak: adipositler, makrofajlar, lenfositler, endotelial hücreler, mast hücreleri, bazofiller ve fibroblast hücrelerinde bulunduğu sanılan yağ dokusu salgısıdır. Obez hastalarda visseral ve subkutan abdominal yağ dokusu kalınlığı arttıkça bu dokulardan salınan TNF- $\alpha$ , MCP-1 ve makrofaj sayısı artmakta ve yağ dokusu bir inflamasyon dokusu haline gelmektedir (65). Yine bazı çalışmalarda EYD'nin salgıladığı adiponektinin koroner arter hastalarında, koroner arter hastası olmayanlardan daha az olduğu saptanmıştır (66).

EYD fazla kalorinin depolanmasının yanı sıra daha önemli fonksiyonlara sahiptir. EYD'nin biyokimyasal özellikleri hayvan ve insan modelleri üzerinde araştırılmıştır. Yine domuzlarında yapılan çalışmada EYD'deki lipoliz ve lipogenez hızı diğer yağ dokularından iki kat daha hızlı olduğu gösterilmiştir (63). Dolayısıyla EYD'nin ihtiyaç durumunda serbest yağ asitlerinin temini için kullanıldığı düşünülmüştür. Genç erişkin kobaylarda nispeten daha az miktardaki EYD'den katekolaminlere cevap olarak üretilen, salınan ve yıkılan serbest yağ

asidi oranı diğer yağ depoları oranından oldukça yüksektir (59). EYD’de gözlenen yüksek lipoliz durumu birçok nedenden kaynaklanıyor olabilir (67). İnsülinin yağ dokusundaki azalmış antilipolitik etkisi ve  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerin (özellikle  $\beta_3$  reseptörlerin) artmış aktivitesi muhtemel mekanizmalar olabilir. Kobaylarda EYD’nin protein içeriği perirenal ve popliteal depolardakinden daha fazla bulunmuştur. EYD’nin diğer yağlardan farklı olarak düşük oksidatif kapasitesinin olduğunu gösteren hiçbir mitokondriyal içerik farklılığı saptanmamıştır (59).

EYD ile komşuluğundaki miyokardiyum arasında yakın anatomik ilişki, muhtemelen bu iki doku arasındaki bölgesel etkileşimi göstermektedir. Fizyolojik şartlar altında, EYD’nin miyokardiyum ile bölgesel vasküler yatak arasında yağ asitlerinin toksik seviyelere ulaşmasına karşı tampon sistemi görevi gördüğü düşünülmektedir (59). Dolayısıyla bu görüşle birlikte artan EYD kalbin kasılma döngüsünün oluşumu ve devamlılığını engelleyen, ventriküler aritmi ve repolarizasyonda değişikliklere neden olan artmış yağ asitlerini temizleyebilir (20,68). Çelişkili olarak, EYD ‘nin yüksek lipolitik aktivitesi bu dokunun, özellikle iskemik şartlar altında, artmış miyokardiyal enerji ihtiyacını karşılamak için hazır bir yağ asidi kaynağı vazifesi görebildiğine yönelik olan görüşlerdir.

Sitokin benzeri adipokin olarak tanımlanan biyoaktif moleküllerin önemli bir kaynağı olduğu bilinen yağ dokusu bu sitokinler aracılığı ile vasküler, immünolojik ve inflamatuvar yanıtları olduğu kadar enerji metabolizmasını da ciddi anlamda etkilerler. Yapılan bir çalışmada elektif koroner arter by-pass greftlemesi yapılan hastalarda ameliyat başlangıcında alınan subkutan yağ dokusu ile EYD karşılaştırılmış ve EYD’nin pek çok değişik inflamatuvar mediatör oluşturduğu bulunmuştur. Bir çalışmada adiposit kaynaklı TNF- $\alpha$ ’nın, insülin reseptörü vasıtasıyla sinyal göndermesini bozarak ve lipolizi arttırarak otokrin şekilde etki ettiği ileri sürülmüştür (21). Bu nedenle, EYD subkutan yağ dokusuna oranla kemokinleri (monosit kemotaktik protein 1) ve bazı inflamatuvar sitokinleri (interlökin-1 $\beta$ , interlökin-6, interlökin-6 çözünebilir reseptörü ve TNF- $\alpha$ ) çok daha fazla miktarda üretir. Bu bulgular EYD depolarında inflamatuvar hücre infiltrasyonunun varlığı ile paralellik göstermektedir.

Oldukça güçlü anti-inflamatuvar ve antiaterojenik özelliği bulunan adiposit kaynaklı bir protein olan adiponektinin koroner arter hastalarının EYD’sinde normal kişilerdekinden yaklaşık % 40 daha az üretildiği gösterilmiştir (10). Bu bulgu BMI ve yaştan bağımsızdır.



İnsan EYD'sinde, insülin rezistansı ile kuvvetli bir ilişkisi olduğu bilinen bir diğer adiposit kaynaklı faktör olan resistin'in artmış üretimi olduğu da gözlenmiştir (69).

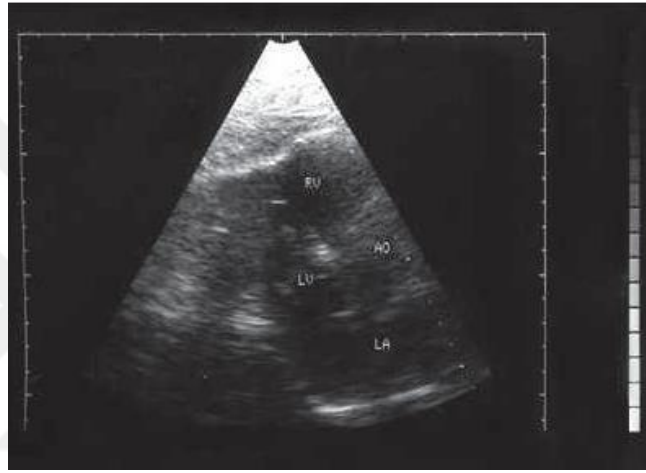
Epikardiyal koroner arterleri çevreleyen dokularda TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar mediatörlerin bulunmasının vasküler inflamasyon artışına, apoptoz vasıtası ile plak instabilitesine ve neovaskülerizasyona yol açabileceğini öne sürülmüştür. Endotoksin, monosit kemotaktik protein-1, interlökin-1 $\beta$  veya okside LDL'nin periadventisyal olarak arter duvarına uygulanması, koroner vazospazma veya intimal lezyonlara inflamatuvar hücre akımını başlatır. Bu hareket perikoroner dokulardaki biyoaktif moleküllerin arteriyel hemostazı değiştirdiğini akla getirir (70,71). Perivasküler yağ dokusunun vasküler fonksiyonları ve muhtemelen miyokardiyal fonksiyonları ciddi oranda yönlendirebilecek faktörler serbestleştirdiği gösterilmiştir (72).

EYD bazı vazoaaktif ürünleri salarak koroner arteriyel tonusu belirlemede katkıda bulunur. Örneğin adiposit kaynaklı relaxing faktör, son zamanlarda bulunmuş bir salgı olup koroner arterler üzerine vazodilatatör etkileri mevcuttur (73). EYD'den elde edilen inflamatuvar reaksiyonun bazı sonuçları faydalı olabilir. Obstrüktif koroner arter hastalığı olan hastalarda bu inflamatuvar reaksiyon yeni damar oluşum cevabın uyarılmasını ve kollateral dolaşımın gelişmesini sağlayabilir (21). Ancak EYD'de inflamatuvar faktör artışı sadece koroner arter by-pass grefti uygulanmış hastalarda gözlemlendiği için, bu bulguların sağlıklı bireylerde de doğrulanması gerekmektedir.

