

TC
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ VE KLİNİK
HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA İRİSİN
DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali ŞENKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2013

TC
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ VE KLİNİK
HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA İRİSİN
DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali ŞENKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Tevfik DEMİR

İZMİR 2013

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları ihtisasım sırasında eğitimime ve kişisel gelişimime katkılarından dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı Üyeleri ve Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Fatoş Önen'e,

Tez danışmanım Doç.Dr. Tevfik Demir'e, tezin fikir aşamasından son anına dek her konuda yardımlarını esirgemeyen Uz.Dr. Tuğba Gümüş'e ve Uz.Dr.Mehmet Çalan'a,

Tez sürecinde her zaman her türlü destekleri ile yanımda olan çok değerli arkadaşlarım Dr.Mehmet Ası Oktan, Dr. Sinem Burcu Kocaer ve Dr. Mehmet Serdar Cengizhan'a,

Hasta toplama sürecinde poliklinikte hasta bulmama yardımcı olan başta Dr. Hasibe Uçkun olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Desteklerini esirgemeyen endokrinoloji poliklinik sekreterlik ekibine,

İhtisas sürecinde tanıma şansına eriştiğim tüm eş kıdemlerime,

Bugünlere gelmemde en büyük emeğin sahibi olan, hayatta yaptığım her güzel şeyi attettiğim annem, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Ali ŞENKAYA

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

İzmir 2013

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ŞEKİL LİSTESİ	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET	1
SUMMARY	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ	4
2.GENEL BİLGİLER	7
2.1.Tiroid Bezi	7
2.1.1. Tiroid Bezi Anatomisi	7
2.1.2.Tiroid Bezi Embriyolojisi	7
2.1.3. Tiroid Bezi Histolojisi	8
2.2. Tiroid Bezi Fizyolojisi	8
2.2.1. Tiroid Hormonu Biyosentezi, Taşınması ve Metabolizması	8
2.2.2. Tiroid Hormon Regülasyonu	10
2.2.3. Tiroid Hormon Hücrel Girişi ve Bağlanması	11
2.3. Tiroid Hormonlarının Etkileri	12
2.3.1. Tiroid Hormonlarının Genel Etkileri	12
2.3.2. Tiroid Hormonlarının Periferik Etkileri.....	14
2.4. Hipertiroidi.....	16
2.4.1. Tanım ve Prevelansı.....	16
2.4.2. Hipertiroidi Klinik ve Fizik Muayene Bulguları	16
2.4.3. Hipertiroidide Tanısal Laboratuar ve Görüntüleme Bulguları	19
2.4.4. Hipertiroidi Nedenleri.....	21
2.4.4.1. Primer Hipertiroidi	22
2.4.4.1.1. Graves Hastalığı.....	22
2.4.4.1.2. Toksik Adenom ve Multinodüler Guatr	23
2.4.4.1.3. Jod-Basedow Fenomeni	25
2.4.4.2. Hipertiroidi Olmadan Tirotoksikozis	25
2.4.4.2.1. Subakut Tiroidit	25

2.4.4.2.2. Sessiz Tiroidit	26
2.4.4.2.3. Tirotoksikozis Faktitisya	26
2.4.4.2.4. Amiodaron İlişkili Tirotoksikoz	26
2.4.4.3. Sekonder Hipertiroidi	27
2.4.4.3.1. TSH Salgılayan Pitüiter Adenom	27
2.4.4.3.2. HCG Salınımı İle İlişkili Hipertiroidi	27
2.5. Hipertiroidi ve Metabolizma	27
2.6. Uncoupling Protein-1(UCP-1)	27
2.7. Adipoz Doku	28
2.8. Miyokinler ve Adipokinler	28
2.9. İrisin	30
2.10. İnsülin Direnci: Tanımı ve Klinik Yansımaları	33
2.10.1 İnsülin Direncinin Kantitatif Olarak Belirlenmesi	35
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	37
3.1. Araştırma Grubu ve Verilen Toplanması	37
3.2. Laboratuar Ölçümleri	38
3.3. İstatiksel Analiz	39
3.4. Araştırmanın Etik Yönü	39
4. SONUÇLAR.....	40
4.1.Subklinik Hipertiroidi Hastaları ile Kontrol Grubundaki Hastaların Demografik ve Laboratuar Verilerinin Karşılaştırılması	41
4.2. Korelasyon Analizi.....	42
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	45
6. KAYNAKLAR.....	47
7. EKLER	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı

Şekil 2. Tiroid hormonlarının (T4 ve T3) günlük salgılanma hızı ile bazal metabolizma hızı arasındaki yaklaşık ilişki

Şekil 3. Miyosit – Adiposit bağlantısı

Şekil 4. İrisin proteinin yapısı

Şekil 5. Egzersiz ile indüklenen PGC-1 ve irisinin yağ dokusu üzerine olan etkileri

Şekil 6. Tiroid hormonlarının glukoz metabolizmasına etkileri

Şekil 7. Serum irisin düzeyi ile TSH düzeyi arasındaki korelasyon ilişkisi

Şekil 8. Serum irisin düzeyi ile fT4 arasındaki ilişki

Şekil 9. Serum irisin düzeyi ile fT3 arasındaki ilişki

Şekil 10. Subklinik hastalar ile kontrol grubundaki kişilerin serum irisin düzeylerinin karşılaştırılması.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hipertiroidi Nedenleri

Tablo 2. Subklinik hipertiroidi hastaları ile kontrol grubundaki hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Tablo 3. Araştırmaya dahil edilen bireylerin serum irisin düzeyi, HOMA-IR ve QUICKI-IS ile diğer parametreler arasındaki ilişkinin Pearson's korelasyon analizi ile incelenmesi

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AİT	: Amiodaron İlişkili Tirotoksikoz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
Anti-TPO	: Anti Tiroid Peroksidaz
Anti-TG	: Anti Tiroglobulin
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
BMI	: Body Mass Index (Beden Kitle İndeksi)
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CK	: Kreatinin Kinaz
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DIT	: Diiyodotirozin
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FNDC5	: Fibronectin Type III Domain Containing 5
FSH	: Foliküler Stimülan Hormon
fT3	: SerbestTtriiyodotronin
fT4	: Serbest Tiroksin
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GH	: Growth Hormon (Büyüme Hormonu)
GLUT2	: Glukoz Transporter Tip 2
GLUT4	: Glukoz Transporter Tip 4
GO	: Graves Oftalmopatisi
HCG	: İnsan Koryonik Gonadotropini
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Density Lipoprotein)
HOMA-IR	: Homeostasis Assessment Model İnsulin Resistance
IFN-gama	: İnterferon – gama
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü – 1
IgG	: İmmunglobulin G
IL	: İnterlökin

IRMAs	: İmmunoradiometric assays
IRS	: İnsülin Reseptör Substrat Molekülleri
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
LH	: Lüteinizan Hormon
mcg	: Mikrogram
mg/dL	: Miligram / desilitre
µU/ml	: Mikroünite / mililitre
MIT	: Monoiyodotirozin
MNG	: Multinodüler Guatr
mRNA	: Haberci RNA (Messenger RNA)
ng	: Nanogram
nmol	: Nanomol
PGC-1 alfa	: PPAR Gama Co-activator 1 alfa
PI3K	: Fosfotidilinositol 3 Kinaz
PKB	: Protein Kinaz B
PM	: Pretibial Miksödem
PPAR-alfa	: Proliferator Peroxisom-Activated Receptor alfa
PPAR-gama	: Proliferator Peroxisom-Activated Receptor gama
PTH	: Parathormon
QUICKI-IS	: Quantitative İnsülin Sensitivity Check Indeks
RAIU	: Radyoaktif İyot Uptake
RNA	: Ribonükleik Asit
RXR	: Retinoid X Reseptörü
rT3	: Reverse T3
T2	: Diiodotironine
T3	: Triiyodotronin
T4	: Tiroksin
TBAb	: TSH Reseptörü Blokan Antikoru
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TBPA	: Tiroksin Bağlayıcı Prealbumin
TMNG	: Toksik Multinodüler Guatr
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör alfa
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TR	: Tiroid Hormonu Reseptörü

TR- α	: Tiroid Reseptör alfa
TR- β	: Tiroid Reseptör beta
TRH	: Thyrotropin Releasing Hormon
TSAb	: TSH Reseptörü Stimulan Antikoru
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TSHR	: TSH Reseptörü
TSHRAb	: TSH Reseptör Antikorları
TSI	: Tiroid Stimulan İmmünglobulin
UCP-1	: Uncoupling Protein – 1

ÖZET

SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ VE KLİNİK HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA İRİSİN DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ali ŞENKAYA

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı 35340
İnciraltı/İzmir, dr.senkaya@gmail.com

Amaç: Tiroid hormonlarının enerji tüketimini artırıcı ve termogenetik etkisi iyi bilinmektedir. Bununla ilgili çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır. Son yıllarda enerji tüketiminde, insülin direncinde ve termogeneze önemli rolü olduğu anlaşılan ve bir myokin olan irisin keşfedilmiştir. İrisin egzersiz sonrası iskelet kasında salgılanan beyaz yağ dokusunun kahverengi benzeri yağ dokusuna yol açan ve beyaz yağ dokusunda termogenetik kahverengi adipositler ile enerji tüketimini artırır ve sistemik metabolizmayı iyileştirir. Araştırmamızda enerji tüketimi ve termogeneze üzerine etkileri olan iki ayrı hormonun birbirleri ile ve insülin direnci üzerine olan ilişkisini inceledik.

Yöntem: Araştırmamız vaka kontrollü bir çalışma olarak planlandı. Aralık 2012 – Haziran 2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran 32 yeni subklinik hipertiroidi tanısı alan hasta ile benzer yaş aralığı ve demografik özelliklere sahip 32 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. 3 hasta klinik hipertiroidili olmasına rağmen sayı az olmasına rağmen çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların açlık sırasında serum glukoz, irisin, insülin, C-peptid ve tiroid fonksiyon testlerine bakıldı. Ayrıca HOMA-IR ve QUICKI-IS testleri ile insülin direnci ve duyarlılığı hesaplaması yapıldı.

Bulgular: Araştırmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunun yaş, boy ve BMI özellikleri benzerdi. İrisin düzeyi ile FT3, FT4, TSH, HOMA-IR, QUICKI-IS arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. İrisin ile BMI ve yaş arasında ise pozitif yönde korelasyon mevcuttu.

Sonuç: Çalışmamızda serum FT3, FT4, TSH, HOMA-IR, QUICKI-IS ve irisin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Muhtemelen bu iki hormon ısı ve termogeneze üzerine olan etkilerini birbirlerinden bağımsız olarak göstermektedirler. Bu konuda daha çok hasta sayısı ve klinik hipertiroidili grupta çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Subklinik hipertiroidi, irisin, insülin direnci

SUMMARY

EVALUATION OF RELATIONSHIP IRISIN LEVELS PATIENTS WITH SUBCLINICAL HYPERTHYROIDISM AND CLINICAL HYPERTHYROIDISM

Ali ŞENKAYA MD

Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Internal Medicine

Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Internal Medicine, 35340 Inciraltı/Izmir, dr.senkaya@gmail.com

Objective: Energy expenditure effects and role on the thermogenesis of thyroid hormones are well known. In this regard various mechanisms are defined. In recent years, a novel myokine that plays important role on energy expenditure, insulin resistance and thermogenesis has been discovered. Irisin is an exercise-induced hormone secreted by skeletal muscle in mice and humans that drives brown-fat-like conversion of white adipose tissue, which is defined as the occurrence of thermogenic brown adipocytes in white adipose tissue, and that improves systemic metabolism by increasing energy expenditure. In this study we aimed to investigate relationship between two hormones that have similar effects on energy metabolism and thermogenesis, each other and on insulin resistance.

Method: Our study was designed as case-control research. Thirty two patients who admitted Dokuz Eylul University School of Medicine Endocrinology outpatient clinic between the dates of December 2012 and June 2013 with a new diagnosis of subclinical hyperthyroidism and 32 healthy individuals who had a similar age range and similar demographic characteristics were enrolled. Although 3 patients have clinical hyperthyroidism, they didn't admitted to research because of their minority. At fasting stated glucose, irisin, insuline, C-peptid, thyroid function tests were studied. Also HOMA-IR and QUICKI-IS tests used to calculate insuline resistance and sensivity.

Findings: There were not difference on age, height and BMI between two groups that were included in the research. There were not significant correlation between irisin levels and fT3, fT4, TSH, HOMA-IR, QUICKI-IS. There were positive correlation between age and BMI.

Results: There were not significant correlation between irisin levels and fT3, fT4, TSH, HOMA-IR, QUICKI-IS. These two hormones probably independently show their effects on energy expenditure and thermogenesis. We need further studies with more patients and clinical hyperthyroidism group.

Key Words: Subclinical hyperthyroidism, irisin, insulin resistance

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertiroidizm, aşırı miktarda tiroid hormonlarının vücut dokuları üzerine olan etkilerinden kaynaklanan bir durumdur. Klinik (aşıkâr) hipertiroidi, laboratuvar olarak baskılanmış tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi, yüksek serbest triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) düzeyinin yanında, bir takım semptomların birlikteliği olarak tanımlanmıştır. Bu semptomlar arasında anksiyete, duygusal değişkenlik, zayıflama, tremor, çarpıntı, sıcak intoleransı, artmış ya da normal iştaha karşın kilo alamama, atriyal fibrilasyon, yaşlı hastalarda ödem, osteoporoz sayılabilir [1, 2]. Subklinik hipertiroidi ise, laboratuvar olarak baskılanmış TSH düzeyine karşın normal serbest T3 ve T4 düzeyi vardır ve klinik olarak ya semptom yoktur yada non-spesifik semptomları vardır.

Hipertiroidizm kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır (K/E: 5/1). Hipertiroidizm prevalansı yaklaşık %1,3 tür ve yaşlı kadınlarda %4-5 e kadar yükselebilir [3]. Sigara içenlerde hipertiroidi daha yaygındır [4]. Hipertiroidizmin en sık nedeni Graves Hastalığı'dır [5].