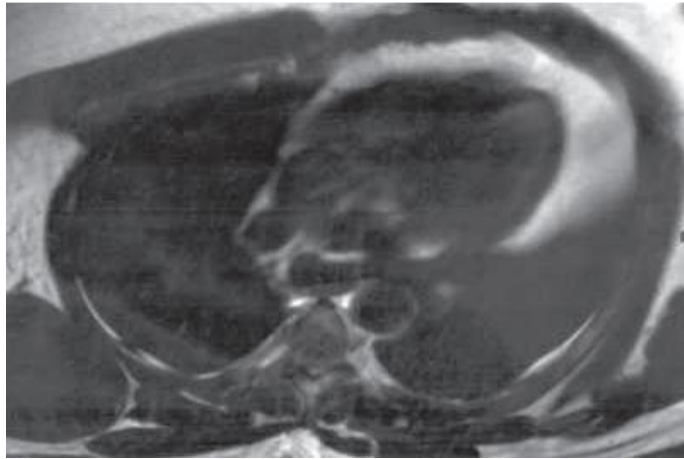
### **2.3.1. Epikardiyal Yağ Dokusunun Klinik Olarak Değerlendirilmesi**

EYD, yüksek-hızlı bilgisayarlı tomografi ve MR ile kolaylıkla görüntülenmesi mümkün olmasına rağmen, bu metodların yaygın olarak kullanımı pratik değildir. Standart 2D Ekokardiyografi görüntüleme için kullanılabilir (64,74). Sağ ventrikül serbest duvarı üzerinden parasternal uzun ve kısa aks görüntüleri en doğru ölçümü sağlar (Şekil-4). Görüntüler sağ ventrikül sistolü sonrası alınır. EYD ekosuz veya çok büyüğe hiperekoik alan olarak görünür. EYD'nin sağ ventrikül komşuluğundan ölçümünün tercih edilmesinin iki sebebi vardır: birincisi bu noktada EYD'nin net kalınlığının en fazla olması; ikincisi tüm açılardan uygun ışık göstergesi oryantasyonu ile parasternal uzun aks ve kısa aks

görüntülerinin en doğru EYD ölçümüne imkan vermesidir (31). Sağ ventrikül trabeküla ve moderatör bantının hipertrofik olması EYD ölçümlerini etkilememektedir. Sağ ventrikül serbest duvarı üzerindeki yağ dokusunun ekokardiyografik ölçümleri EYD'nin MRG ölçümleri ile de yüksek güvenilirlik göstermiştir (Şekil-5). Bu şekilde EYD'nin ekokardiyografik olarak ölçülmesi basit ve pratik bir yöntem olarak ön plana çıkmaktadır. EYD'nin ekokardiyografik görüntüsü Resim-6'da verilmiştir (75). MRG ile EYD'nin görüntülenmesi Resim-7'de verilmiştir (61).



**Resim-6:** EYD'nin ekokardiyografik görüntüsü



**Resim-7:** MRG ile EYD'nin görüntülenmesi

### 2.3.2. Visseral Yağlanmayı Ölçmede Ekokardiyografinin Güvenilirliği

Son zamanlarda bel çevresi kalınlığı visseral yağlanmanın değerlendirilmesi için yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bu ölçüm kötü metabolik profil ile birlikte yüksek kardiyovasküler riskin işareti olarak kabul edilmektedir (76). Yapılan çalışmalarda obezite ile abdomen içi yağ arasındaki ilişki değerlendirilmiş olmasına rağmen, bel çevresi dokusu nedeniyle yanlış ölçümler yapılabilir (77,78). Bu çalışmalardan bazılarında, özellikle şişman erkeklerde bel çevresi kalınlığı ve abdomen içi yağ arasında zayıf ya da anlamsız ilişkiler bulunmuştur. Bel çevresi kalınlığı yaşlılarda genç bireylerden daha az güvenilir bir ölçüt olabilir (78,79). Visseral obeziteyi daha güvenilir şekilde değerlendirebilecek ölçütler geliştirmek için konuya oldukça fazla ilgi gösterilmiştir (80,81).

Artmış EYD ile metabolik sendromun bazı özellikleri olan, LDL kolesterol seviyesi, açlık insülini, adiponektin ve arteriyel kan basıncı arasında anlamlı ilişkiler gösterilmiştir (64). Bozulmuş insülin duyarlılığı ve düşük adiponektin seviyelerine sahip kişiler BMI'den bağımsız olarak en yüksek EYD kalınlığına sahiptirler. Bel çevresi ölçümlerinin visseral yağlanma ölçütü olarak düşük hassasiyete ve güvenilirliğe sahip olduğu anlaşıldıktan sonra EYD'nin ekokardiyografik ölçümü gerçek visseral yağ miktarını belirlemede daha hassas ve güvenilir bir ölçüt sağlamaktadır (74).

Günümüzde yağ dokusunun lokal ve sistemik etkilere sahip çok çeşitli moleküller üreten oldukça karmaşık bir endokrin organ olduğu bilinmektedir. Bu yüzden visseral organlardaki yağlanma artışı günümüzde metabolik sendrom parametreleri arasında yer edinmeye başlamıştır. Yapılan birçok çalışmada visseral yağlanmanın; metabolik sendrom, obezite, diyabet, bozulmuş açlık glukozu, insülin rezistansı, hipertansiyon, endotel disfonksiyonu, koroner ateroskleroz, kardiyak aritmiler ve carotis intima-media kalınlığı ile arasında güçlü bir paralellik olduğu gözlenmiştir. Yine yapılan birçok çalışmada EYD'nin vasküler yapılar ve myokard ile yakın komşuluğu dolayısıyla kardiyovasküler hastalıklarda, diğer visseral yağ dokularından daha önemli bir role sahip olduğu saptanmıştır (8,82).

### 2.4. TSH Reseptör Antikoru ile Vücudun Çeşitli Yerlerindeki Yağlanma İlişkisi

Graves hipertiroidizminin ve GO'nun yakın klinik ilişkisi nedeniyle bu iki durumun bazı ortak patogenetik mekanizmayı paylaştığı düşünülmüştür. TRAb'ın graves hastalığındaki hipertiroididen sorumlu olduğu uzun zamandır biliniyor, bu yüzden TSH reseptör antikörlerinin GO'daki olası rolü çok sayıda çalışmada ele alınmıştır. Yapılan bazı klinik çalışmalarda TRAb yüksek olan graves hastalarında oftalmopati riskinin daha yüksek olduğunu ve GO'lu ötiroid hastaların da genellikle yüksek TRAb düzeylerine sahip oldukları tespit edilmiştir (22,23). Yine iki ayrı çalışmada ciddi klinik oftalmopati ile TRAb düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (83,84).

Yine aktif göz tutulumu olan hastaların orbital dokularında, aktif göz tutulumu olmayanlara göre anlamlı TSH reseptör yüksekliği saptanmıştır (84). Yapılan bir diğer çalışmada orbital preadipositlerin TRAb ile muamelesi sonucu adipogenezisin stimüle olduğu gösterilmiştir (84,85).

Bu nedenle graves hastalarında dolaşan TRAb'ların sadece tiroid bezinden aşırı hormon salgılanmasıyla yetinmediği, aynı zamanda oftalmopatisi olan hastalarda orbital yağ dokusu volumünde artışa da yol açtığı düşünülmektedir (83,84).

TRAb'ların oftalmopati patogenezinde etkili olması için orbital dokularda TSH reseptörlerinin varlığı gerekmektedir. Bu açıdan yapılan birkaç çalışmada GO'lu hastaların orbital fibroblastları ve yağ dokusunda, TSH reseptörünün aktivasyonu sonucu mRNA ve proteinleri saptanmış olup, TSH reseptörlerinin adipogenezis ile ilişkili olduğu bulunmuştur (71,72). Yine yapılan bir başka çalışmada göz tutulumu olan ve olmayan Graves hastalarının orbital dokularında TSH reseptörleri araştırılmış ve oftalmopatisi olan grupta TSH reseptörleri anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (19).

GO gelişiminden otoimmün hadiselerin sorumlu olduğu ve TSH reseptörü ile IGF-1' in en olası sorumlu antijenler olduğu düşünülmektedir. TSH reseptörüne karşı otoimmünitenin immun cevabı başlattığı, IGF-1 reseptörünün ise Graves hastalığına özgü olmamakla birlikte devam eden immün reaksiyonlara katkı sağladığı düşünülmektedir (86).

Zincirleme olarak gelişen bazı olaylar sonucunda, ön planda T lenfositler olmak üzere lenfosit infiltrasyonu, inflamatuvar sitokinlerde artış, orbital fibroblastlarda proliferasyon, adipoz dokuda genişleme, ekstraoküler kaslarda kalınlaşma ve artmış glikozaminoglikan

sekresyonuna bağlı dem ve tüm bunların sonucu olarak, orbital doku hacminde artış görülmektedir (87).



### **3. MATERYAL ve METOD**

#### **3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar**

Bu çalışmaya Ocak 2013 ile Ocak 2016 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Genel Dahiliye Polikliniklerine başvuran, hipertiroidi tanısı alan tedavi almamış TRAb (-) 26 hasta, TRAb (+) 26 hasta ve 26 sağlıklı olgu dahil edildi. Bu çalışmada hastalardan yazılı onay ile hastanemizden 2. Helsinki deklarasyonunda belirtilen özelliklere uygun etik kurul onayı alındı.

Grup 1 (n=26), Grup 2 (n=26) ve Grup 3 (n=26) yaş, cinsiyet ve BMI gibi demografik özellikleri benzer sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Gebe, koroner arter hastalığı, Diyabetes Mellitus, kontrolsüz hipertansiyon, kronik böbrek ve karaciğer yetmezlikleri, romatolojik hastalığı ve malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma başlangıcında tüm hastaların başvuru anında ayrıntılı öykü, fizik muayene ile demografik bilgileri alındı. Tansiyon, nabız, boy, kilo, ALT, glukoz, kreatinin, TSH, fT3, fT4, TRAb, tiroid USG, tiroid sintigrafisi ve EYD düzeylerine bakıldı. ALT, kreatinin, glukoz yüksekliği saptanan ve EYD ölçümü yapılırken yapısal kalp anomalisi bulunan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu TSH düzeyleri normal olan sağlıklı bireylerden seçildi. Kontrol grubunda fT3, fT4 ve TRAb düzeylerine bakılmadı.

#### **3.2. Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı Ölçümü**

Hastalar hastanemiz kardiyoloji polikliniğinde bulunan 2.5-3 MHz transdüser ile GE (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) Vivid 7 cihazı kullanılarak elde edildi.

EYD kalınlığı iki boyutlu ekokardiyografik yöntemle transtorasik olarak bakıldı. EYD kalınlığı parasternal uzun eksen görüntüde kalbin diyastol fazında ve en geniş olduğu yerden, aortik anulusun referans kabul edilerek çizilen dik doğrunun geçtiği sağ ventrikül serbest

duvar ile perikard arasındaki kalan EYD dansitesi ile uyumlu hiperekojen alandan ölçülerek hesaplandı. Ölçüm değeri cm. olarak ifade edildi.

### 3.3. TSH Reseptör Antikoru ve Tiroid Fonksiyon Testleri

TRAb ölçümlerine kan serumundan 'Radio Receptor Assay' yöntemi ile bakıldı. TSH, ft3 ve ft4 değerlerine elektrokemilüminesans (ECLIA) algılamalı immunohistokimyasal yöntem ile bakıldı. TRAb değeri 1.75 IU/L üstü pozitif kabul edildi.

### 3.4. Diğer Biyokimyasal parametreler

Glukoz, üre, kreatinin, ALT, trigliserit (TG), total kolesterol, HDL-Kolesterol (HDL-K), LDL-Kolesterol (LDL-K), TSH, ft3, ft4 gibi diğer biyokimyasal parametreler Roche marka ticari ölçüm kitleri ile Roche Cobas İntegra 800 otoanalizör cihazında ölçüldü.

### 3.5. İstatistiksel analiz

Bütün istatistiksel analizler için SPSS 20,00 (Illniosis, Chigago, USA) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için *One Sample Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk* testleri kullanıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD (Standart Deviasyon) olarak verildi. Kategorik değişkenler için *Ki-kare* testi uygulandı. Dağılımı normal olan değerlerin karşılaştırması için *One Way ANOVA* ve akabinde *Scheffe* testleri uygulandı. Dağılımı normal olmayan lipit parametreleri (LDL, HDL, T.Kolesterol ve VLDL) ile EYD arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için *Spearman* testi kullanıldı. EYD kalınlığı ile BMI grupları arasındaki ilişki için *One Way Anova* kullanıldı. Hipertiroid hastalarda EYD kalınlığı ile Anti-TPO arasındaki ilişki için *Independent Sample T Test* kullanıldı. Tüm hipertiroidiler ile kontrol

grubu arasındaki analiz için de *Independent Sample T Test* kullanıldı. Tüm sonuçlar için iki yönlü p değerinin 0.05' in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.





#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 26 TRAb (+) hipertiroidi hastası (Grup 1), 26 TRAb (-) hipertiroidi hastası (Grup 2) ve 26 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu (Grup 3) alındı. Her grupta 17 kadın ve 9 erkek vardı. Çalışmaya toplamda 78 kişi alındı. Grup 1 hastaların yaş ortalaması  $39.1 \pm 11.3$ , BMI ortalaması  $25.8 \pm 4.5$  idi. Grup 2 hastaların yaş ortalaması  $38.6 \pm 13.9$ , BMI ortalaması  $26.1 \pm 4.7$  idi. Grup 3 kontrollerin yaş ortalaması  $41.2 \pm 13.1$ , BMI ortalaması  $27.1 \pm 5.5$  idi. Grupların sayı ve cinsiyete göre dağılımı Tablo-1, yaş ve BMI durumuna göre demografik verileri Tablo-2’de verilmiştir.

**Tablo-1:** Grupların BMI ve yaşa göre demografik özellikleri

Gruplar		Yaş (yıl)	BMI
Grup 1	N (sayı)	26	26
	Ortalama	39.1	25.8
	SD	11.4	4.5
Grup 2	N (sayı)	26	26
	Ortalama	38.6	26.1
	SD	13.9	4.7
Kontrol	N (sayı)	26	26
	Ortalama	41.2	27.1
	SD	13.1	5.5

**Tablo-2:** Grupların sayı ve cinsiyete göre demografik verileri

Cinsiyet					
Kadın			Erkek		
Grup 1	Grup 2	Kontrol	Grup 1	Grup 2	Kontrol
17	17	17	9	9	9

Grup 1'in kadın sayısı 17, yaş ortalaması  $37.2 \pm 12.4$ , BMI  $26 \pm 5.3$  idi, Grup 2'nin kadın sayısı 17, yaş ortalaması  $32.9 \pm 10.5$ , BMI  $25.9 \pm 4.6$  idi, Grup 3'ün kadın sayısı 17, yaş ortalaması  $40.8 \pm 13.9$ , BMI  $28.3 \pm 6$  idi, Grup 1'in erkek sayısı 9, yaş ortalaması  $42.5 \pm 8.6$ , BMI  $25.3 \pm 2.5$  idi, Grup 2'nin erkek sayısı 9, yaş ortalaması  $49.4 \pm 13.6$ , BMI  $26.4 \pm 5.1$  idi, Grup 3'ün erkek sayısı 9, yaş ortalaması  $42 \pm 12$ , BMI  $24.5 \pm 3.5$  idi. Tüm grupların toplamı 72 idi. Grupların cinsiyete göre yaş ve BMI durumu Tablo-3'te gösterilmiştir.