Tiroid hormonu birçok mekanizma ile dokuların enerji tüketimini artırarak termogenezis ve enerji tüketimine neden olmaktadır. Tiroid hormonlarının termogenezis üzerine olan etkisi özellikle çeşitli düzeylerde sempatik sinir sistemi ile olan ilişkisi ile oluşmaktadır. Ayrıca birçok araştırmada tiroid hormonlarının yağ dokusunda metabolizma üzerine etkili bazı genleri düzenlediği gösterilmiştir [6, 7]. Tiroid hormonları hemen hemen bütün vücut dokularının metabolik aktivitesini artırır. Büyük miktarlarda hormon salgılandığı zaman, bazal metabolizma hızı normalin %60-100'ü oranında artabilir. Tiroid hormonları mitokondrilerin sayısını ve aktivitesini artırır. Tiroid hormonlarına cevap olarak artan enzimlerden biri $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPaz}$ 'dır. Bu enzim, bazı dokularda sodyum potasyumun her ikisinin de hücre zarından taşınmasını artırır. Bu olay enerji kullandığından ve vücutta ısı üretimini arttırdığından, tiroid hormonunun vücutun metabolik hızını artırma mekanizmalarından birisinin de bu olabileceği düşünülmektedir. Gerçekten de, tiroid hormonu ile hücrelerin birçoğu sodyum iyonuna karşı geçirgen hale gelir, bu da sodyum pompasını daha fazla aktive ederek ısı oluşumunu daha da artırır [8]. Tirotoksikozda protein yapım ve yıkımı hızlanmıştır. Yıkım daha fazla olduğu için negatif nitrojen dengesi, kilo kaybı, kas kaybı, güçsüzlük ve hafif hipoalbuminemi gözlelenebilir [9].

Hipertiroidik hastalarda total kolesterol ve HDL (High density lipoprotein) düzeyi düşüktür [10]. Kolesterolün hem yapım hem yıkımı artmıştır. Karbonhidratların barsaktan emilimi ve plazmadan uzaklaştırılma hızları artmıştır. Tiroksin glukoz metabolizmasında kontr-regulatuvar bir hormon olmamasına rağmen hipertiroidizm glukoz metabolizmasını bozabilir. Bu durum pankreatik beta hücrelerin glukoz artmış duyarlılığı, artmış insülin sekresyonu ve insülinin periferik etkisini antagonize etmesi ile açıklanabilir [11]. Tedavisiz hastalarda bozulmuş glukoz toleransı genellikle artmış insülin sekresyonu ve insülinin periferik etkisini antagonize etmesi ile açıklanabilir.

Yağ dokusu iskelet kası ile sadece serbest yağ asitleri aracılığı ile değil aynı zamanda adipokin denilen çeşitli sekresyonlar aracılığı ile de haberleşmektedir. Sadece yağ dokunun değil aynı zamanda iskelet kasının da organ sistemleri arasında metabolik karışımı

kolaylaştıran biyolojik aktif proteinler veya myokin üretilip salgılandığına dair yeterli kanıt vardır. Homeostazisi sürdürmek büyük organizmalarda organlar arası iletişim gerektirmektedir.

Kahverengi yağ dokusu termoregülasyonu sağlayan metabolik olarak beyaz yağ dokusuna göre daha aktif, mitokondri sayısı daha fazla, kan dolaşımı 6 kat daha fazla olan yağ dokusudur. Genelde ana vasküler yapıların bulunduğu boyun, paravertebral, suprarenal gibi alanlarda ve supraklavikuler alanda bulunur. Metabolizma için çok fazla oksijene ihtiyaç duyduğu için kahverengi yağ dokusunun vaskülarizasyonu beyaz yağ dokusuna göre oldukça fazladır. Termogenezden sorumlu uncoupling protein 1 (UCP-1) kahverengi yağ dokusunda bol miktarda bulunur. UCP-1 proteini mitokondrinin iç membranı üzerine yerleşmiştir. Aktive olması durumunda lipoliz oluşur. Açığa çıkan enerji ısı üretiminde kullanılır [12].

PPAR-gama co-activator 1 alfa (PGC-1 alfa), iskelet kasından salınan ve egzersiz ile miktarı artan, beslenme ve fizyolojik işaretlere gen yanıtını düzenleyen bir transkripsiyonel koaktivatördür [13]. PGC-1 alfa, PPAR-gama (Proliferator Peroxisom-Activated Receptor gama)'nın koaktivatörü olarak tanımlanmıştır. PPAR-gama, iskelet kası ve kahverengi yağ dokusunda uncoupling protein 1 (UCP-1) artışını sağlayarak termogenezde rol oynar. Özellikle kronik egzersizde kas dokusunda PGC-1 alfa ekspresyon artışı eşlik eder, oysaki tip 2 diyabetes mellitus ve sedanter yaşam tarzında ekspresyon azalmıştır [14]. Farelerde PGC-1 alfanın kas ekspresyonu artışı kilo almaya, sistemik hastalıklardaki kronik inflamasyona, oksidatif strese, kas kaybına ve kemik kaybına karşı korur. Dahası artmış PGC-1 alfa ekspresyonu insülin duyarlılığı ve insülin sinyalizasyonu gibi parametreleri düzeltir [15]. Ancak halen bir transkripsiyon koaktivatörünün nasıl bu kadar sistemik etki yaptığı ve kas spesifik ekspresyonu tüm vücudu etkileyebildiği tam olarak anlaşılamamıştır.

İrisin, myositlerden salgılanan, metabozlimada egzersizin faydalı etkilerini düzenleyen yeni bir hormondur. İrisin, PGC-1 alfa aktivasyonu ile kas dokusundan salınan ve kas ile yağ doku arasında mesajcı rolü olan bir moleküldür. Egzersizin, bir transkripsiyon kofaktörü olan PGC-1 alfa aracılığı ile enerji metabolizmasını ve ilgili çok sayıdaki biyolojik süreci düzenlediği belirlenmiştir [16]. Egzersiz sonucu kas hücresinde PGC-1 alfa ekspresyonun artması durumunda Fndc5 geninin aktive olduğu ve oluşan FNDC5 (fibronectin type III domain containing 5) proteininin kas hücresinden bir hormon olarak kana salındığı gösterilmiştir. Beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşmesine yol açan ve enerji metabolizmasında etkili olan bu protein “irisin” olarak adlandırılmıştır [17].

Tip 1 hücre membran proteini olan FNDC5 egzersiz ile birlikte iskelet kası hücresinden irisini üretimi için bölünür ve dolaşıma salınır. İrisin beyaz ve kahverengi yağ dokusuna dolaşım yoluyla ulaşır. Beyaz yağ dokusu irisini bağlanması öncesinde kendisinde bulunan leptinin etkisi ile enerji depolar ve bu durum obeziteye yol açar. İrisin beyaz dokusu hücresi yüzeyinde tanımlanmamış bir reseptöre bağlanması ile Proliferator Peroxisom-Activated Receptor alfa (PPAR-alfa) salgılanması stimüle olur. PPAR-alfa UCP-1 üretiminde ara basamaktır ve UCP-1 üretimini artırır. UCP-1 artışı beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesine yol açar, mitokondri miktarı ve oksijen tüketimi artar. Özet olarak irisinin beyaz yağ dokusu hücresine bağlanmasıyla başlayan süreç enerji harcanmasının

artımına yol açar ve kilo kaybı, düzelmiş glukoz homeostazisi ve düzelmiş insülin duyarlılığı ile sonuçlanır[18].

Tiroid hormonu birçok mekanizma ile dokuların enerji tüketimini arttırarak termogenezis ve enerji tüketimine neden olmaktadır. Tiroid hormonlarının termogenezis üzerine olan etkisi özellikle çeşitli düzeylerde sempatik sinir sistemi ile olan ilişkisi ile oluşmaktadır. Ayrıca birçok araştırmada tiroid hormonlarının yağ dokusunda metabolizma üzerine etkili bazı genleri düzenlediği gösterilmiştir [6, 7]. UCP-1 kahverengi adipoz dokudan eksprese edilen ve termogeneziste önemli etkileri olan anyon taşıyıcılarıdır. Mitokondri iç zarında eksprese edilirler ve solunum zincirinde oksijen tüketimine neden olurlar [19]. UCP-1 mitokondrial iç membranından protonun geçmesine neden olarak ATP üretimi olmaksızın ısı üretimine neden olmaktadır [20]. Tiroid ve irisin hormonları UCP-1 ekspresyonunu arttırmaktadır [17, 21].

Araştırmamızda enerji tüketimi ve termogenezis üzerine benzer yönde etkileri olan ve aynı zamanda benzer fizyolojik yollar ile etkileri gösterilmiş olan tiroid hormonu ve irisinin birbiriyle olan ilişkisini ve ayrıca her iki hormonun insülin direnci ile ilişkisini değerlendirmeyi hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tiroid bezi

2.1.1.Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi, trakeanın her iki yanındaki armuda benzer şekilli sağ ile sol lobdan ve bu lobları birbirine bağlayan isthmusdan oluşmaktadır. Tiroid bezinin ağırlığı yetişkinlerde yaklaşık 15 gram kadardır [22]. Toplumun yaklaşık %50'sinde piramidal lob olarak adlandırılan ve isthmusdan yukarıya doğru çıkan 3. bir lob bulunur [23]. Her lob 4-5 cm boyunda, 2-3 cm eninde ve 2-4 cm kalınlığındadır. Tiroid kıkırdağın ortası ile 6. trakeal halkanın arasında yerleşir, sağ ve sol loblar trakeayı kısmen önden çevreler. Lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası bulunur. Arka medialde özefagus ve trakea tarafından sınırlanır [24].

Arterleri; A. thyroidea superior ve inferior, %10 oranında A. thyroidea ima'dır. Venleri; V. thyroidea superior, media ve inferior'dan oluşur. Lenfatik drenaj; Nodi lymphatici prelaryngeales, pretracheales, paratracheales, cervicales profundi; ductus thoracicus aracılığıyla sağlanır. İnervasyonu; N. vagus aracılığıyla Ggl. cervicale superius, medius ve inferius aracılığıyla olur.

2.1.2.Tiroid Bezi Embriyolojisi

Tiroid bezi, embriyoda gelişmeye başlayan ilk endokrin bezdir. Fertilizasyondan yaklaşık 24 gün sonra, primordiyal farinks tabanındaki median kalınlaşmadan gelişmeye başlar. Bu kalınlaşma, kısa zaman içinde küçük primordiyal tiroid dış keseciğine dönüşür. Tiroid bezi, 7. haftada nihai şeklini alır ve genellikle boyundaki son lokalizasyonuna yerleşmiş olur [25].

Tiroid gelişimindeki kritik dönem 7. haftanın sonuna kadar olan dönem olup, gelişim anomalilerinin çoğu bu zamanda ortaya çıkar [26, 27].

Tiroid primordiyumu, endodermal hücreleri içeren solid dokudan oluşur. Bu hücresel birikim sonradan epitelyal kord ağının içine dağılır. Bu kord 10. haftada küçük hücre gruplarına ayrılır. Her hücre kümesinin gelişmesiyle lümen şekillenir ve lümenin etrafında tek kat halinde hücre tabakası gelişir. Fetal TSH ve tiroksin düzeyi 20. haftada artmaya başlar ve 35. haftada erişkindeki düzeyine ulaşır[25].

Tiroid folliküler hücreler her ne kadar ilk folliküler yapıyı oluşturmaya başlasa da bunun tamamlanması ancak 10 ila 12. haftalarda olur [28].

Memelilerde erişkin tiroid bezi iki farklı embriyolojik yapıda toplanmıştır. Bunlar, tiroid taslağı ve ultimobranchial cisimdir. Bu iki orijinin yansıması olarak, tiroid bezinde karışık hücre popülasyonu bulunur [29]. Buna göre, tiroid folikül hücreleri tiroid taslağındaki

endodermal hücrelerden gelişirken, C hücreleri ultimobrankial cisimde kolonize olan nöral krest hücrelerinden köken alır [30, 31].

2.1.3.Tiroid Bezi Histolojisi

İnce bağ dokusundan oluşan kapsül, tiroid bezini çepeçevre sarar. Kapsülden parankim içine giren septalar, parankimi kısmen düzensiz lob ve lobüllere ayırmış olur. Sekretuar foliküller, tiroid bezinin fonksiyonel ünitelerini meydana getirirler. Tiroid folikülleri, küresel kist benzeri bölümlerden oluşur ve bunun duvarındaki folliküler epitel tabaka, tek katlı kübik ya da düşük kolumnar epitelden oluşur. Yaklaşık 0,2 ila 1,0 milimetre çapındaki yüzlerce binlerce folikül, tiroid bezi dokusunun hemen hemen tamamını oluşturur. Folliküler hücrelerin apikal yüzeyleri kolloidle temas halindedir ve bazal yüzeyleri tipik bazal laminaya dayanmaktadır [32].

Tiroid bezi epiteli, iki tip epitelyum hücresi içermektedir. Bunlardan folliküler (esas hücreler); T4 ve T3 olarak adlandırılan tiroid hormonlarının üretiminden sorumludur. Folikül hücreleri, apikal uçta tipik bağlantı kompleksleri ve kısa mikrovilluslar içermektedirler [32].

Parafoliküler hücreler (C hücreleri) ise, folliküler epitelin periferinde ve folikül bazal laminasının içinde bulunurlar. Bu hücreler folikül lümenine temas etmezler. Kalsiyum metabolizmasını regüle eden kalsitonin sekrete ederler [32].

2.2.Tiroid Bezi Fizyolojisi

2.2.1.Tiroid Hormonu Biyosentezi, Taşınması ve Metabolizması

Tiroid hormon sekresyonunun tam olarak yokluğu durumunda, bazal metabolik hız normalin %40-50 kadar altına inerken, tiroid hormon sekresyonunun aşırı olması durumunda, bu hız normale göre %60-100 kadar artmaktadır. Tiroid bezinden metabolik olarak aktif hormon salınımının %93'ü T4 iken, %7'si T3'dür. Ancak T3'ün %20'si tiroid bezinde yapılmış olup %80'i periferik dokulardaki T4'ün deiyodinasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. T3'ün periferik dokularda T4'ten bu dönüşümü deiyodinaz enzimi aracılığı ile olur. Bu reaksiyon sonucu ortama bir miktar metabolik olarak aktif olmayan reverse T3 (rT3) salınır. Bu iki hormonun fonksiyonları, niteliksel olarak benzerdir fakat etkilerinin hızı ve gücü bakımından farklıdır. T3 hormonu, T4'e göre dört kat daha potentdir. Ancak T3 hormonunun kandaki miktarı azdır ve dolaşımda bulunma süresi T4'e göre çok kısadır [33].