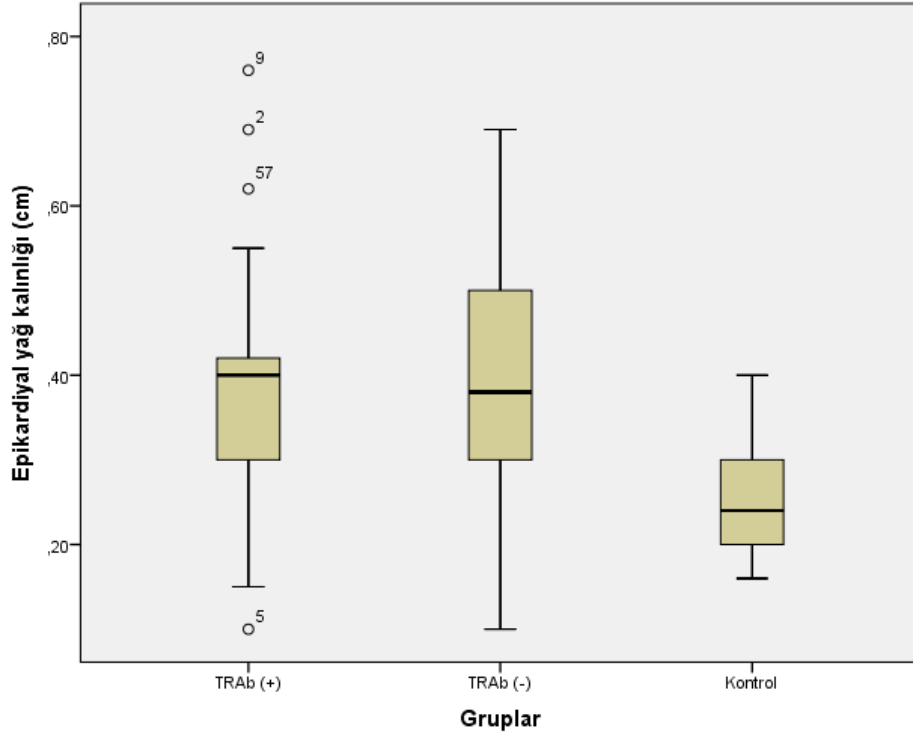
**Tablo-3:** Grupların cinsiyete göre yaş ve BMI'leri

<b>Cinsiyete göre yaş ve BMI</b>					
<b>Cinsiyet</b>		<b>N (Sayı)</b>	<b>Ortalama</b>	<b>SD</b>	
<b>Kadın</b>	<b>BMI</b>	Grup 1	17	26	5.3
		Grup 2	17	25.9	4.6
		Kontrol	17	28.3	6
	<b>Yaş</b>	Grup 1	17	37.2	12.4
		Grup 2	17	32.9	10.5
		Kontrol	17	40.8	13.9
<b>Erkek</b>	<b>BMI</b>	Grup 1	9	25.3	2.5
		Grup 2	9	26.4	5.1
		Kontrol	9	24.9	3.5
	<b>Yaş</b>	Grup 1	9	42.5	8.6
		Grup 2	9	49.4	13.6
		Kontrol	9	42	12

Grup 1'in EYD kalınlığı ortalaması  $0.38 \pm 0.15$  cm, Grup 2'nin EYD kalınlığı ortalaması  $0.40 \pm 0.16$  cm, Grup 3'ün EYD kalınlığı ortalaması  $0.25 \pm 0.06$  cm idi. Her üç grubun katılımcı sayısı 27'şer kişi idi. Grupların EYD kalınlıklarına ait bilgiler Tablo-4'te verilmiştir. Ayrıca gruplara göre EYD kalınlığına ait veriler Grafik-1'de de mevcuttur.

**Tablo-4:** Gruplara göre EYD kalınlığına ait veriler

EYD kalınlığı (cm)						
Gruplar	N (sayı)	Ortalama	SD	Standart hata	Minimum değer	Maximum değer
Grup 1	26	0.38	0.15	0.03	0.10	0.76
Grup 2	26	0.40	0.16	0.03	0.10	0.69
Kontrol	26	0.25	0.06	0.01	0.16	0.40
Total	78	0.34	0.15	0.01	0.10	0.76



**Grafik-1:** Gruplara göre EYD kalınlıkları

Grupların EYD kalınlıklarının karşılaştırılması için 'One Way Anova Testi' kullanıldı. Tüm hipertiroidiler [TRAb (+) ve TRAb (-) olanlar] birleştirilip EYD kalınlığı ortalamasına bakıldığında  $0.39 \pm 0.16$  cm olarak bulundu. Bu yeni grup ile kontrol grubu (Grup 3) arasındaki ilişki 'Independent Sample T Test' ile değerlendirildi. Grup 1 ve Grup

2'nin EYD'si arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ( $p>0.05$ ). Grup 1 ile Grup 3, Grup 2 ile Grup 3 ve tüm hipertiroidiler ile Grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı (sırasıyla  $p=0.004$ ,  $p=0.001$  ve  $p<0.001$ ). Gruplar arasındaki istatistiksel analiz sonucu Tablo-5'de verilmiştir.

**Tablo-5:** Grupların EYD kalınlığına göre istatistiksel analizi

<b>Gruplar</b>		<b>P değeri</b>
Grup 1 (n=26)	Grup 2 (n=26)	$>0.05$
Grup 1 (n=26)	Kontrol (n=26)	<b>0.004</b>
Grup 2 (n=26)	Kontrol (n=26)	<b>0.001</b>
Hipertiroid birleşik Grup (n=52)	Kontrol (n=26)	<b><math>&lt;0.001</math></b>

Hastaların toplamı BMI değerlerine göre 18'in altı, 18-25 arası ve 25'ten büyük olmak üzere üç gruba ayrıldı ve 'One Way Anova Testi' kullanılarak EYD kalınlığı ile arasındaki ilişkiye bakıldı. BMI ile EYD kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (tüm gruplar için  $p>0.05$ ). BMI ile EYD kalınlığı arasındaki istatistik sonuçları Tablo-6'da gösterilmiştir.

**Tablo-6:** BMI'ye göre EYD ile yapılan istatiksels analiz sonuçları

BMI'ne göre gruplar		P değeri
<18	18-25	>0.05
	>25	>0.05
18-25	<18	>0.05
	>25	>0.05
>25	<18	>0.05
	18-25	>0.05

Anti-TPO'ya göre (-) ve (+) olarak iki grup oluşturuldu. Grup (-) 19 kişi ve grup (+) 24 kişi idi. Gruplar ile EYD kalınlığı arasındaki ilişki 'Independent Sample T Test' kullanılarak incelendi. Aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). Anti-TPO (-) Grup'taki EYD kalınlığı ortalaması 0.42 cm, (+) Grup'taki EYD kalınlığı ortalaması 0.35 cm idi. Anti-TPO ve EYD kalınlığı arasındaki bilgiler Tablo-7'de gösterilmiştir.