Tiroid hormon sentezinin ilk evresi, tiroid bezi hücresi ve folikül içerisine kan dolaşımından iyodürün transportudur. İyodür, bazolateral membrandan tiroid follikül hücresi içine aktif transportla sodyum-iyodür taşıyıcı ile alınır. Bu sodyum-iyodür taşıyıcı sistemin fonksiyonu, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPaz}$ 'ın sağladığı elektrokimyasal farklılığa bağlıdır. Aktif iyodür transportu, sodyum-potasyum taşıyıcı sistem aracılığıyla olur ve iki sodyum iyonu ile bir iyodür iyonu hücre içine alınır. Bunun sonucunda tiroisit içindeki iyodür miktarı plazmaya göre 40 kat artırılmış olur [29]. Tiroid folikül hücresi bazal membranı, hücre içerisine iyodürü

spesifik olarak pompalama yeteneğine sahiptir. Bu olaya ‘iyodür tuzağı’ ismi verilir. Normal bezde iyodür pompa konsantrasyonu kandan 30 kez iyodür alabilecek kadardır. Eğer bez maksimum aktiviteye ulaşırsa, bu konsantrasyon 250 kat kadar artabilir. Endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği, folikül içerisine tiroglobulin olarak adlandırılan büyük glikoprotein özellikte maddeyi sentez ve sekrete ederler [33].

Tiroid hormonlarının oluşumundaki ilk ana basamak, iyodür iyonlarının okside formu olan iyota dönüşmeleridir. Her bir yeni oluşan iyot veya iyodür doğrudan tirozin aminoasitleriyle birleşebilme yeteneğindedir. İyodürün oksidasyonu, peroksidaz enzimi ve ona eşlik eden hidrojen peroksit ile hızlandırılmış olur. Peroksidaz sistemi bloke edildiğinde ya da kalıtsal olarak hücrede bulunmaması durumunda, tiroid hormonu üretim hızı sıfıra düşer. İyotun, tiroglobulin molekülüne bağlanmasına ‘organifikasyon’ denir [33].

Tirozine ilk iyot eklenmesiyle monoiyodotirozin (MIT) ve sonra diiyodotirozin (DIT) oluşur. İyotun tiroglobulin molekülündeki tirozini 3 pozisyonunda iyotlaması ile MIT, MIT’in 5 pozisyonunda tekrar iyotlanması ile de DIT oluşur. MIT ve DIT’in birleşmesi ile T3, iki adet DIT’in birleşmesi ile de T4 oluşur. T3 oluşurken ortama az miktarda reverse T3 (rT3) salınır. Tiroid bezinde ortalama %23 MIT, %33 DIT, %35 T4, %7 T3 ve eser miktarda rT3 bulunur. Tiroid hormonlarının sentezi sonrasında, her tiroglobulin molekülü 30’dan fazla tiroksin molekülü ve birkaç triiyodotironin molekülü içerir. Bu şekilde, vücudun normal gereksinimlerini yeterince karşılayacak miktarda tiroid hormonu, foliküller içinde 2 ila 3 ay depolanır. Tiroglobulinin kendisi, dolaşıma ölçülebilir miktarlarda salınmaz. Tiroid hormon salınımı, şu süreci takip ederek oluşur; tiroid folikül hücresinin apikal yüzeyinden çıkan psödopod uzantıları, küçük kolloid parçalarının etrafını sararak pinositik veziküller oluşturur ve bunlar hücrenin apeksinden içeri alınır. Lizozomlar hızlıca bu veziküllerle kaynaşarak sindirim enzimleri içeren veziküllere dönüşür ve enzimler, lizozomlardaki kolloidle karıştırılmış olur. Multiple proteazlarla tiroglobulin molekülü parçalanarak, tiroksin ve triiyodotironin serbest hale gelir. Bu hormonlar tiroid hücre tabanından difüzyonla çevresel kapiller ağına girerler [33].

Tiroid bezinden asıl üretilen hormon T4’tür. Yeterli iyot alımı varsa T4/T3 üretim oranı 20’dir. T4 periferde çoğunlukla T3’e dönüşür [34].

Tiroid hormonları temel olarak 3 major protein tarafından plazmada taşınmaktadır: Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA= transtiretin) ve albumin. TBG’e %70’i bağlanır. İyodotironinlerin çok az bir kısmı serbest halde bulunur (T4’ün % 0,03, T3’ün % 0,3’lük kısmı). Günlük hormon üretimi 100 nmol T4, 5 nmol T3 ve 5 nmol rT3 şeklindedir. Plazma T3 havuzu T4’ün 5’ deiyodinasyonu ile oluşur. T4’ün yarı ömrü 7 gün, T3’ün 1 gün, rT3’ün 0,2 gün kadardır [34].

Tiroksinin yaklaşık % 80’i deiyodinasyon ile T3 ve rT3’e dönüşür. Geri kalanı esas olarak karaciğerde glukoronidasyon ve biliyer sekresyon, daha az oranda karaciğer ya da böbrekte sulfasyon ile inaktive edilir [35]. Yine tip 3 deiyodinaz T4’ü inaktif rT3’e ve T3’ü inaktif diiodotironine (T2) çevirerek inaktive eder [36].

2.2.2.Tiroid Hormon Regülasyonu

Tirotropin olarak da bilinen ve yaklaşık 28.000 molekül ağırlığında bir glikoprotein olan TSH, bir ön hipofiz hormonudur. Tiroid bezinden T4 ve T3 salgısını artırır. Tiroid bezindeki özgül etkileri aşağıdaki gibidir:

1. Folliküllerde daha önce depo edilmiş olan tiroglobulinin proteolizinin artması sonucu tiroid hormonlarının dolaşım kanına serbestlenmesi ve follikuler maddenin azalması,
2. Glandüler hücrelerde ‘iyodür tutulma’ hızını artıran iyodür pompa aktivitesinin artması, bazen hücre içi iyodür konsantrasyonunun hücre dışına oranının normalin sekiz katına kadar çıkması,
3. Tiroid hormonlarını oluşturmak üzere tirozinin iyotlanması artması,
4. Tiroid hücrelerinin büyüklüğünün ve salgı aktivitelerinin artması,
5. Tiroid hücreleri sayısının artmasına ek olarak hücrelerin kübik şekilden silindirik şekle dönüşmesi ve tiroid epitelinin follikül içine çok sayıda katlantı oluşturması.

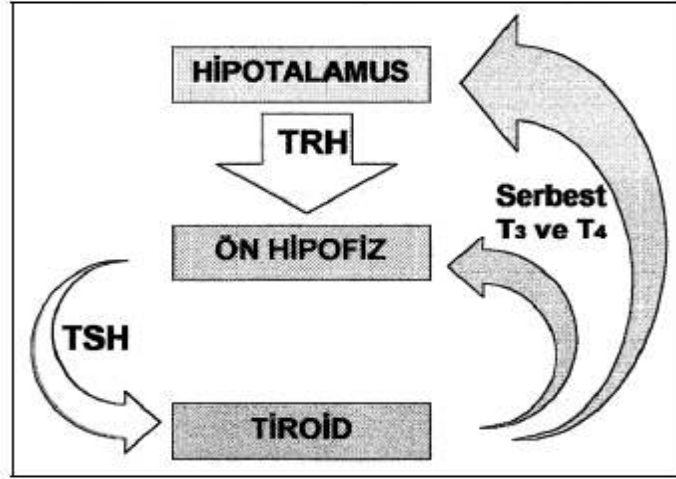
Özet olarak, TSH tiroid glandüler hücrelerinin bilinen tüm salgılama aktivitelerini artırır [8].

TSH verildikten sonra oluşan en önemli ilk etki, 30 dakika içinde kana T4 ve T3 serbestlenmesine yol açan tiroglobulin proteolizinin başlamasıdır. Diğer etkilerin tam olarak gelişmesi için saatler, hatta günler veya haftalar gerekir[8].

TSH’nın tiroid hücreleri üzerindeki çok sayıda ve değişik etkilerini açıklamak geçmişte güçtü. Ancak şimdi bu etkilerin hepsi değilse bile çoğunun hücrenin ‘ikinci haberci’ siklik adenosin monofosfat (cAMP) sisteminin aktivasyonu sonucu olduğu kesindir. Bu aktivasyonda ilk olay, TSH’nın tiroid hücrelerinin bazal zar yüzeyindeki özgül TSH reseptörlerine bağlanmasıdır. Bu olay, membranda adenil siklazı aktive eder, o da hücrede cAMP oluşumunu artırır. Sonunda cAMP bir ikinci haberci olarak davranarak hücrenin her tarafında çok sayıda fosforilasyona yol açan protein kinazı aktive eder. Sonuç, hem tiroid hormon salgısında ani bir artış, hem de uzun sürede tiroidin kendi glandüler dokusunun gelişmesidir[8].

TSH’nın ön hipofizden salgılanması bir hipotalamus hormonu olan tirotropin-serbestleştirici hormon (TRH) tarafından kontrol edilir. TRH, hipotalamusun medyan eminensindeki sinir uçlarından salgılanır ve sonra buradan hipotalamus-hipofiz portal sistemiyle ön hipofize taşınır. TRH’nın, ön hipofizin TSH salgılayan hücrelerinde TSH oluşturmalarının moleküler mekanizmasında ilk adım, hücrelerin zarındaki TRH reseptörlerine bağlanmasıdır. Bu, fosfolipaz ikinci haberci sistemini aktive ederek büyük miktarda fosfolipaz C oluşumuna yol açar. Bunu kalsiyum iyonları ve diaçil gliserol dahil birçok ikinci haberci ürünün oluşumu izler ve sonunda TSH’nın serbestlenmesi sağlanır [8].

Diğer bazı endokrin organlarda olduğu gibi, tiroid, hipofiz ve hipotalamus arasında da feed-back ilişki söz konusudur. TRH ön hipofize etki ederek TSH'nin sentez ve salınımını stimüle etmekte, TSH ise tiroide etki ederek hücre büyümesi ve tiroid hormon salınımını uyarmaktadır. Tiroid hormonları ise hipofizde TSH sentez ve salınımını inhibe ederler, ayrıca hipotalamusta TRH sentez ve salınımı üzerinede inhibitör etkileri vardır. TSH salınımı üzerine olan akut inhibitör etkiden sorumlu olan esas hormon hipofiz bezi içindeki serbest T3'tür. Bu da dolaşımdaki serbest T3'ün hipofize girmesi ya da hipofizde serbest T4'ten dönüşüm yoluyla oluşur. Tiroid hormonlarının inhibitör etkisi TRH etkisini antagonize etmek şeklinde değildir. Hipotalamus destrüksiyona uğrasada tiroid hormonlarının TSH'ı süprese edici etkisi devam eder. TSH sekresyonunun feed-back kontrolünden sorumlu olan primer faktörün tiroid hormonları olduğunu, TRH'nın da set point belirleyici bir işlev gördüğü düşünülmektedir [9].



Şekil 1. Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı.

2.2.3.Tiroid Hormon Hücresel Girişi ve Bağlanması

Serum serbest T4 ve T3'ün herhangi bir zamanda hücre içine alımı mümkündür. Ek olarak T4 ve T3 bağlayıcı proteinden çok hızlı şekilde ayrılabilirdiğinden çok miktarda serbest T4 ve T3 oluşabilir. T4 ve T3 çoğu organın hücrelerine taşıyıcı aracılı transport ile ve belki nadiren difüzyon ile girebilir [37]. Serbest hormon hipotezi bağlanmamış ya da serbest hormonun hücre içine giriş ve nükleer reseptör ile etkileşiminin mümkün olduğunu belirtir [38].

Tiroid hormonunun genel etkisi çok sayıda genin çekirdekte transkripsiyonunu sağlamaktır. Bu yüzden, vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde, enzim proteinleri, yapısal proteinler, taşıyıcı proteinler ve diğer maddelerde büyük miktarlarda artış olur. Bütün bunların net etkisi, vücudun her tarafında işlevsel aktivitedeki genel artıştır. Genlere etki ederek genetik transkripsiyonunu artırmadan önce hemen hemen tiroksinlerin hepsinden, triiyodotironin oluşturmak üzere bir iyodür iyonu uzaklaştırılır. Hücre içi tiroid hormon reseptörlerinin, triiyodotironine (T3) ilgisi oldukça fazladır. Sonuçta reseptörlere bağlanan tiroid hormon moleküllerinin %90'ından fazlası T3'dür. Tiroid hormon reseptörleri ya DNA

ipliklerine bitişik veya hemen onlara yakın olarak bulunur ve genellikle, DNA'daki özgül tiroid hormon cevap elemanlarında retinoid X reseptörü (RXR) ile bir heterodimer oluşturur. Tiroid hormonuyla bağlanınca reseptörler aktif hale gelir ve transkripsiyon işlemini başlatır. Sonra çok sayıda farklı tiplerde haberci RNA oluşur. Bunu izleyen birkaç dakika ile saatler içinde, yüzlerce yeni hücre içi protein oluşturmak üzere sitoplazmik ribozomlarda RNA translasyonu gerçekleşir. Ancak bütün proteinler benzer oranlarda artmaz; bir kısmı sadece hafifçe, diğerleri en azından altı kat kadar artar. Tiroid hormonlarının etkilerinin hepsi değilse bile çoğunun bu yeni proteinlerin enzimatik ve diğer işlevlerine bağlı olduğuna inanılmaktadır[8].

Nükleer reseptörler T3'e T4'e oranla daha fazla bağlanır ve in vivo asıl etkin nükleer bağlanan hormon T3'tür.

2.3.Tiroid Hormonlarının Etkileri

Tiroid hormonlarının etkileri genel ve periferik etkiler olarak iki başlık altında toplanabilir;

2.3.1.Tiroid Hormonlarının Genel Etkileri

Protein Sentezi Üzerine Etkileri: Tiroid hormonları, hücrelerin DNA yakınında bulunan reseptörüne bağlanması sonucu bu reseptörler aktive olur ve çok sayıda değişik tipte haberci RNA (mRNA) oluşur. Ribozomlarda RNA translasyonu sonucu yeni protein, enzim ve transport proteinler sentezlenir. Bu nedenle tiroid hormonları, vücut gelişimi ve büyümesinden sorumlu temel hormonlardandır [39].

Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri: Tiroid hormonu, karbonhidrat metabolizmasını hemen hemen her yönüyle uyarır. Bunlar, glukozun hücreler tarafından tutulmasında artma, glikolizde artma, glikoneogenezde artma, sindirim sisteminden emilim hızında artma, hatta karbonhidrat metabolizmasında ikincil etkiler oluşturan insulin salgılanmasında artmadır. Bütün bu etkiler olasılıkla, tiroid hormonu tarafından hücrel metabolik enzimlerin hepsinde oluşturulan artışın sonucudur [8].