**Tablo-7:** Anti-TPO ile EYD kalınlığı arasındaki istatiksels bilgiler

	Anti-TPO	N (sayı)	Ortalama	SD	P
EYD (cm)	negatif	19	0.42	0.17	>0.05
	pozitif	24	0.35	0.15	

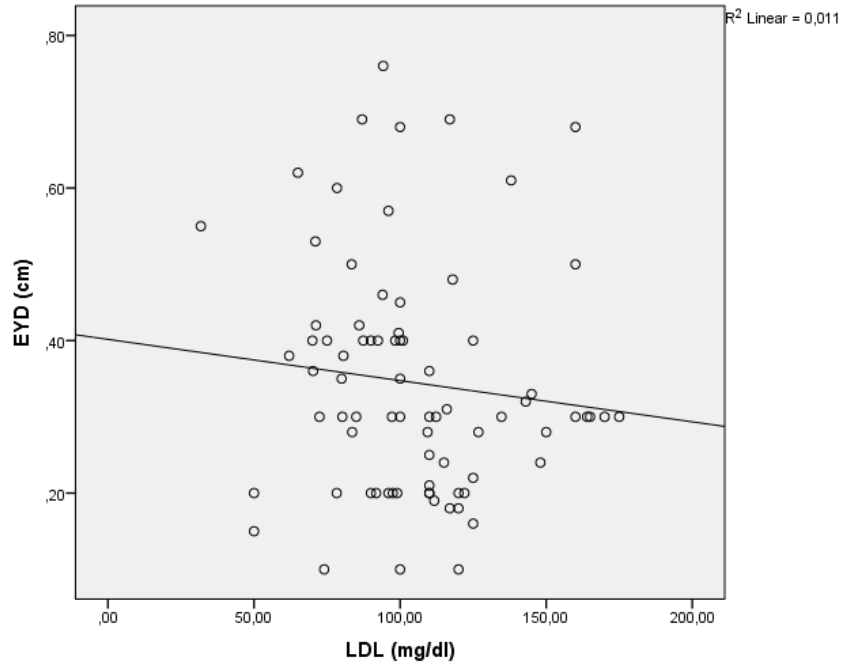
LDL, HDL, T. Kolesterol, VLDL ve TG'in EYD kalınlığı ile ilişkisi değerlendirildi. Değerler normal dağılmadığı için 'Spearman Korelasyon analizi' kullanıldı ve aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Dağılımlara ait bilgiler Tablo-8'de, korelasyon analizine ait istatiksels bilgiler ise Tablo-9'da verilmiştir. LDL ve EYD kalınlığına ait korelasyon Grafik-2'de, HDL ve EYD kalınlığına ait korelasyon Grafik-3'de, T.Kolesterol ve EYD kalınlığına ait korelasyon Grafik-4'de, TG ve EYD kalınlığına ait korelasyon Grafik-5'de ve VLDL ve EYD kalınlığına ait korelasyon Grafik-6'da verilmiştir.

**Tablo-8:** LDL, HDL, T.Kolesterol, TG ve VLDL'ye ait homojenite dağılım sonuçları

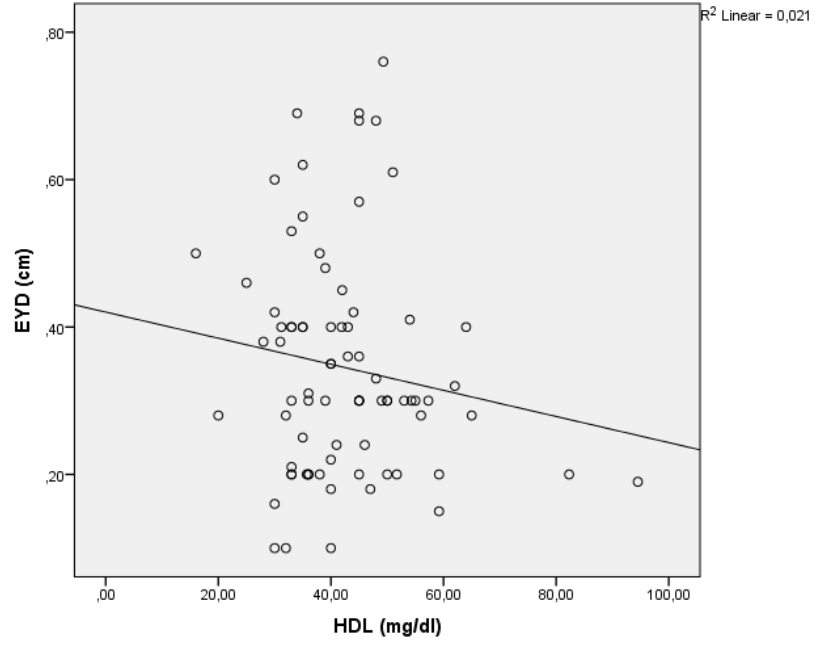
	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	P	Statistic	df	P
<b>LDL</b>	0.104	78	0.035	0.975	78	0.131
<b>HDL</b>	0.114	78	0.013	0.914	78	0.000
<b>T.KOL</b>	0.083	78	0.200	0.966	78	0.035
<b>VLDL</b>	0.162	78	<0.001	0.863	78	<0.001
<b>TG</b>	0.154	78	<0.001	0.833	78	<0.001

**Tablo-9:** LDL, HDL, T.Kol, VLDL ve TG ile EYD kalınlığı arasındaki korelasyon analizi

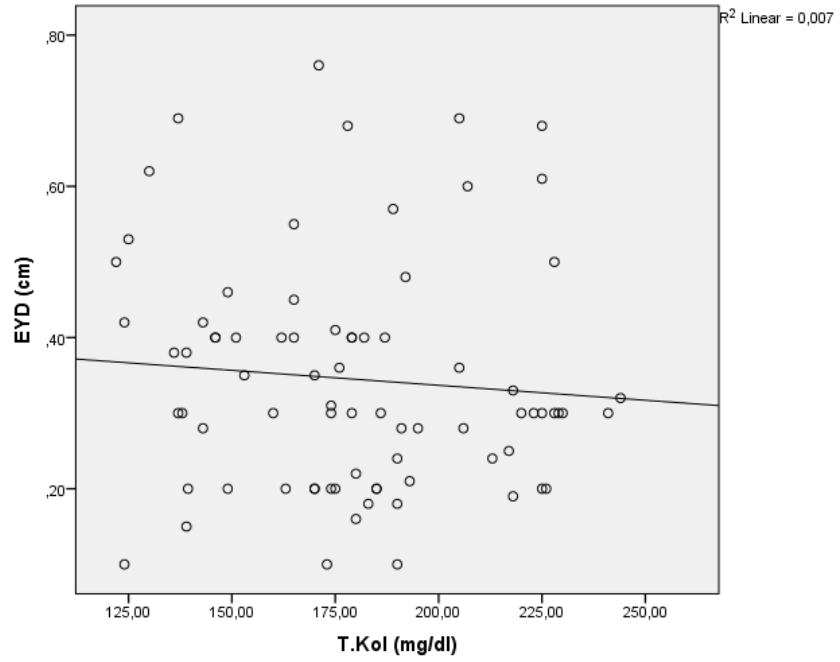
		LDL	HDL	T.Kol	VLDL	TG
EYD kalınlığı (cm)	N (Sayı)	78	78	78	78	78
	r	-0.184	-0.115	-0.135	0.080	0.092
	p	0.107	0.318	0.239	0.486	0.425