Lipid ve Vitamin Metabolizması Üzerine Etkileri: Aslında yağ metabolizması, tiroid hormonunun etkisiyle hemen hemen her yönüyle artar. Özellikle lipitlerin hızla yağ dokusundan mobilize edilmesi, vücuttaki yağ depolarının herhangi bir doku elemanından çok daha fazla oranda azalmasına yol açar. Bu durum, plazma serbest yağ asidi düzeyini de artırır ve hücrelerde serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu önemli ölçüde hızlandırır. Tiroid hormonunun artışı, serbest yağ asitlerini artırmasına rağmen, plazmadaki kolesterol, fosfolipit ve trigliseritlerin miktarını azaltır. Bunun aksine, tiroid salgısının azalması, kolesterol, fosfolipit ve trigliseritlerin plazma düzeyinin büyük oranda artmasına ve hemen hemen daima karaciğerde aşırı yağ depolanmasına da yol açar. Uzun süreli hipotiroidizmde, plazma kolesterolündeki büyük artış ileri derece aterosklerozla birliktedir. Tiroid hormonunun plazma

kolesterol düzeyini azaltma mekanizmalarından birisi, safrayla kolesterolün salgılanma hızını belirgin şekilde artırması ve sonunda feçesle kaybına yol açmasıdır. Tiroid hormonunun kolesterol salgısını artırmasındaki olası mekanizma, karaciğer hücrelerindeki düşük dansiteli lipoprotein reseptörlerini artırması, bunun düşük dansiteli lipoproteinlerin plazmadan hızla uzaklaşmasına yol açması ve sonunda karaciğer hücreleri tarafından bu lipoproteinlerdeki kolesterolün salgılanmasıdır [8].

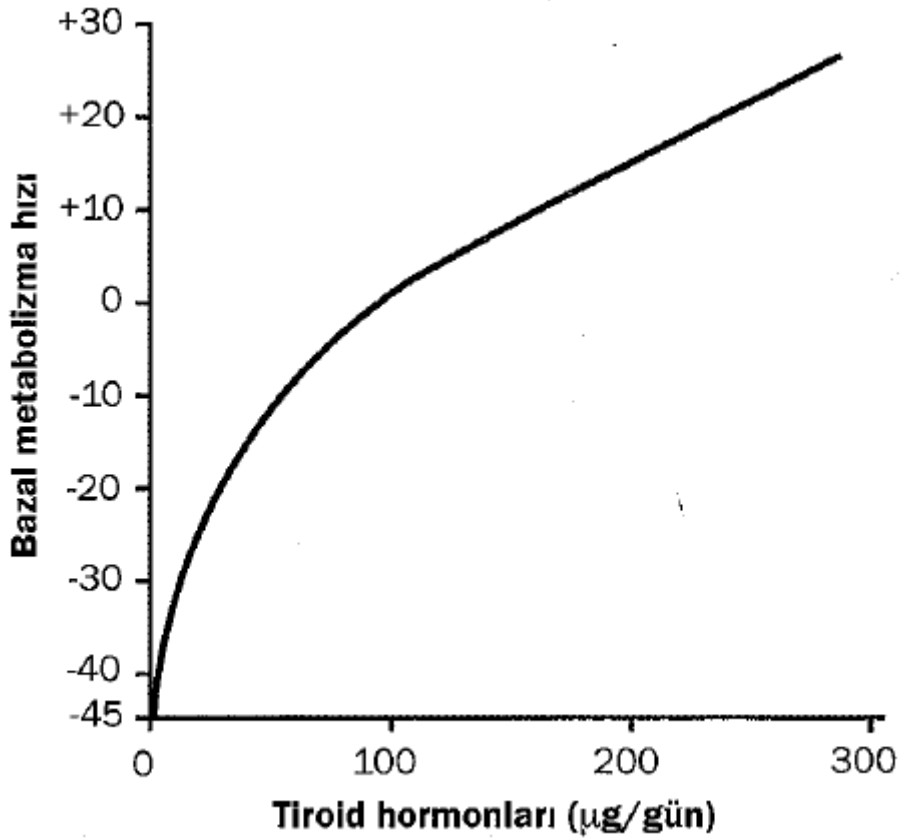
Tiroid hormonu birçok enzimin miktarını arttırdığından ve vitaminler bazı enzim ve koenzimlerin gerekli parçaları olduklarından, tiroid hormonu vitamin gereksinimini de artırır. Bu yüzden tiroid hormonu aşırı salgılandığında, aynı zamanda fazla miktarda vitamin alınmazsa göreceli bir vitamin yetersizliği oluşabilir [8].

Büyüme Üzerine Olan Etkileri: Büyüme hormonunun (GH) sentezinden sorumlu genleri aktive etmeleri, hedef hücrelerde GH'nun reseptörlerini arttırması, protein sentezini arttırmaları ile büyüme ve gelişmeyi arttırırlar. İnsanda tiroid hormonunun büyümeye etkisi esas olarak büyüme dönemindeki çocuklarda belirgindir. Hipotiroid olanlarda büyüme hızı büyük oranda geri kalır. Hipertiroid olanlarda ise çocuğun daha erken yaşlarda oldukça uzun boylu olmasına yol açan aşırı iskelet büyümesi gözlenir. Ancak kemikler daha hızlı olgunlaştığı ve epifizler erken yaşta kapandığından, büyüme süresi ve erişkinin sonunda ulaşacağı boy aslında kısalmıştır. Tiroid hormonunun önemli bir etkisi de, fetal hayatta ve doğumdan sonraki ilk birkaç yılda beynin büyüme ve gelişmesini sağlamaktır. Eğer fetus yeterli miktarda tiroid hormonu salgılamazsa, hem doğumdan önce hem de sonra beynin büyüme ve gelişmesi büyük oranda geri kalır ve beyin normalden küçük olur. Eğer doğumdan sonraki günler veya haftalar içinde özel tiroid tedavisi yapılmazsa tiroid bezi olmayan çocuk, hayatı boyunca zihinsel olarak yetersiz kalır [8].

Metabolik Aktivite Üzerine Etkileri: Tiroid hormonları hemen hemen bütün vücut dokularının metabolik aktivitesini artırır. Büyük miktarlarda hormon salgılandığı zaman, bazal metabolizma hızı normalin %60-100'ü oranında artabilir. Bu durumda besinlerin enerji için kullanım hızı da büyük oranda artar. Protein sentez hızındaki artışla eşzamanlı olarak protein katabolizma hızında da artış gözlenir. Genç kişilere büyüme hızı büyük oranda artma gösterir. Zihinsel işlevler hızlandırılır ve diğer endokrin bezlerin çoğunun aktivitesi artırılır. Tiroid hormonları mitokondrilerin sayısını ve aktivitesini artırır. Tiroid hormonlarına cevap olarak artan enzimlerden biri $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ 'dır. Bu enzim, bazı dokularda sodyum potasyumun her ikisinin de hücre zarından taşınmasını artırır. Bu olay enerji kullandığından ve vücutta ısı üretimini arttırdığından, tiroid hormonunun vücudun metabolik hızını artırma mekanizmalarından birisinin de bu olabileceği düşünülmektedir. Gerçekten de, tiroid hormonu ile hücrelerin birçoğu sodyum iyonuna karşı geçirgen hale gelir, bu da sodyum pompasını daha fazla aktive ederek ısı oluşumunu daha da artırır [8]. Beyin, dalak ve testis dışındaki tüm organlarda kalorienlik etki görülür. Tiroid hormonları süperoksit dismutaz enzim düzeyinin düşürerek serbest radikal üretiminde artışa neden olur [9].

Tiroid hormon düzeyinin çok artması hemen daima vücut ağırlığını azaltır, hormon düzeyinin çok azalması ise neredeyse daima vücut ağırlığını artırır. Bu etkiler her zaman

oluşmaz; çünkü tiroid hormonu iştahı artırır ve bu da metabolizma hızındaki değişiklikleri fazlasıyla karşılar[8].



Şekil 2. Tiroid hormonlarının (T4 ve T3) günlük salgılanma hızı ile bazal metabolizma hızı arasındaki yaklaşık ilişki [8].

2.3.2. Tiroid Hormonlarının Periferik Etkileri

Sempatik Sinir Sistemi Üzerine Etkileri: Beta (β) adrenerjik reseptör sayısını arttırmalar ve katekolaminlerin postreseptör etkilerini şiddetlendirirler. Hipertiroidide katekolaminlere duyarlılık belirgin şekilde artar[9].

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri: Dokularda metabolizmanın artışı oksijenin normalden daha hızlı kullanımına ve dokulardan metabolik son ürünlerin normalden daha fazla miktarda serbestlenmesine yol açar. Bu etkiler çoğu vücut dokusunda vazodilatasyona ve böylece kan akımında artışa neden olur. Vücuttan ısı kaybı gereksiniminin artması nedeniyle, özellikle deri kan akımının hızı artar. Kan akımındaki artışın bir sonucu olarak kalp debisi de artar, aşırı tiroid hormonun varlığında bazen normalin %60 ya da daha fazlasına çıkar. Şiddetli hipotiroidizmde ise debi, normalin %50'sine kadar düşer [8].

Tiroid hormonlarının etkisiyle kalp hızı, kalp debisine göre beklenenden daha fazla artar. Bu yüzden tiroid hormonlarının olasılıkla kalbin uyarılabilirliğine doğrudan bir etkisi

vardır ve bu da kalp hızını artırmaktadır (Pozitif Kronotropi). Bu etkinin özel bir önemi vardır. Çünkü kalp hızı, klinisyenlerin bir hastada tiroid hormonunun aşırı veya yetersiz olup olmadığını saptamak için kullandıkları duyarlı fiziksel bulgulardan birisidir [8].

Tiroid hormon yapımında artış nedeniyle enzimatik aktivitenin artması, tiroid hormon miktarı hafifçe yüksek olduğu zaman bile kalp gücünü belirgin şekilde artırır (Pozitif İnotropi). Bu, hafif ateş ve egzersiz sırasında görülen kalbin atım gücündeki artışla benzerlik gösterir. Bununla birlikte, tiroid hormonu belirgin olarak arttığında, uzun süreli aşırı protein katabolizması nedeniyle kalp kasının gücü azalır [8].

Solunum Sistemi Üzerine Etkileri: Tiroid hormonları solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlarlar, ağır hipotiroidilerde mekanik ventilasyon gerektirecek derecede hipoventilasyon oluşur [9]. Metabolizma hızının artması oksijen kullanımını ve karbondioksit oluşumunu artırır. Bu etkiler solunumun derinliğini ve hızını arttıran bütün mekanizmaları uyarır [8].

Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri: Gastrointestinal sistem motilitesinin arttırırlar, bunun sonucunda hipertiroidide ishal ortaya çıkar; hipotiroidide ise motilite azalması sonucunda konstipasyon oluşur [9].

Hematopoetik Sistem Üzerine Etkileri: Hipertiroidide artmış olan oksijen ihtiyacını karşılamak üzere eritropoez hızlanır, ancak hemodilüsyon ve eritrosit ‘turnover’ında hızlanma nedeniyle kan volümünde artış olmaz. Tiroid hormonları eritrosit 2-3 disfosfogliserat miktarını arttırarak dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırırlar [9].

Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri: Kemik rezorpsiyonunu ve az miktarda da formasyonunu arttırarak kemik ‘turnover’ını arttırırlar. Bu etkilerle uzun süreli hipertiroidilerde osteopeni, hafif hiperkalsemi ve hiperkalsiüri olur, idrarda hidroksiprolin ve piridinolin artar [9].

Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkileri: Genel olarak tiroid hormonları beynin gelişim hızını arttırır. Ancak sıklıkla da beyin işlevlerinin ayrışmasına neden olur, diğer taraftan tiroid hormon eksikliği bu işlevi azaltır. Hipertiroidili kişilerde aşırı sinirlilik, kaygı, aşırı endişe ve paranoya gibi birçok psikonörotik eğilim gelişebilir [8].

Tiroid hormonunun kas ve merkezi sinir sistemi üzerindeki aşırı yorucu etkisi nedeniyle hipertiroidili kişiler sıklıkla sürekli bir yorgunluk hissederler. Ancak tiroid hormonlarının sinapslardaki uyarıcı etkileri nedeniyle uyumakta güçlük çekerler. Diğer taraftan aşırı derecedeki uyku basması hissi (somnolans) bazen günde 12-14 saat kadar süren uykuyla birlikte hipotiroidizmin bir özelliğidir [8].

Kas - İskelet Sistemi Üzerine Etkileri: Tiroid hormonlarında hafif artış genellikle kasların cevabını güçlendirir. Ancak hormon miktarı çok yüksek olduğu zaman, aşırı protein

katabolizması nedeniyle kaslar güçsüzleşir. Diğer taraftan, tiroid hormonlarının eksikliği kasların güçsüzleşmesine yol açar ve kaslar kasıldıktan sonra yavaş gevşer [8].

Hipertiroidizmin en tipik belirtilerinden birisi ince kas tremorudur. Bu Parkinson Hastalığı'ndaki gibi veya titremedeki gibi kaba bir tremor değildir, çünkü saniyede 10-15 kez kadar hızlı bir frekansla oluşur. Tremor, uzatılan parmakların üzerine bir kâğıt koyup, kâğıdın titreşim derecesi izlenerek kolayca görülebilir. Bu tremorun, kas tonusunu kontrol eden omurilik alanlarındaki nöron sinapslarında işlevselliğin artmasına bağlı olduğuna inanılmaktadır. Tremor, merkezi sinir sistemi üzerinde tiroid hormonunun etki derecesini değerlendirmede önemli bir göstergedir [8].

2.4.Hipertiroidi

2.4.1.Tanım ve Prevalansı

Hipertiroidi, tiroid bezi tarafından uygunsuz ve yüksek miktarda tiroid hormonu salgılanmasıdır. Tirotoksikozis ise, mutipl etyolojilerden kaynaklanan yüksek tiroid hormon aktivitesi sonucunda dokularda yüksek tiroid hormon düzeylerinin görülmesi ile oluşan klinik bir durumdur [40]. Klinik (aşikâr) hipertiroidi, laboratuvar olarak baskılanmış TSH düzeyi, yüksek serbest triiyodotironin (fT3) ve tiroksin (fT4) düzeyinin yanında, bir takım semptomların birlikteliği olarak tanımlanmıştır. Bu semptomlar arasında anksiyete, duygusal değişkenlik, zayıflama, tremor, çarpıntı, sıcak intoleransı, artmış ya da normal iştaha karşın kilo alamama, atriyal fibrilasyon, yaşlı hastalarda ödem, osteoporoz sayılabilir [1, 2]. Subklinik hipertiroidi ise, laboratuvar olarak baskılanmış TSH düzeyine karşın normal fT3 ve fT4 düzeyi vardır ve klinik olarak ya semptom yoktur yada non-spesifik semptomları vardır. Subklinik hipertiroidi en sık tiroid bezi tarafından aşırı hormon salınımı ile olur [40].