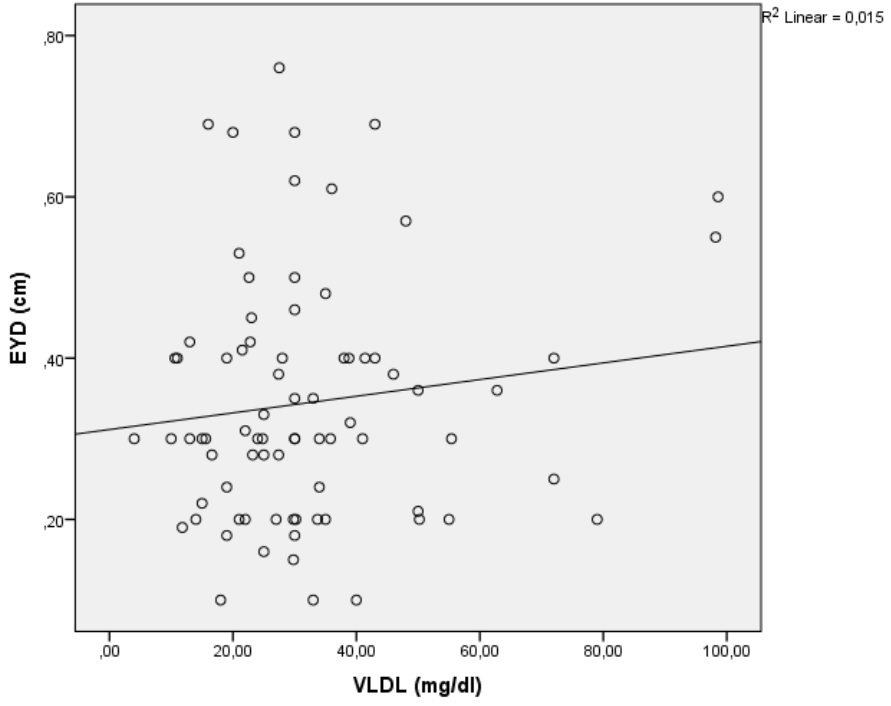
**Grafik-2:** LDL ve EYD kalınlığına ait korelasyon grafiği



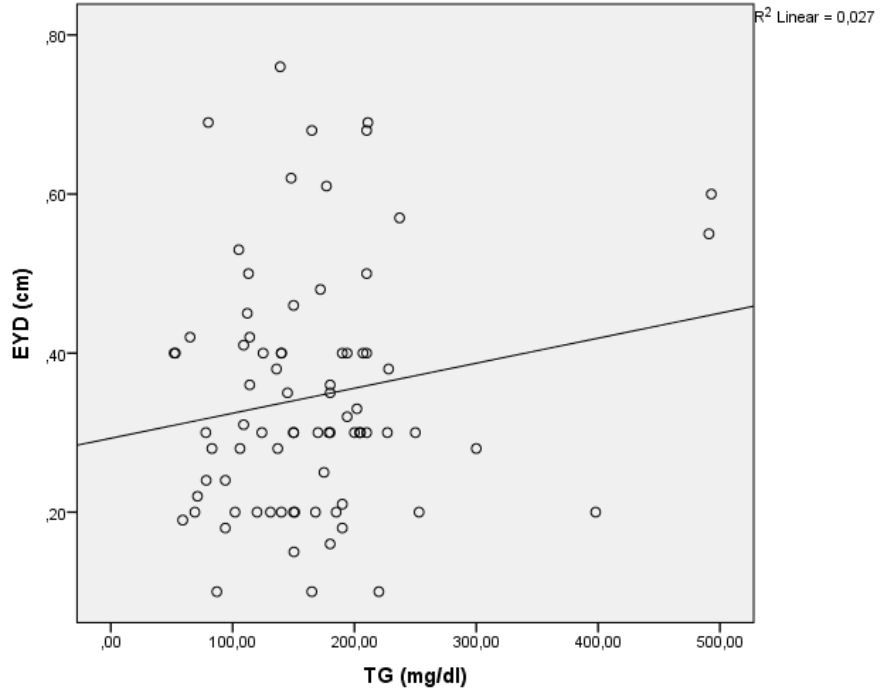
**Grafik-3:** HDL ve EYD kalınlığına ait korelasyon grafiği



**Grafik-4:** T. Kolesterol ve EYD kalınlığına ait korelasyon grafiği



**Grafik-5:** VLDL ve EYD kalınlığına ait korelasyon grafiği



**Grafik-6:** TG ve EYD kalınlığına ait korelasyon grafiği



## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışma hipertiroidi hastalarında EYD artışının olup olmadığını ve artması durumunda artıştan sorumlu etkeni araştırmaya yönelik yapılmıştır. Binnetoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve bu alanda ilk olan çalışmada 30 yeni tanı tedavi almamış hipertiroidi hastasında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde EYD artışının olduğu bulunmuştur (7). Biz de bu artıştan sorumlu olabilecek etkenin TRAb olabileceği hipotezi ile TRAb (-), TRAb (+) ve kontrol grubu olarak aldığımız hastalarla çalışmamızı tamamladık. Sonuçları şu şekildedir: (i) EYD kalınlığı ile hipertiroidi arasında ilişki vardır, yeni tanı hipertiroidi hastalarında EYD kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (ii) TRAb ile EYD kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (iii) Anti-TPO ile EYD kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tiroid hormon yüksekliği, birçok çalışmada kardiyovasküler hastalık ve mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (2,3). Carotis intima media kalınlığı koroner arter hastalığı riski ile ilişkilidir. Bilir ve arkadaşlarının yaptığı yeni bir çalışmada hipertiroidi hastalarında carotis intima media kalınlığı artmış saptanmış olup, antitiroid tedavi sonrası azalma izlenmiştir. Bu çalışmaya göre hipertiroidi durumu koroner arter hastalık riskini artırmaktadır (4). Metabolik sendromu olanlarda koroner arter hastalığı riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte Iacobellis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda metabolik sendromlu hastalarda ölçülen EYD kalınlığı, metabolik sendromu olmayanlara göre artmış olarak saptanmıştır (11,12). Ayrıca son zamanlarda yapılan Faber ve arkadaşlarının çalışmasına göre EYD kalınlığı ile koroner arter hastalığı riski anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Hipertiroidide de kardiyovasküler hastalık risk artışında EYD artışının sorumlu olduğuna yönelik hipotezler geliştirilmiş ve bu yönde çalışmalar hız kazanmıştır (2,8). Eğer hipertiroidide EYD kalınlığı artışı oluyorsa bu artıştan sorumlu faktörün açıklığa kavuşması ile EYD kalınlığı artışı engellenebilecek, belki de azaltılabilecektir. EYD'deki azalma dolaylı olarak koroner arter hastalığı riskini de azaltacaktır. Yapmış olduğumuz bu çalışmada tedavi almamış yeni tanı hipertiroidi hastalarında EYD'nin kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğunu bulduk. Binnetoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da yeni tanı hipertiroidi hastalarında EYD artmış olarak bulunmuştu. Yeni tanı hipertiroidi hastalarında EYD'nin artmış olduğunun bulunmasına rağmen bu artıştan sorumlu olan faktörün ne

olduğuna dair hiçbir araştırma yapılmamıştır. Mevcut veriler ışığında EYD artışının koroner arter hastalık riskini artırıyor olması bu cevapsız sorunun önemini daha da artırmaktadır. Yani mevcut verilere göre hipertiroidi hastalarında EYD artışının azaltılmasının koroner hastalık riskini de azaltabileceği beklenmektedir. Bu nedenle hipertiroidi hastalarında EYD artışının nedenini bulmak çok önemlidir. Hipertiroidi hastalarında EYD artışından TRAb'ın sorumlu olabileceğini düşündük. Çünkü yapılan birkaç çalışmada GO hastalarının orbital fibroblastları ve yağ dokusunda TSH reseptör ve proteinleri saptanmış olup, TSH reseptörleri adipogenezis ile ilişkili bulunmuştur (71,72). TSH reseptör antikörlerinin oftalmopati patogenezinde etkili olması için orbital dokularda TSH reseptörlerinin varlığı gerekmektedir. Yapılan bir diğer çalışmada orbital preadipositlerin TRAb ile muamelesi sonucu adipogenezisin stimüle olduğu gösterilmiştir (88,89). Bu nedenle EYD artışından TRAb pozitifliğinin sorumlu olduğuna dair hipotez ile TRAb (+) ve TRAb (-) hastaların EYD oranını karşılaştırdık. Yaptığımız alışma bu alanda ilk ve tek çalışmadır. Ancak TRAb (+) ve TRAb (-) gruplar arasında anlamlı bir fark saptayamadık. Hatta anlamlı olmasa bile TRAb (-) hastaların EYD oranı biraz daha yüksekti. Bu da göstermektedir ki TRAb pozitifliği EYD artışında etkili bir faktör değildir. Belki tiroid hormonlarının kendisi EYD'yi artırmakta veya bilmediğimiz başka faktörler etkili olmaktadır. Bunların açığa çıkması için daha geniş çaplı ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda ayrıca EYD artışı ile Anti-TPO pozitifliği arasında ilişki olup olmadığını da inceledik ama anlamlı bir ilişki saptayamadık. Çalışma ncesinde Anti-TPO ile ilişkisinin olup olmadığına dair ön plan yapılmadığı için çalışmaya alınan her hastadan Anti-TPO istenmedi. Bu nedenle sayı ve grup dağılımı açısından dengeli olmadı ve güvenirliği bu noktada düşük kaldı. Sayı açısından daha fazla ve normal dağılımlı gruplarda çalışmanın tekrar edilmesi belki bu konuda daha gerçekçi sonuçlar verebilir.