Hipertiroidizm kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır (K/E: 5/1). Hipertiroidizm prevalansı yaklaşık %1,3 tür ve yaşlı kadınlarda %4-5 e kadar yükselebilir [3]. Sigara içenlerde hipertiroidi daha yaygındır [4]. Amerika Birleşik Devletleri'nde hipertiroidi prevalansı yaklaşık %1,2 (%0,5 aşikâr, %0,7 subklinik) olarak saptanmıştır [40].

Hipertiroidizmin en sık nedeni Graves Hastalığı'dır [5]. Otoimmün bir hastalıktır ve TSH reseptörlerinin tiroid stimulan immünglobulin tarafından uyarılması sonucunda tiroid bezinde büyüme ve tiroid hormon sentez ve salınımında artma gerçekleşir [41]. Diğer hipertiroidizm nedenleri arasında; toksik multinodüler guatr, otonom hiperfonksiyone guatr, TSH salgılayan pituitar adenom, hidatiform mol ya da koryokarsinom, hiperemezis gravidarum, tiroiditler, struma ovarii, metastatik tiroid karsinomu sayılabilir.

2.4.2.Hipertiroidi Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

Hipertiroidizm her sistemde farklı etkilere yol açabilen klinik bir tablodur:

Cilt değişiklikleri; Cilt artmış kan akımına bağlı olarak sıcaktır ve azalmış keratin tabakası nedeniyle pürüzsüzdür [42]. Sıcak intoleransı ve artmış kalorigenezise bağlı olarak terlemede artma görülür. Eller eritematöz sıcak ve nemlidir. Vitiligo ve alopesi areata

otoimmün hastalıklarla ilişkili olarak oluşabilir. Artmış kortizol metabolizması ve artmış adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonuna bağlı olarak hiperpigmentasyon görülebilir. Graves Hastalığı olanlarda vitiligo gözlenebilir ve bu melanositlere yönelik otoimmün sürecin bir sonucudur. Tırnaklarda incedir ve tırnak yatağından özellikle distal bölgede ayrılma (onikoliz) gözlenebilir. Onikoliz her tırnakta görülebilirse de elin 4. parmağı tipik olarak ilk tutulan yerdir[9].

Gözler; kapak gecikmesinin eşlik ettiği sabit bakışlar olur ve bu durum ‘lid lag’ olarak tanımlanmıştır. ‘lid lag’ın muhtemel nedeni aşırı sempatik aktiviteyle birlikte bazı dokularda artmış alfa adrenerjik reseptör sayısıdır [43]. Graves Hastalığı olan hastalarda oftalmopati gelişebilir. Graves Hastalığı’na bağlı gelişen oftalmopatide orbital yağ – bağ dokusu ve ekstraoküler kasların inflamasyonu görülür. Propitozis, göz kas hareketlerinin bozulması, periorbital ve konjonktival ödem ile sonuçlanır.

Kardiyovasküler sistem; artmış periferik oksijen ihtiyacı ve artmış kardiyak kontraktileteye bağlı olarak kardiyak debi artmıştır. Hipertiroidik hastalarda sistolik hipertansiyon sık görülür ayrıca bu hastalarda kalp hızı artmış, nabız basıncı genişlemiş ve periferik vasküler direnç azalmıştır[44],[45]. Atriyal fibrilasyon hipertiroidili hastaların %10-20’sinde meydana gelir ve genellikle yaşlı hastalarda daha yaygındır. Subklinik hipertiroidili hastalarda atriyal ektopik vuru görülmesi sıklığı artmıştır. Ayrıca atriyal fibrilasyon üç kat daha fazla görülür [46]. En sık görülen semptom ve bulgu çarpıntı ve taşikardidir. Hasta özellikle gece ve egzersiz sırasında kalp atımlarını çok güçlü şekilde hisseder. Uyku sırasında kalp atım hızı 90/dakika’nın üzerindedir. EKG’de artmış voltaj ve bazen uzamış PR intervali görülebilir [9].

Metabolik ve endokrin sistem; hipertiroidik hastalarda total kolesterol ve HDL düzeyi düşüktür [10]. Kolesterolün hem yapım hem yıkımı artmıştır. Kolesterol azalması tiroid hormonlarının direkt etkisi, malnütrisyon ve kilo kaybı ya da hipermetabolik durumun kendisine bağlı olabilir. Tiroid hormonları kolesterolün safra asitlerine dönüşümünü ve safra ile atılımını hızlandırmakta, ayrıca LDL kolesterol reseptör sayısını arttırarak dolaşımdan uzaklaşmasını sağlamaktadır[9].

Bazal metabolik hız artmıştır. Tirotoksikozda protein yapım ve yıkımı hızlanmıştır. Yıkım daha fazla olduğu için negatif nitrojen dengesi, kilo kaybı, kas kaybı, güçsüzlük ve hafif hipoalbuminemi gözlenebilir [9].

Karbonhidratların barsaktan emilimi ve plazmadan uzaklaştırılma hızları artmıştır. Tirotoksikozda glukoz metabolizmasında kontr-reguluar bir hormon olmamasına rağmen hipertiroidizm glukoz metabolizmasını bozabilir. Bu durum pankreatik beta hücrelerin glukoz artmış duyarlılığı, artmış insülin sekresyonu ve insülinin periferik etkisini antagonize etmesi ile açıklanabilir [11]. Tedavisiz hastalarda bozulmuş glukoz toleransı genellikle artmış insülin sekresyonu ve insülinin periferik etkisini antagonize etmesi ile açıklanabilir. Hipertiroidik hastalarda ACTH stimülasyonuna kortizol yanıtını yorumlamada yanlışlıklar olabilir, çünkü total serum kortizol seviyesi kortizol bağlayan globulin düzeyinin düşüklüğüne bağlı olarak azalır.

Solunum sistemi; Hipertiroidik hastalarda oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi artar ayrıca pulmoner arteriyel basınç artabilir[47]. Respiratuar kas zayıflığı nefes darlığının önemli bir nedenidir ve azalmış egzersiz kapasitesi respiratuar kas zayıflığı ve azalmış akciğer volümüne bağlı olabilir [48]. Hastaların çoğunda efor dispnesi mevcuttur.

Gastrointestinal sistem; İştah karakteristik olarak artmıştır. İştah artmasının eşlik ettiği kilo kaybı tipiktir . Kilo kaybı primer olarak artmış metabolizma hızı, sekonder olarak artmış barsak motilitesine ve bununla ilişkili olarak hiperdefekasyon, malabsorpsiyona bağlıdır. Çoğu hastada hiperfaji vardır. Bazı hasta grubunda (özellikle gençlerde) yeterli iştahı olmasına rağmen kilo kaybı mevcuttur [1]. Kusma, nadiren serum alkalemi fosfataz değerlerinde artma ve kolestaz görülebilir. Gastrik paryetal hücrelere karşı gelişen antikorlar Graves hastalarının yaklaşık üçte birinde görülebilir ve %3 hastada pernisiyöz anemi vardır [9].

Hematolojik sistem; kırmızı hücre kitlesi hipertiroidide artar ancak plazma volümü daha fazla arttığından sonuç olarak normokrom normositer anemi gözlenebilir. Graves Hastalığı'nda otoimmün hematolojik bozukluklar görülebilir. Ciddi tirotoksikozlarda hemoglobin düzeylerinin 8-9 g/dl'ye düştüğü normositik anemi gözlenebilir. Demir kullanımında azalma veya malnutrisyon bu düşüşten sorumlu tutulabilir. Bu anemiler tirotoksikozun normale dönmesi ile düzelirler. Periferik kanda nötropeniye bağlı relatif lenfositoz gözlenebilir. %10-15 civarında bir monositoz ve eozinofili görülebilir. Lenfositoz, monositoz ve normal veya hafif düşük beyaz küre sayısı Graves Hastalığı için karakteristik kan bulgularıdır. Graves Hastalığı hafif trombositopeni ile birlikte, nadiren idiopatik trombositopenik purpura gelişebilir[9].

İskelet sistemi; Tirotoksikoz, kalsiyum ve fosforun idrar ve gaita ile atılımının artması ve kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açan bir durumdur. Serum kalsiyum ve fosfor seviyesi genelde normaldir, 25 (OH)₂ vit D₃ ve parathormon (PTH) seviyeleri düşük bulunabilir [9]. Tiroid hormonu kemik rezorpsiyonunu uyarır, trabeküler kemik volümü azalır ve kortikal kemik erimesi artar [49]. Hipertiroidik hastalarda osteoporoz ve artmış fraktür riski belirgindir.

Nöromusküler sistem; Hastalar sinirlilik veya irritabileden yakınır ve huzursuzluk vardır. Tirotoksik hasta sanki kısa bir süre bile yerinde duramaz izlenimi uyandırır. Tendon refleksleri canlıdır ve gevşeme zamanları kısalmıştır. Hareketler, konuşma hızlı ve aktiftir. Emosyonel labilite sıklıkla gözlenir. Bazı hastalarda ruh hali hipomani veya öfori gösterebilir. Bazılarında ise tükenmişlik, ağır halsizlik ve asteni hakim olabilir. Beyin çok aktiftir ve uykusuzluk sorun olabilir. Nadiren görsel veya işitsel halüsinasyonlar ve hafif psikoz gözlemlenebilir. Eller, dil ve hafif kapatıldığında göz kapaklarında ince tremor gözlemlenebilir[9].

Kas semptomları özellikle proksimal kasları ilgilendiren hafif güçsüzlükten, ciddi kas güçsüzlüğü ve atrofiye kadar giden değişkenlik gösterebilir. Tedavi edilmemiş hipertiroidilerin %60-80'inde kas ağrıları atrofi ile birlikte veya birlikte olmaksızın görülür [50]. Ancak hipertiroidik bir hastanın kas zayıflığı şikayeti ile başvurması çok nadirdir. 40 yaşından sonra kas tutulumu daha sık görülür. Kasların tutulma olasılığı hipertiroidinin süresi

ile ilişkilidir. Tirotoksikozdaki miyopatinin nedeni belli değildir. Antitiroid tedavi ile hızlı yanıt alınması, en azından bazı hastalarda propranolol ile kısmi düzelme sağlanması kas disfonksiyonunun kısmen fizyolojik olduğunu düşündürmektedir [50, 51]. Tirotoksikozda miyopati nedeni olarak artmış hücresel metabolizma, enerji tüketimi, artmış katabolizma ve protein degradasyonu katkı sağlayan faktörler olarak düşünülmüştür[52, 53]. Sinclair ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hipertiroid miyopatili hastaların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede kas karnitin miktarında azalma olduğunu gözlemlemişlerdir [54]. Akut tirotoksik miyopati daha çok proksimal kasları tutmakla birlikte proksimal ve distal kas güçsüzlüğü görülebilir, nadiren bulbar ve solunum kaslarında etkilenebilir [55]. Kronik tirotoksik miyopati daha yaygındır. Hastaların üçte ikisinde proksimal kas güçsüzlüğü ile kendini gösteren hipertiroid miyopati vardır[50].

2.4.3.Hipertiroidide Tanısal Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları

Klinik (aşıkâr) hipertiroidi, laboratuvar olarak baskılanmış TSH düzeyi, yüksek fT3 ve fT4 düzeyi, subklinik hipertiroidi ise, laboratuvar olarak baskılanmış TSH düzeyine karşın normal fT3 ve fT4 düzeyi vardır.

Serum fT4 ile TSH konsantrasyonları arasında negatif logaritmik lineer bir ilişki vardır [56]. Serum fT4 düzeyindeki çok küçük değişimler serum TSH konsantrasyonunda büyük resiprokal değişikliklere neden olur. Sonuç olarak, hipotalamik ve hipofizer bir hastalığın yokluğunda serum TSH düzeyini ölçmek tiroid fonksiyonunu değerlendirmede en iyi yoldur. TSH ölçümü için immunoradyometrik ölçüm (IRMAs – immunoradiometric assays) kullanılması referans limitin alt sınırı ile tirotoksikozis ile baskılanmış değerlerin ayırımında sensitiftir [57].

T3 toksikozis; Graves Hastalığı yada nodüler guatrın neden olduğu aşıkâr hipertiroidi hastaların çoğunda serum T3 düzeyi serum T4 düzeyine göre daha fazla artar. Bu durum tiroid dokusunda orantısız artmış T3 sekresyonundan olabileceği gibi ekstratiroidal T4'ün T3'e dönüşümü ile de oluşabilir[58]. T3 toksikozis olan hastalarda tanımı gereği hipertiroidi semptom ve bulguları mevcuttur ancak sadece yüksek T3 ve düşük TSH konsantrasyonu vardır. Nadir hasta grubunda T3 ve fT4 düzeyi normalken artmış fT3 düzeyi mevcuttur [59]. Ekzojen T3 alımı diğer bir olasılıktır. T3 toksikozisi antiroid ilaç alanlarda da görülebilir [60].

T4 tirotoksikozis; Yüksek serum fT4, düşük TSH ve normal T3 konsantrasyonu T4 toksikozisi olarak adlandırılır. Ekstratiroidal dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü azaltan eş zamanlı non-tiroidal hastalığı olan hipertiroidizmli hastalarda görülür [61]. Non-tiroidal hastalığı rağmen bu hastalar hipertiroidiktir ve serum TSH konsantrasyonu düşüktür. Non-tiroidal hastalığın düzelmesiyle hipertiroidi düzeltilmemiş olursa serum T3 konsantrasyonu yükselmeye başlar. Ekzojen tiroksin kullanımı yada amiodaron kullanımı da bu tabloya yol açar. Ancak ekzojen tiroksin kullananda T4 ve T3 konsantrasyonu yüksek olur ancak T3/T4 oranı toksik adenom ve Graves Hastalığı'ndaki T3/T4 oranından düşüktür. Toksik adenom ve Graves Hastalığı'nda T3/T4 oranı genellikle 20 (ng/mcg)'nin üzerindedir [62].

Serbest T4 ve T3 artmış ve serum TSH normal veya artmış ise serum TSH alfa subüniti mümkünse bakılmalı ve hipofiz olası TSH üreten hipofizer tümör açısından manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmelidir.

Serum tiroglobulinin düzeyi tirotoksikozis faktitisya dışında tirotoksikozsun her türünde artar. Asıl rolü tiroid kanserini takipte kullanmadadır. Total tiroidektomi veya radyoablasyon sonrasında düzeyi ölçülemeyecek seviyede olmalıdır. Düzeyinin yüksek olması halinde metastaz ya da rekürrens açısından ileri inceleme yapılmalıdır [57].

Tiroglobulin antikorları, Hashimoto tiroiditinde %76-100, primer hipotiroidide %72, hipertiroide %33, kolloid guatrda %8, tiroid kanserlerinde %13-65 oranında saptanır. Normal bireyler kadınlarda %18, erkeklerde %3-6 civarındadır. Tiroglobulin antikorları kronik tiroidit tanısında tiroid peroksidaz antikorları kadar sensitif ve spesifik değildir [9].

Tiroid peroksidaz (TPO) antikorları, normal bireylerin %8-9'unda Graves hastalarının %57-74'ünde, Hashimoto tiroiditi ya da idiopatik miksödem hastalarının %99-100'ünde, diferansiye tiroid kanserlerinin %19'unda, non-otoimmün tiroid hastalıklarının %11'inde saptanabilir [9]. Tiroid peroksidaz enzimi, tiroid bezine geçen iyotun aktifleşmesi ve tiroglobulin molekülünün iyodinizasyonunda görevli enzimidir.

Anti tiroglobulin (Anti-TG) antikorları ve anti tiroid peroksidaz (Anti-TPO) antikorları IgG'nin G1 ve G3 alt sınıfından olup, T lenfositler ve sitokinler aracılığı ile tiroid hücrelerini apoptoza uğratırlar [63, 64].

TSH reseptör antikorları (TSHRAb) değişik biyolojik aktiviteye sahip immunglobulinlerden meydana gelir. TSH'nin reseptörüne bağlanmasını inhibe eden antikorlar ilk olarak tiroid hücre membranı kullanılarak ölçülüyordu ve çok spesifik değildi. İkinci jenerasyon kemiluminesan ve radyoizotop işaretli olanlar daha spesifiktir. Genellikle 1,5 IU/ L üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edilmektedir. TSH'nin reseptörüne bağlanmasını inhibe eden antikorlar içinde hem uyarıcı, hem de bloke edici antikorlar bulunmaktadır. Üçüncü jenerasyon ölçüm yöntemlerinde insan monoklonal TSH reseptörü stimulan antikorları (TSAb) kullanılmaktadır. Bu yüzden sensitivite %95-97, spesifite %100'e çıkmıştır. Bazen zor vakalarda hastalığı tanısının konulmasında bu antikorlara başvurulabilsede genellikle klinik bulgular tanının konulmasına yeterli olmaktadır. Bioassaylerde antikorların biyolojik etkinliği ölçülmektedir. Hücre dizilerinde cAMP üretimi araştırılmaktadır. TSAb, cAMP üretimini artırırken, TSH reseptörü blokan antikorları (TBAb) inhibisyona yol açmaktadır [65].

Stimulan TSHRAb bazı farklı özelliklere sahiptir. Anti tiroglobulin antikor ve anti tiroid peroksidaz antikora karşıt olarak Graves Hastalığı'na spesifiktir. Hemen tüm Graves hastalığına ikincil hipertiroidilerde hassas yöntemlerle ölçüldüğünde saptanabilir [66, 67]. İnsana özgüdürler, doğal TSHR ile fareler immunize edilse bile Graves Hastalığı gelişmez [68-70]. TSHRAb genellikle IgG1 subklasındandır ve oligoklonaldır, anti tiroglobulin antikor ve anti tiroid peroksidaz antikor ise poliklonaldır [71]. TSHRAb oligo-klonal yapıya sahiptir ve heterojenite göstermektedir. Bu özellik sayesinde TSHRAb'larının davranış farklılıkları

açıklanabilmiştir. Bazı TSHRAB'ları tiroid bezinde daha ağır bir hipertrofi oluştururken daha az hipertiroidi ortaya çıkarırlar ya da tam aksi gözlenebilir. TSHRAB sodyum-iyodur transporterini uyarır ve TSH olmadan iyot alımını artırır [72].

Radyoaktif iyot uptake ile hastaya I131 yada I123 içirildikten 24 saat sonra gama sayıcısı ile ölçüm yapılarak tiroid bezinin verilen iyodu tutma oranı belirlenmiş olur. Graves Hastalığı'nda büyümüş bez boyutu ve homojen olarak artmış radyoaktif iyot tutulumu görülür. Toksik adenomlarda fokal artmış tutulum ve bezin diğer kesimlerinde supresyon görülür. Toksik multinodüler guatrda bezin boyutu büyümüş, yapısı düzensizleşmiş ve bezde tutulumun göreceli arttığı ve azaldığı alanlar mevcuttur. Subakut tiroiditte foliküler hücre hasarı ve TSH supresyonu nedeniyle çok düşük tutulum vardır. Tirotoksikozis faktitisyada çok düşük tutulum vardır [57].

Tiroid sintigrafisi nodülün fonksiyonel durumu hakkında bilgi verir. Fazla tutulum olan nodüller sıcak nodül olarak adlandırılır ve genellikle benigndirler, tutulumun az olduğu nodüller soğuk nodül olarak adlandırılır ve malign olmaya eğilimlidirler [57].

Tiroid ultrasonografisi bezin total büyüklüğü, nodüllerin boyutu ve yapısı, nodülün solid veya kistik olduğunun ayrımının yapılması, doppler ile kan akımı hakkında fikir vermesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, elle palpe edilemeyen nodüllerin saptanması hakkında faydalı bilgiler verir ve tanıya yardımcı olur [9].

2.4.4.Hipertiroidi Nedenleri

Hipertiroidizmin en sık nedeni Graves Hastalığı'dır [73]. Diğer hipertiroidizm nedenleri arasında; toksik multinodüler guatr, otonom hiperfonksiyone guatr, TSH salgılayan pituiter adenom, hidatiform mol ya da koryokarsinom, hiperemesis gravidarum, tiroiditler, struma ovarii, metastatik tiroid karsinomu sayılabilir.

Tablo1. Hipertiroidi Nedenleri

Hipertiroidi Nedenleri [57]

Primer Hipertiroidi

Graves Hastalığı
Toksik multinodüler guatr
Toksik adenom
Fonksiyonel tiroid karsinom metastazı
TSH reseptörünü aktive edici mutasyon
McCune-Albright Sendormu
Struma ovarii
İlaçlar; iyot fazlalığı (Jod-Basedow fenomeni)

Hipertiroidizm olmadan tirotoksikozis

Subakut tiroidit
Sessiz tiroidit
Tiroid destrüksiyonu; radyasyon, amiodaron, adenom infarktı
Tirotoksikozis faktitisya

Sekonder Hipertiroidi

TSH salgılayan pitüiter adenom
TSH hormon direnci sendromu
Koryonik gonadotropin salgılayan tümör
Gestasyonel tirotoksikozis

2.4.4.1.Primer Hipertiroidi

2.4.4.1.1.Graves Hastalığı

Graves hastalığı von Basedow hastalığı olarak da bilinir. Diffüz guatr, tirotoksikozis, infiltratif oftalmopati ve nadiren infiltratif dermopati ile karakterizedir [9]. Tirotoksikozların %60-80'inden sorumludur. Prevelansı toplumların iyot alım oranlarına göre değişmekle birlikte yüksek iyot alımı olan yerlerde sıklığı artar. Genellikle 20-50 yaşları arasında ortaya çıkar. Kadınlarda %2 oranında görülür, erkeklerde ise onda biri sıklığındadır [57].

Semptomları ve fizik muayene hipertiroidi kliniği ile benzerdir. Laboratuvarında serbest T3 ve T4 yüksek, TSH düşüktür. Anti-TPO ve anti-TG gibi diğer tiroid antikorları da saptanabilmektedir. Anti-TPO pozitifliği % 80, anti-TG pozitifliği % 30 civarındadır [74]. TSAb pozitifliği Graves Hastalığı için diasnotiktir ancak her zaman klinik durumla korelasyon göstermez. Graves hastalarında TRAb (TSHRAb), hassas yöntemler kullanılarak % 80-100 oranında saptanabilmektedir [74].

Graves'li hastalarda semptomlar hastalığın süresine, tiroid hormonlarının miktarına ve hastanın yaşına göre değişkenlik gösterir. Yaşlı popülasyonda sıcak intoleransı, sinirlilik, tremor gibi klasik semptomlar maskelenebilir. Ancak kilo kaybı, nefes darlığı, atriyal

fibrilasyona genç hastalara göre daha sık rastlanır [75]. Hastalığın seyrinde Graves Oftalmopatisi (GO) denilen göz tutulumu görülebilir. GO'nin patogenezinin TSH Reseptör (TSH R) Antijenin T lenfositleri uyarması suçlanmaktadır [76, 77]. T lenfositlerin aktive olması B lenfositlerden TRAb'nın salınımına, TRAb'ların orbital düz kasları, fibroblast ve adipoz dokudaki başta hyaluronik asit olmak üzere glukozaminoglikanların sentezini arttırdığı düşünülmektedir [78, 79]. GO'nde klasik bulgular göz kapağının geri çekilmesi ve egzoftalmustur. GH'nın nadir görülen bir diğer bulgusu Pretibial Miksödemdir (PM). PM'in patogenezi GO ile benzerdir. Nitekim PM' li hastaların serumlarında TRAb'ların yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır [80, 81]. Klasik lezyon genelde pretibial bölgede görülen, ayak sırtı ve dize de yayılabilen kırmızı mor renkli bir şişliktir.

TSHR, Graves hastalığında en önemli antijendir. Buna karşı antikorlar (TSAb) TSH'ın etkilerini taklit ederler, tiroid hücre fonksiyonunu uyarırlar, hipertiroidizme neden olurlar. TSH reseptörü membran bağımlı glikoproteindir ve G protein bağımlı reseptördür. TSH veya TSAb ile reseptör etkileştiğinde adenilat siklaz aktive olur ve cAMP yapılır. Bazı antikorlar ise TSHR'ne bağlanarak uyarıcı etki yapmaksızın TSH'ın etkisini engellerler (TBAb). Bu tip antikorların çoğu primer hipotiroidili hastalarda bulunursa da, bazı Graves hastalarında da, uyarıcı antikora ek olarak bulunabilmektedir [9]. Patogenezinde, TSH reseptörlerinin bazı peptid bölümlerinin yabancı kabul edilmesi sonucu antikor üretiminin artması yatmaktadır. IgG yapısındaki bu antikorlar (TSI-tiroid stimulan immünglobulin), TSH-R' ne bağlandığında uyarıcı etki meydana getirerek Graves Hastalığı'nı oluşturmaktadırlar. İkiz olmayan kız kardeşler ile yapılan bir çalışmada konkordans %5-10, erkek kardeşlerde %0,9-7,4 bulunmuştur. Monozigot ikizlerde konkordans %30-50 iken, dizigotik ikizlerde %5' dir [74].

Graves Hastalığı olan hastalarda yukarıda bahsedilen otoantikorlara ek olarak immun sistemde başka fonksiyon bozuklukları da bulunmaktadır. İnterlökin 1, 4, 8 ve 10 ile interferon-gama (IFN-gama) dolaşımında yüksek seviyelerde saptanabilmektedir. Bu sitokinlerin muhtemel kaynağı tiroiddir çünkü bu interlökinlerin çoğu Graves Hastalığı olan hastaların tiroidinde, özellikle tiroid içi lenfositlerde yüksek oranda bulunmaktadır. Yine Graves Hastalığı olan hastaların periferik kanlarında ve tiroid bezlerinde tiroide ait ya da tiroid dışı antijenlere karşı yönelmiş aktive olmuş lenfositlere rastlamak mümkündür. Bu lenfositler daha çok T helper2 tipindedir ve daha çok antikor aracılıklı immun cevap hakimiyetini düşündürür. Graves hastalarının retroorbital dokularında T helper1 hakimiyeti vardır ve buradaki olayın ise hücre aracılıklı immun cevap olduğunu göstermektedir[9].

2.4.4.1.2.Toksik Adenom ve Multinodüler Guatr

Benign nodüler tiroid hastalıklarının prevalansı, iyot eksikliği olan bölgelerde daha fazladır. Genel olarak soliter nodül ya da multinodüler tiroid hastalıkları olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Benign tiroid nodülleri; histolojik açıdan enkapsüle lezyonlar (gerçek adenomlar) ya da kapsül içermeyen adenomatöz nodüller şeklinde olup Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre morfolojik olarak tanımlanmaktadırlar [82].

Toksik adenom yüksek miktarda tiroid hormonu yapan otonom fonksiyonlu tiroid nodülüdür. Normal hipofiz-tiroid mekanizmalarından bağımsız olarak çalışır. Tiroid hormonunun otonom olarak aşırı yapımı ve salgılanması hipofizden TSH yapımını baskılar ve nodülü çevreleyen normal tiroid dokusu otonomi uzun sürerse sıklıkla atrofiye gider. Soliter nodüller 1/10 ila 1/20'si hipertiroidi ile birlikte dir. Kadınlarda erkeklere göre 5 kat daha fazla görülür [9].

Multinodüler guatr (MNG), nodüller tarafından normal parankimal yapının deformasyona uğratılması ile tiroid bezinde meydana gelen genişleme olarak tanımlanır. Bu nodüllerin; boyut, morfoloji ve fonksiyonel durumları değişkenlik gösterebilir. Endemik guatr olmayan bölgelerde MNG; sporadik nontoksik guatr olarak ifade edilir. MNG, sıklıkla hiperplazi nedenlerinden bağımsız olarak tiroid genişlemesi ile ortaya çıkabilir. Uzun zaman içerisinde (yaklaşık 30 yıl) MNG ilerleyerek subklinik hipertiroidizm ve sonrasında toksik multinodüler guatr (TMNG) gelişir [83]. TMNG ve MNG' nin gelişimi için yapılan epidemiyolojik çalışmalarda iyot eksikliği, yaş, cinsiyet, iyot eksikliğinin süresi gibi faktörler irdelenmiştir [83, 84]. MNG gelişimi; iyot eksikliği ve diğer guatrojenik faktörlere bağlı olarak tiroid epitelyum hücrelerinin global proliferasyonu ve tiroid epitel hücrelerinin fokal artışı şeklinde iki fazda ortaya çıkabilir. İyot eksikliğinin neden olduğu hiperplazi sonucunda fonksiyonel aktivitede ve tiroid hücre sayısında artış meydana gelir.