Sonuç olarak yeni tanı hipertiroidi hastalarında EYD artışı olmaktadır. Bu artıştan TRAb ve Anti-TPO sorumlu görünmemektedir. Etkenin ne olduğuna dair yeni ve sayı olarak daha tatmin edici büyük çalışmalar gerekmektedir.

EYD'nin hipertiroidi durumunun tedavi ile düzeltilmesinden sonra azalma gösterip gstermeyeceğinin araştırılmasının bu konuda önümüzü aydınlatacak bir sonraki önemli adım olacağı aşıkardır.

## KAYNAKLAR

1. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21(6):593–646.
2. Coceani M. Heart disease in patients with thyroid dysfunction: hyperthyroidism, hypothyroidism and beyond. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013 Feb;13(1):62–6.
3. Faber J, Selmer C. Cardiovascular disease and thyroid function. *Front Horm Res*. 2014;43:45–56.
4. Bilir C, Gökosmanoglu F, Caliskan M, Cinemre H, Akdemir R. Regression of the carotid intima media thickness by propylthiouracil therapy in Graves' hyperthyroidism. *Am J Med Sci*. 2012 Apr;343(4):273–6.
5. Guaricci AI, Arcadi T, Brunetti ND, Maffei E, Montrone D, Martini C, et al. Carotid intima media thickness and coronary atherosclerosis linkage in symptomatic intermediate risk patients evaluated by coronary computed tomography angiography. *Int J Cardiol*. 2014 Oct 20;176(3):988–93.
6. Zhang Y, Guallar E, Qiao Y, Wasserman BA. Is Carotid Intima-Media Thickness as Predictive as Other Noninvasive Techniques for the Detection of Coronary Artery Disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Jul 1;34(7):1341–5.
7. Binnetoğlu E, Asik M, Altun B, Sen H, Gazi E, Erbağ G, et al. Evaluation of epicardial fat tissue thickness in patients with hyperthyroidism. *Wien Klin Wochenschr*. 2014 Aug;126(15-16):485–90.
8. Girerd N, Scridon A, BessiÃˆre F, Chauveau S, Geloen A, Boussel L, et al. Periatrial Epicardial Fat Is Associated with Markers of Endothelial Dysfunction in Patients with Atrial Fibrillation. *Sovari AA, editor. PLoS One*. 2013 Oct 15;8(10):e77167.
9. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2013; 13: 261-5.
10. Iacobellis G et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005; 29: 251–5.
11. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. threshold values of highrisk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16(4): 887-92.
12. Iacobellis G, Ribando MC, Assal F, et al. Epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5163-8.
13. Iacobellis G, Pond CM, Sharma AM. Different “weight” of cardiac and general adiposity in predicting left ventricle morphology. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14(10): 1679-84.

14. Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM, Aronne L et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population.
15. Ahn SG, Lim HS, Joe DY, Kang SJ, Choi BJ, Choi SY. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease. *Heart* 2008; 94(3): 7.
16. Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, Bal U, Ozbicer S, Ozgul AS et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(3): 211-7.
17. Greenspan FS. *Basic and Clinical Endocrinology*. Appleton and Lange Norwalk 1991, pp 188-244.
18. Cotran R.S, Kumar V, T. Robbins *Pathologic Basis of Disease*: 6 th ed. Philadelphia, Pennsylvania; USA Collins; W.B. Saunders Company, 1999; 1130.
19. Bahn RS, Dutton CM, Natt N, Joba W, Spitzweg C, Heufelder AE. Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Mar;83(3):998–1002.
20. Caffier G and Krunes RM. Action of free fatty acids on contractility and action potential of the heart. In *Cellular and Molecular Aspects of the Regulation of the Heart: Proceedings of the Symposium held in Berlin*, Berlin: Akademie-Verlag 1982; 279–80.
21. Mazurek T et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108: 2460–6.
22. Guyton AC Hall J E. *Medikal Physiology* (9 nd ed). W B Saunders Philadelphia 1996 pp 944-954.
23. De Groot L.J. Jameson J.L. *Endocrinology Volume 2*: 4 th ed. Philadelphia, Pennsylvania; USA, W. B Saunders Company, 2001; 1268 -399.
24. Basedow CA. Exophtalmos durch hypertrophie des Zelgewebes in der Augenhohle. *Wochenschr Heilkd* 1840; 197-220.
25. Clark T, Savi N. History, ontogeny and anatomy. Wener I (ed). *The Thyroid*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 1-5.
26. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). *Principles of Surgery*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999. 1661-1687.
27. Cooper DS, Greenspan FS, Ladenson PW. The Thyroid Gland. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 2007: 209-80.
28. Coşkun Ü. Tiroid Bezi Patolojilerine Radyolojik Yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2012;8(Ek Sayı 1):56-70.
29. Yüceer D. Tiroid Bezi Nodüllerine Ultrasonografi Eşliğinde Yapılan Core İğne Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim*

Dalı Uzmanlık Tezi.Düzce 2009.

30. Putman C, Ravin C. Gelfand R. Thyroid. In: Textbook Of Diagnostic Imaging. 2nd Ed. pp.1457-1468. Wb Saunders, 1994.
31. Schejbal V. Epicardial fatty tissue of the rightventricle morphology, morphometry and functional significance. Pneumologie 1989; 43: 490–9.
32. Karakoç A, Hipertiroidili Sıçanların Kalp Dokusundaki Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Egzersizin Etkisinin Araştırılması, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi – 2015, Sayfa: 5-7.
33. Greenspan FS. The thyroid gland in: F.S. Greenspan, D.G. Gardner (Eds.), Basic and Clinical Endocrinology, 7th ed., McGraw Hill, New York, pp. 215– 247, 2004.
34. W.F. Ganong, Review of Medical Physiology, Lange, 23. baskı, 301-315, 2009.
35. Sayek İ. Temel Cerrahi Kitabı. Tiroit fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Kaynaroğlu ZV. 2. baskı Günes Kitabevi Ankara 1523-1524, 1996.
36. Guyton C. Arthur, Hall John E. Textbook of Medical Physiology, 11.baskı, 2006. syf: 1100-11.
37. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları Cilt 2. İkinci baskı Günes Kitabevi Ankara; 2163-2209, 2003.
38. Masters PA, Simons RJ. Clinical Use of Sensitive Assays for Thyroid–stimulating Hormone. J Gen Intern Med 1996; 11: 115-27.
39. William F Ganong. Ganong Medical Physiology 16nd ed, Prentice Hall Int. Inc. USA, Part IV. 2002: 345-56.
40. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: Implications of the local control of thyroid hormone action. J. Clin. Invest 116:2571–2579, 2006.
41. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. Journal of Clinical Investigation, 2012, 122: 3035-3043.
42. Demers LM. Thyroid function testing and automation. J Clin Ligand Assay 1999; 22: 38- 41.
43. Zhang J, Lazar MA. The mechanisma of action of thyroid hormones. Annu Rev physial 2000; 62: 439-40.
44. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Çalışma Grubu, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2012. 3. Baskı. Ankara: Aysun Yayıncılık, 2012; 21-30.
45. Üçkaya G. Tiroid Bezi ve Tiroid Hormonları (Fizyoloji). Özata M.(editör). Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2011. s. 115,144.
46. Fauci SA, Braunwald E, Kasper LD, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL et al. (Eds.)