Fonksiyonel açıdan tiroid nodülleri; sintigrafik incelemelerdeki iyot tutulum oranlarına göre 'sıcak', 'normal', 'soğuk' olarak sınıflandırılabilirler. Tüm tiroid nodüllerinin yaklaşık %85' i soğuk, %10'u normal, %5'i sıcak olup ortamdaki iyot kaynaklarının coğrafi olarak gösterdiği dağılım çeşitliliğine paralel olarak prevalansı değişebilmektedir [85, 86].

Uniform özellikler sergileyen soliter nodüler tiroid hastalıklarının aksine; ötiroid multinodüler guatr, toksik multinodüler guatr gibi miks nodüler özellikler barındıran hastalıklar aynı bezde hiper/hipo/normofonksiyonel olabilen tiroid lezyonları içermektedirler. MNG; fonksiyonel açıdan değişkenlik göstererek ötiroidizm, subklinik hipertiroidizm, aşikar hipertiroidizm tabloları ile karşımıza çıkabilmektedir. TMNG tanılı hastaların uzun zamandan beri var olan bir MNG öyküleri mevcuttur [83].

TSH supresyonunun düzeyi, büyüme ve tiroid fonksiyonunun fizyolojik regülatörü olan TSH'dan bağımsız tiroid otonomisinin ulaşmış olduğu dereceyi bildirdiğinden dolayı önemlidir [87, 88]. cAMP sinyal yolağının aktivasyonu biyokimyasal olarak tiroid otoimmünesini tetikler ki bu, iyot eksikliği olan bölgelerde görülen ötiroid guatrlarda sintigrafik olarak suprese edilemeyen odaklardaki somatik TSH reseptör mutasyonlarının varlığı ile açıklanabilir. Somatik TSH reseptör mutasyonlarının varlığında hem soliter nodüllerde hem de multinodüler tiroid hastalığında, Gsα protein mutasyonları görülebilmektedir [89, 90].

Nodüler tiroid hastalığı için en iyi çalışılmış epidemiyolojik risk faktörü, iyot eksikliğidir. Guatr ile birlikte nodüler tiroid hastalığının birlikte olması durumunda popülasyonun iyot alımını gözden geçirmek gerekir [91, 92]. İyot eksikliği olan bölgelerde

tirotoksikozlu vakaların %60'dan fazlası TMNG'a bağlıdır [92, 93]. Tiroid otoimmünitesinin prevalansı, artmış tiroid nodüleritesi ve artmış yaş ile koreledir [83, 93]. İyot kaynakları yeterli olan bölgelerde tiroid otonomisi nadirdir (tirotoksikozlu vakaların %3-10' u) [93, 94]. Toplumdaki iyot eksikliği düzeltildiğinde tiroid otonomisinin azaldığına ait bir çalışmada İsviçre'de tuzların iyot içeriğinin artırılmasından 15 yıl sonra TMNG' nin prevalansında %73 oranında azalma olduğu gösterilerek ispatlanmıştır [92, 95].

2.4.4.1.3.Jod-Basedow Fenomeni

İyot, tiroid hormon sentezi için gerekli esansiyel bir moleküldür. Aşırı miktarda iyota maruz kalınması halinde, tiroid bezinde iyot organifikasyonu ve tiroid hormon sentezi azalır. Buna Wolff Chaikoff etkisi denir. Tiroid bezi, aşırı miktarda iyota 2 veya 4 hafta maruz kalırsa tiroid hormon sentezi yeniden başlar. Endemik iyot eksikliğine bağlı guatr görülen bölgelerde iyot desteği verilmesi bazı risk altındaki bireylerde iyodun tetiklediği Graves Hastalığı'na neden olur. Bu yanıt, iyodun tetiklediği tirotoksikoz ya da Jod Basedow etkisi adı verilir. Jod Basedow terimi özel olarak Basedow (Graves) hastalığını ifade etmek için kullanılsa da ara sıra iyodun tetiklediği her tür hipertiroidi için de kullanılmaktadır. Bu durumun geliştiği hastalarda altta yatan iki temel hastalık vardır. İlki yaşlılarda daha sık olan, otonom işlev gören tiroid nodülleri, ki bu tabloda TSH reseptör antikoru negatiftir. İkincisi ise, gençlerde daha sık görülen, diffüz guatrın olduğu ve TSH reseptör antikor pozitifliğiyle giden durumdur. Bu bulgular, Jod Basedow etkisinin tiroid işlevinin TSH etkisinden bağımsız olduğu tiroid bezlerinde gerçekleştiğini gösterir [96].

İyodun tetiklediği tirotoksikoz diyetle iyot alımının yüksek olduğu bölgelerde önemli bir hastalıktır. Böyle bölgelerde nodüler guatrlı hastalarda iyot içeren ekspektoranlar, kontrast madde kullanımı, amiodaron, povidon-iyot vb madde alımı tirotoksikozu tetikleyebilir [97, 98].

2.4.4.2.Hipertiroidi Olmadan Tirotoksikozis

2.4.4.2.1.Subakut Tiroidit

De Quervain tiroidit, granulomatoz tiroidit, ya da viral tiroidit gibi isimlerle de anılır. Etyolojide çok sayıda virus suçlanmıştır: Cocksackie, influenza, adenovirus, ekovirus. Ancak, bu virüsler hastalığı geçiren bireylerde gösterilememektedir ve virüslerin gösterilmesi hastalığa yaklaşımda bir farklılık yaratmamaktadır. Sıklıkla farenjit tablosuna benzer bir kliniğe neden olduğundan klinikte atlanmaktadır. Genellikle 30-50 yaşlarda ve kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülmektedir.

Tiroid bezinde lokal inflamatuvar infiltrasyon olmakta ve tiroid folikülleri hasara uğramaktadır. Hasara uğrayan foliküllerin içinde çok çekirdekli dev hücreler görülebilmektedir. Foliküler değişiklikler granülomlara ve fibrozis oluşumuna doğru ilerler. Sonunda, tiroid bezi aylar sonra normale döner. Foliküllerin hasara uğradığı erken dönemde, açığa tiroid hormonları ve tiroglobulin çıkar. Dolaşımda sT4 ve sT3 artar, TSH düzeyi

baskılanır. Bu dönemde, radyoaktif iyot uptake değerleri düşüktür. Haftalar sonra, depolanmış olan tiroid hormonları tükenir ve hipotiroidi gelişir. Bu dönemde radyoaktif iyot uptake'ı normale döner, hatta yükselmiş TSH'ya bağlı olarak hafif artmış da olabilir. Sonunda, hastalık tamamen geçtiğinde tiroid bezi de normale döner. Klinik bulgulara ek olarak yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve düşük radyoaktif iyot uptake değerleri tanı koydurucudur[99].

2.4.4.2.2.Sessiz Tiroidit

Genellikle postpartum dönemde görülmekle birlikte kendiliğinden de görülebilir. Bir diğer ifadeyle, postpartum tiroidit, sessiz tiroiditin en sık görülen şeklidir. Otoimmün mekanizmalarla geliştiği bilinmektedir. Sıklığı iyi bilinmemektedir. Kadınların %7,5 kadarında geliştiği ileri sürülmektedir. Anti-TPO pozitif olan kadınlarda bu oranın %30'un üzerinde olduğu, tip 1 diyabetli kadınlarda daha da yüksek olduğu rapor edilmiştir [100, 101]. Akut tirotoksikoz semptomları geliştirenlerin %75'inden fazlası kadındır. Sıklıkla sinirlilik, çarpıntı, irritabilite vardır ve şikayetler yakın tarihte başlamıştır.

2.4.4.2.3.Tirotoksikozis Faktitisya

Dışarıdan tiroid hormonu alımına bağlı gelişen tirotoksikozdur. Destrüktif tiroiditten klinik bulgular ve serum tiroglobulin düzeylerinin çok düşük olması ile ayrılabilir. Genellikle altta psikiyatrik rahatsızlık vardır. Sağlık çalışanlarının yakınıdır ve tiroid hormon preparatlarına ulaşmaları kolaydır. Ya da geçmişte kendilerine tiroid hormonu reçete edilmiştir. Hasta T3 preparatları almıyorsa, serum fT4 düzeyleri yüksek çıkacaktır. Ancak, her durumda fT3 konsantrasyonları yüksek ölçülecektir. Radyoaktif iyot uptake (RAIU) düşüktür.

2.4.4.2.4.Amiodaron İlişkili Tirotoksikoz

Amiodaron, miyokardiyal depolarizasyon ve repolarizasyon üzerine etkili sınıf 3 antiaritmik ilaçlardan biridir. Lipofilik olduğu için adipoz, iskelet, miyokardiyal dokularda ve tiroid bezinde birikebilme özelliğine sahiptir [102]. Karaciğerde metabolize olarak ana metaboliti olan desasetilamiodarona dönüşür. Amiodarone karaciğerde bu metabolitine dönüşürken sistemik dolaşıma yaklaşık olarak her 100 mg amiodaron alımı ile 3 mg inorganik iyot geçer [103, 104]. Ayrıca desasetilamiodarone, tiroid bezine direk toksik etki yapabileceği gibi, nükleustaki reseptörüne bağlanarak T3 reseptörünü de bloke edebilir [105]. Sonuç olarak amiodaron, serum iyot miktarını arttırarak hipertiroidiye, tiroid bezine olan toksik etkisi nedeni ile de hipotiroidiye neden olabilir.

Amiodaron ilişkili hipertroidi ikiye ayrılmaktadır. Amiodaron ilişkili tirotoksikoz tip 1 (AİT1) de temel mekanizma; daha önceden GH veya multinodüler guatrı olan hastalara amiodaron verilmesi sonucu tiroid hormon sentezinin artmasıdır [106]. Amiodaron ilişkili tirotoksikoz tip 2 (AİT2) deki temel mekanizma ise, amiodaronun tiroid bezini harabiyete uğratması sonucu gelişen tiroid hormon deşarjıdır [107]. Bu iki tipin ayırımı hastalığın tanınması açısından önemlidir. Hastada diffüz veya multinodüler guatrın olması, RAIU testinde tiroid bezinde tutulumun saptanması ve serum interlekin 6 (IL-6) düzeyinin düşük saptanması AİT1'i düşündürür[106, 108, 109].

2.4.4.3.Sekonder Hipertiroidi

2.4.4.3.1.TSH Salgılayan Pitüiter Adenom

Tirotoksikozun nadir bir nedenidir. fT3 ve fT4 yüksekken uygunsuz şekilde TSH düzeyinin normal ya da yüksek olması ve diffüz guatr olması ile tanı konur. Alfa-subunit düzeyleri yüksektir, sıklıkla hipofizde makroadenom, olguların yaklaşık dörtte birinde de mikroadenom mevcuttur[110].

2.4.4.3.2.HCG Salınımı İle İlişkili Hipertiroidi

İnsan koryonik gonadotropini (HCG) heterodimer glikoprotein yapısındadır. α -subünitesi TSH, LH ve FSH ile aynıdır. β -subünitesi ise TSH β -subünitesine oldukça benzerlik gösterir. Bu glikoprotein insan TSH reseptörüne bağlanır. Yüksek konsantrasyonlarda bu, hipertirodizme neden olur, fT4 yüksek, TSH baskılı ve hastada diffüz guatr bulunur. Bu durum tipik olarak normal gebeliğin ilk trimesterinin sonlarına doğru bulunabilir. Bazen geçici gestasyonel tirotoksikoz ya da hipertirodizme de neden olabilir. Mol hidatiform, koryokarsinom, ya da testisin metastatik embriyonal karsinomu durumlarına tiroid hiperfonksiyonu eşlik edebilir. Bunlarda da glikozillenmiş HCG molekülleri TSH reseptörüne bağlanarak tiroid hiperfonksiyonu yapabilir [111].

2.5. Hipertiroidi ve Metabolizma

Tiroid hormonları tüm vucüt enerji homeostazisinde önemli bir rol oynamaktadır. Tiroid hormonlarının fizyolojik etkileri, transkripsiyon sırasında spesifik tiroid hormonu reseptörleri (TR) , TR- α ve TR- β , etkileşimiyle olmaktadır [112]. Tiroid hormonu multipl mitokondriyal gen ekspresyonunu düzenleyerek mitokondriyal biyogenezi indükler, böylece doku spesifik biçimde oksidatif fosforilizasyonu artırır [113]. Yağ dokusunda tiroid hormonu lipid metabolizmasını lipogenezis, lipoliz ve termogenezi içerecek şekilde birçok açıdan düzenler [6, 7, 114]. Tiroid hormon tedavisi kahverengi adipositlerdeki UCP-1 ekspresyonunu nükleustaki spesifik tiroid reseptörü ile etkileşerek artırır [115, 116]. TR- β , T3 aracılı UCP-1 ekspresyonunu düzenler, halbuki TR- α izoformu kahverengi yağ dokusunda adaptif termogenezi düzenlemektedir [117]. Bu etki aynı zamanda, kahverengi adipositlerde T3 miktarını arttıran, tip 2 iodoironin deiyodinaz (D2)'ın indüksiyonuna da bağlıdır [118]. Dahası bu enzimin aktivasyonu kahverengi yağ dokusunda enerji harcanmasını arttırmaktadır. Bu gözlemler tiroid hormonlarının direkt adipositler ile etkileşimi sonrasında enerji homeostazisinde önemli rol oynadığını göstermektedir.

2.6. Uncoupling Protein-1 (UCP-1)

UCP-1 kahverengi yağ dokusunda termogeneziste önemli rol oynamaktadır. UCP-1 mitokondri iç membranına proton kaçağı ile yaparak ATP üretimi olmadan uncoupling oksidatif fosforilizasyon ile ısı üretimini sağlar [20]. UCP-1'in ablasyonu farelerde soğuk

hassasiyetine [20] ve obeziteye neden olmuştur[119]. Bu nedenle kahverengi yağ dokusunda ki UCP-1 termogenezis için gereklidir [120]. Ancak Nagase ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada β -adrenerjik reseptörün kronik stimülasyonu sonucunda beyaz dokusu ve iskelet kasında ektopik UCP-1 ekspresyonunun indüklendiğini göstermişlerdir [121]. Aslında belirli fizyolojik ve farmakolojik koşullar altında beyaz yağ dokusundaki progenitör hücrelerden kahverengi adipositler oluşur [122]. Beyaz yağ dokusundaki UCP-1 ekspresyonunda artışın obezite engelleyici mekanizma olduğu düşünülmüştür [123]. Bu kahverengi benzeri adipositler noradrenalin stimülasyonuna yanıt olarak oksijen tüketim oranında artış göstermesi ve [122] obezite-rezistan farelerde bol miktarda bulunması [124] vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli rol oynadığı düşündürmektedir.