- Disorders of the Thyroid Gland, Harrison's Principles of Internal Medicine. 17 th ed. New York: Mc Graw Hill Medical; 2008. p. 2233.
47. Hatemi HH. Hipertiroidizm Tirotoksikoz. Altıparmak MR, Hamuryudan V, Sonsuz A, Yazıcı H (editörler). Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2012. s.1349.
  48. Adalar N. Tiroid Hastalıkları. Yasavul Ü (editör). Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları; 2003. s.427.
  49. Altun BU, Endokrinolojide Temel ve Klinik Bilgiler. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011. s. 39-60.
  50. [https://sv.wikipedia.org/wiki/Endokrin\\_ofthalmopati](https://sv.wikipedia.org/wiki/Endokrin_ofthalmopati), erişim tarihi: 08.03.2016, 21:50.
  51. [https://en.wikipedia.org/wiki/Graves%27\\_ophthalmopathy#Epidemiology](https://en.wikipedia.org/wiki/Graves%27_ophthalmopathy#Epidemiology), erişim tarihi: 08.03.2016, 21:59.
  52. Koloğlu S, Erdoğan G. Tiroid. Alagöl MF. Tirotoksikoz. Erdoğan G(editör). Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. baskı. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2005. s.159, 230-8.
  53. Cheng S-P, Liu C-L. Dermopathy of Graves' Disease. N Engl J Med. 2005 Mar;352(9):918-918.
  54. Burman KD. Hyperthyroidism. Becker KL ( Ed). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. 3 th ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2001. p. 417.
  55. Ho E, Shimada Y. Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. Dev Biol 1978; 66: 579- 85.
  56. Taguchi R, Takasu J, Itani I, et al. Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. Atherosclerosis 2001; 157: 203 -9.
  57. Silver M and Silver M. Examination of the heart and of cardiovascular specimens in surgical pathology. In Cardiovascular Pathology, (Ed Schoen F). Philadelphia: Churchill Livingstone 2001; 1-29.
  58. Ishikawa Y, Ishii T, Asuwa N, et al. Absence of atherosclerosis evolution in the coronary arterial segments covered by myocardial tissue in cholesterol-fed rabbits. Virchows Arch 1997; 430: 163- 71.
  59. Marchington JM et al. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. CompBiochem Physiol B 1989; 94: 225-232.
  60. Iacobellis G et al. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. Am J Cardio 2004; 194: 1084-1087.
  61. Cömert N. Koroner Yavaş Akım İle Epikardiyal Yağ Dokusu Arasındaki İlişkinin Araştırılması, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, Kardiyoloji

- Uzmanlık Tezi, İstanbul 2009; 3-9.
62. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6300 -2.
  63. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847 - 50.
  64. Skuple PT, Harder C, Kraft I, et al. Production and release of macrophage migration inhibitory factor from human adipocytes. *Endocrinology* 2005; 146: 1006- 11.
  65. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1785 -8.
  66. Gianluca Iacobellis, Daniela Pistillic, Marco Gucciardod, Frida Leonettia, Fabio Miraldid, Gianluca Brancaccioe, Pietro Galloc, Cira Rosaria Tiziana. *Cytokine* 2005; 29; 251-5.
  67. Mattacks CA and Pond CM (Site-specific and sex differences in the rates of fatty acid/triacylglycerol substrate cycling in adipose tissue and muscle of sedentary and exercised dwarf hamsters. *Int J Obes.*1987; 12: 585–97.
  68. Paolisso G et al. Association of fasting plasma free fatty acid concentration and frequency of ventricular premature complexes in nonischemic non insulindependent diabetic patients. *Am J Cardiol* 1997; 80: 932–7.
  69. Lauer MN. PAI and resistin gene expression in human epicardial fat. Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Budapest, Hungary, 2000; 17-8.
  70. Shimokawa H et al. Chronic treatment with interleukin-1 $\beta$  induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. *J Clin Invest* 1996; 97: 769–76.
  71. Miyata K et al. Rho-kinase is involved in macrophage-mediated formation of coronary vascular lesions in pigs in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2351–8.
  72. Lohn M et al. Periadventitial fat releases a vascular relaxing factor. *FASEB J* 2002; 16: 1057–63.
  73. Gollasch M, Dubrovskaja G. Paracrine role for periadventitial adipose tissue in the regulation of arterial tone. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 647 - 53.
  74. Iacobellis G et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction *Obes Res* 2003; 11: 304–10.
  75. Fındıkçioğlu U. Epikardiyal Yağ Dokusu ile Sklerotik Aort Kapak Arasındaki İlişkinin Araştırılması, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi, Kardiyoloji Uzmanlık Tezi, İstanbul 2008; 12.
  76. Wei M et al. Waist circumference as the best predictor of noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio and other anthropometric measurements in Mexican Americans—a 7-year prospective study.

- Obes Res 1997; 5: .
77. Kamel EG. Usefulness of anthropometry and DXA in predicting intraabdominal fat in obese men and women. *Obes Res.* 2000; 8: 36–42.
  78. Bonora E. Is it possible to derive a reliable estimate of human visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue from simple anthropometric measurements? *Metabolism* 1995; 44: 1617–25.
  79. Iwao S et al. Does waist circumference add to the predictive power of the body mass index for coronary risk? *Obes Res* 2001; 9: 685–95.
  80. Ribeiro-Filho RR et al. Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. *Obes Res* 2003; 11: 1488–94.
  81. Pontiroli AE. Ultrasound measurement of visceral and subcutaneous fat in morbidly obese patients before and after laparoscopic adjustable gastric banding: comparison with computerized tomography and with anthropometric measurements. *Obes Surg.* 2002; 12: 6.
  82. Nabati M, Saffar N, Yazdani J, Parsaee MS. Relationship between Epicardial Fat Measured by Echocardiography and Coronary Atherosclerosis: A Single-Blind Historical Cohort Study. *Echocardiography.* 2013 May;30(5):505–11.
  83. Kumar S, Nadeem S, Stan MN, Coenen M, Bahn RS. A stimulatory TSH receptor antibody enhances adipogenesis via phosphoinositide 3-kinase activation in orbital preadipocytes from patients with Graves' ophthalmopathy. *J Mol Endocrinol.* 2011 Jun;46(3):155–63.
  84. Wakelkamp IMMJ, Bakker O, Baldeschi L, Wiersinga WM, Prummel MF. TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Mar;58(3):280–7.
  85. Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel MF. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000 Mar;52(3):267–71.
  86. Iyer S, Bahn R. Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of the TSH receptor. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;26(3):281–9.
  87. Bartalena L. Prevention of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;26(3):371–9.
  88. Khoo TK, Bahn RS. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies. *Thyroid.* 2007 Oct;17(10):1013–8.
  89. Stan MN, Coenen MJ, Bahn RS. Adipogenesis is stimulated by thyrotrophin receptor autoantibodies and TSH in Graves orbital preadipocytes. *Thyroid.* 2006;16:859-860.