2.7.Adipoz doku

Adipoz doku vücutta erişkin büyüklüğüne eriştikten sonra da belirgin bir şekilde kütlelerini arttırabilen tek dokudur. Yağ kitlesinin normal miktarları erkekler için vücut ağırlığının % 9-18'i kadınlar için ise vücut ağırlığının %14-28 dir. Obezite durumunda bu oranlar erkekler için %22, kadınlar için %32 'e ulaşır [12]. Beyaz ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere iki çeşit yağ dokusu tanımlanmıştır.

Beyaz yağ dokusu adiposit depositler ve destek dokusundan oluşur. Üç ana anatomik bölgede (subkutan, dermal ve intraperitoneal) bulunur. Her bölgedeki adipoz dokunun metabolik faaliyet hızları farklıdır. Adiposit içinde trigliserid birimi ile hücre çapı artarak büyür. Pozitif enerji balansının devam etmesi durumunda kompleks hormonal uyarılar ile adipoz hücre sayısında artış meydana gelir. Beyaz yağ hücresi sadece enerji depolama alanları değildir. Çok sayıda hormon aktivitesi olan adipokin salgılar [12].

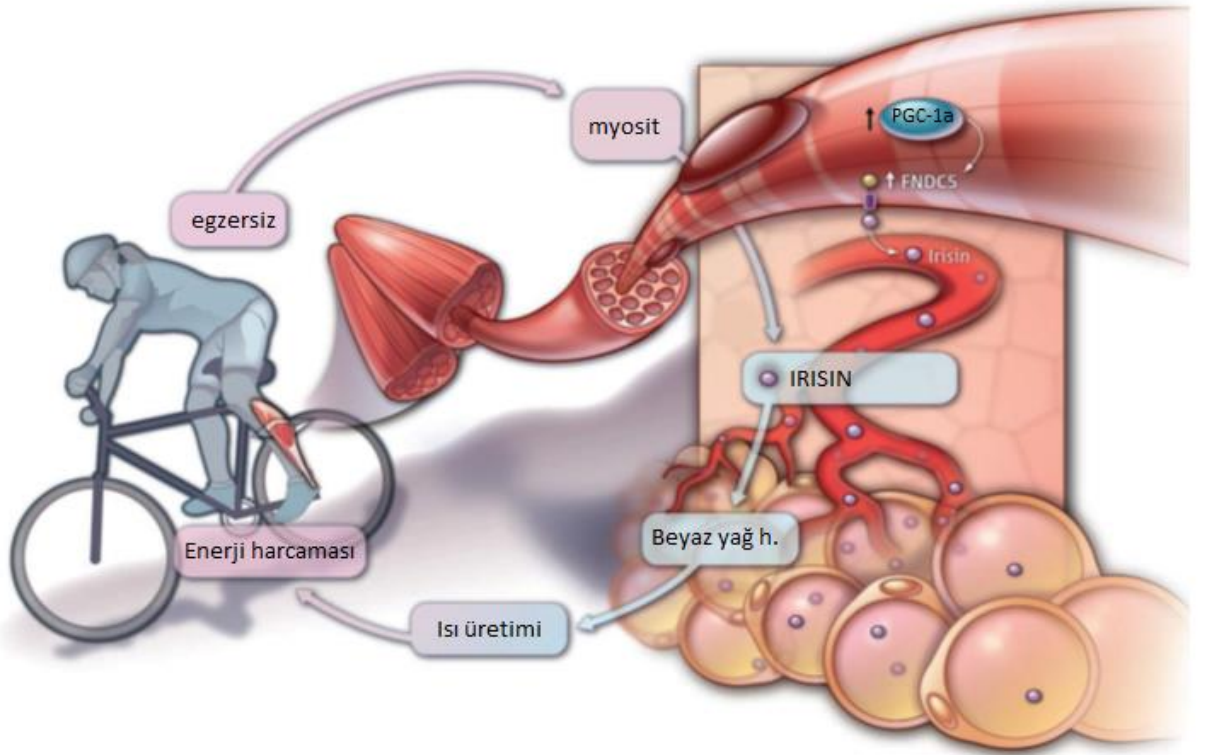
Kahverengi yağ dokusu termoregülasyonu sağlayan metabolik olarak beyaz yağ dokusuna göre daha aktif, mitokondri sayısı daha fazla, kan dolaşımı 6 kat daha fazla olan yağ dokusudur. Genelde ana vasküler yapıların bulunduğu boyun, paravertebral, suprarenal gibi alanlarda ve supraklavikuler alanda bulunur. Metabolizma için çok fazla oksijene ihtiyaç duyduğu için kahverengi yağ dokusunun vaskülarizasyonu beyaz yağ dokusuna göre oldukça fazladır. Termogenezden sorumlu UCP-1 kahverengi yağ dokusunda bol miktarda bulunur. UCP-1 proteini mitokondrinin iç membranı üzerine yerleşmiştir. Aktive olması durumunda lipoliz oluşur. Açığa çıkan enerji ısı üretiminde kullanılır [12].

2.8.Miyokinler ve Adipokinler

Metabolizmanın hormonal regülasyonu ile ilgili görüşler son yirmi yılda belirgin bir şekilde değişmiştir. Özellikle adipoz doku üzerinde yapılan araştırmalar sonucu ilk olarak apidoz dokudan salınan adipsin (complement factor D), sonrasında beyin ile adipoz doku arasında iletişimi sağlayan leptin tanımlanmıştır [125, 126]. Adiponektin, resistin, visfatin... gibi çok sayıda adipokin listeye eklenmiştir [127]. Bu moleküller araştırılırken metabolik olarak aktif durumdaki kas dokusu üzerine olan etkileri de incelenmiş ve egzersiz ile bu adipokinlerde değişimler olduğu görülmüştür. Bu nedenle kas dokusunun da metabolizmayı regüle eden endokrin etkisi olan moleküller salgılayabilir olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca adipoz dokudan salınan çoğu molekülün (adiponektin hariç) [128] proinflamatuvar etkinliği

olduğu, potansiyel olarak obeziteye bağlı metabolik ve kardiovasküler hastalıkların gelişimine zemin hazırladıkları gösterilmiştir. Bu durumda adipoz doku karşısında koruyucu özelliği olan ve proinflatuvar etkinliğine karşı dengeleyici özelliği olan bir doku veya dokuların varlığı araştırılmaya başlanmıştır.

Kısa periyotlar halinde de olsa fiziksel inaktivite durumunda insülin sensivitesinde azalma, postprandial kan şekerinde yükselme, kas kitlesinde azalma ve visseral yağ dokusunda artış olduğu bilinmektedir [129, 130]. Bunu bir sonucu olarak fiziksel inaktivite durumunda kronik hastalık progresyonunda ve prematur ölümlerde artış görülmektedir. [131] Fiziksel inaktivite ile tip 2 diyabet, kardiovasküler hastalık, kolon kanseri, postmenapozal meme kanseri ve osteoporoz risklerinde artış olmaktadır [132-136]. Sonuçta kas dokusundan egzersiz yapılması ile adipoz dokunun proinflatuvar etkinliğine karşı bir takım koruyucu etkinliği olan proteinlerin salgılandığı görüşü oluşmuştur (Şekil 3).



Şekil 3. Miyosit – Adiposit bağlantısı [137]

Kas hücrelerinin bazı hormonal faktörleri üretip salgılayabileceği fikri yağ dokusunun bir endokrin organ olarak görülmesinden önceki yıllara dayanır. Yarım asır önce araştırmacılar, kontraksiyonlar nedeniyle oluşan artmış glukoz ihtiyacına yanıt olarak kas hücrelerinden salınan hormonal bir faktör tanımlamışlardır [138]. İlk başta bilgilerin yetersiz olduğu dönemde bu faktör 'egzersiz faktörü' veya 'çalışma faktörü' olarak adlandırılmıştır. Daha sonrasında yapılan çalışmalar sonucu bu faktörün tek olmadığı kas hücrelerinden çok sayıda hormonal etkisi olan faktörün salındığı gösterilmiştir. [139] Bu şekilde kontrakte olan

iskelet kasının yağ dokusu, karaciğer, kardiovasküler sistem ve beyin gibi diğer organlar ile iletişime geçebildiği düşünülmüştür.

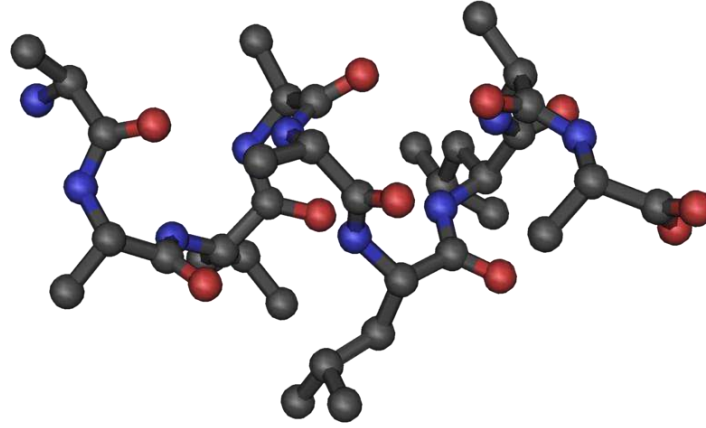
İskelet kası, normal kilolu kişilerin vücut ağırlığının % 40 oluşturan en büyük organıdır. Son dekatta iskelet kasının yüksek sekreter kapasitesinin olduğu tanımlanmıştır [140]. 2003 yılında endokrin etkisi olan bu sitokin ve peptidlerin “miyokin” olarak sınıflandırılması önerilmiştir [139]. Tanımlanan bu myokinler arasında myostatin, IL6, IL7, BDNF, IL8, IL15, LIF, IGF 1, FGF 2, FSTL 1 ve irisin... sayılabilir [141].

2.9. İrisin

Memelilerde egzersizin çeşitli organ sistemleri üzerine faydalı etkileri olduğu bilinmekteydi [142]. İskelet kası son yıllarda sadece metabolik açıdan önemli hormonları içermesi ile değil, aynı zamanda başka organ ve dokularla bağlantı kuran, metabolizmada değişikliğe yol açan, egzersiz sonrası dolaşıma salınan, myokin olarak bilinen, salgıladığı hormonlar ile de bir endokrin olarak kabul edilmiştir [143].

PPAR-gama co-aktivatör 1 alfa (PGC-1 alfa), iskelet kasından salınan ve egzersiz ile miktarı artan, beslenme ve fizyolojik işaretlere gen yanıtını düzenleyen bir transkripsiyonel koaktivatördür [13]. PGC-1 alfa, PPAR-gama (Proliferator Peroxisom-Activated Receptor gama)’nın koaktivatörü olarak tanımlanmıştır. PPAR-gama, iskelet kası ve kahverengi yağ dokusunda UCP-1 artışını sağlayarak termogeneze rol oynar. Özellikle kronik egzersizde kas dokusunda PGC-1 alfa ekspresyon artışı eşlik eder, oysaki tip 2 diyabetes mellitus ve sedanter yaşam tarzında ekspresyon azalmıştır [14]. Farelerde PGC-1 alfanın kas ekspresyonu artışı kilo almaya, sistemik hastalıklardaki kronik inflamasyona, oksidatif strese, kas kaybına ve kemik kaybına karşı korur. Dahası artmış PGC-1 alfa ekspresyonu insülin duyarlılığı ve insülin sinyalizasyonu gibi parametreleri düzeltir [15]. Ancak halen bir transkripsiyon koaktivatörünün nasıl bu kadar sistemik etki yaptığı ve kas spesifik ekspresyonu tüm vücudu etkileyebildiği tam olarak anlaşılamamıştır.

İrisin, myositlerden salgılanan, metabolizmada egzersizin faydalı etkilerini düzenleyen yeni bir hormondur [144]. İrisin, PGC-1 alfa aktivasyonu ile kas dokusundan salınan ve kas ile yağ doku arasında mesajcı rolü olan bir moleküldür. Egzersizin, bir transkripsiyon kofaktörü olan PGC-1 alfa aracılığı ile enerji metabolizmasını ve ilgili çok sayıdaki biyolojik süreci düzenlediği belirlenmiştir [16]. Egzersiz sonucu kas hücresinde PGC-1 alfa ekspresyonun artması durumunda Fndc5 geninin aktive olduğu ve oluşan FNDC5 (fibronectin type III domain containing 5) proteininin kas hücresinden bir hormon olarak kana salındığı gösterilmiştir. Beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşmesine yol açan ve enerji metabolizmasında etkili olan bu protein ‘irisin’ olarak adlandırılmıştır [17] (Şekil 4). İrisin protein yapısında bir molekül olup 112 aminoasitten oluşmaktadır.



Şekil 4. İrisin proteinin yapısı

Tip 1 hücre membran proteini olan FNDC5 egzersiz ile birlikte iskelet kası hücresinden irisin üretimi için bölünür ve dolaşıma salınır. İrisin beyaz ve kahverengi yağ dokusuna dolaşım yoluyla ulaşır. Beyaz yağ dokusu irisin bağlanması öncesinde kendisinde bulunan leptinin etkisi ile enerji depolar ve bu durum obeziteye yol açar. İrisin beyaz dokusu hücresi yüzeyinde tanımlanmamış bir reseptöre bağlanması ile Proliferator Peroxisom-Activated Receptor alfa (PPAR-alfa) salgılanması stimüle olur. PPAR-alfa UCP-1 üretiminde ara basamaktır ve UCP-1 üretimini artırır. UCP-1 artışı beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesine yol açar ve mitokondri miktarı ve oksijen tüketimi artar. Özet olarak irisinin beyaz yağ dokusu hücresine bağlanmasıyla başlayan süreç enerji harcanmasının artımına yol açar ve kilo kaybı, düzelmiş glukoz homestazisi ve düzelmiş insülin duyarlılığı ile sonuçlanır[18].

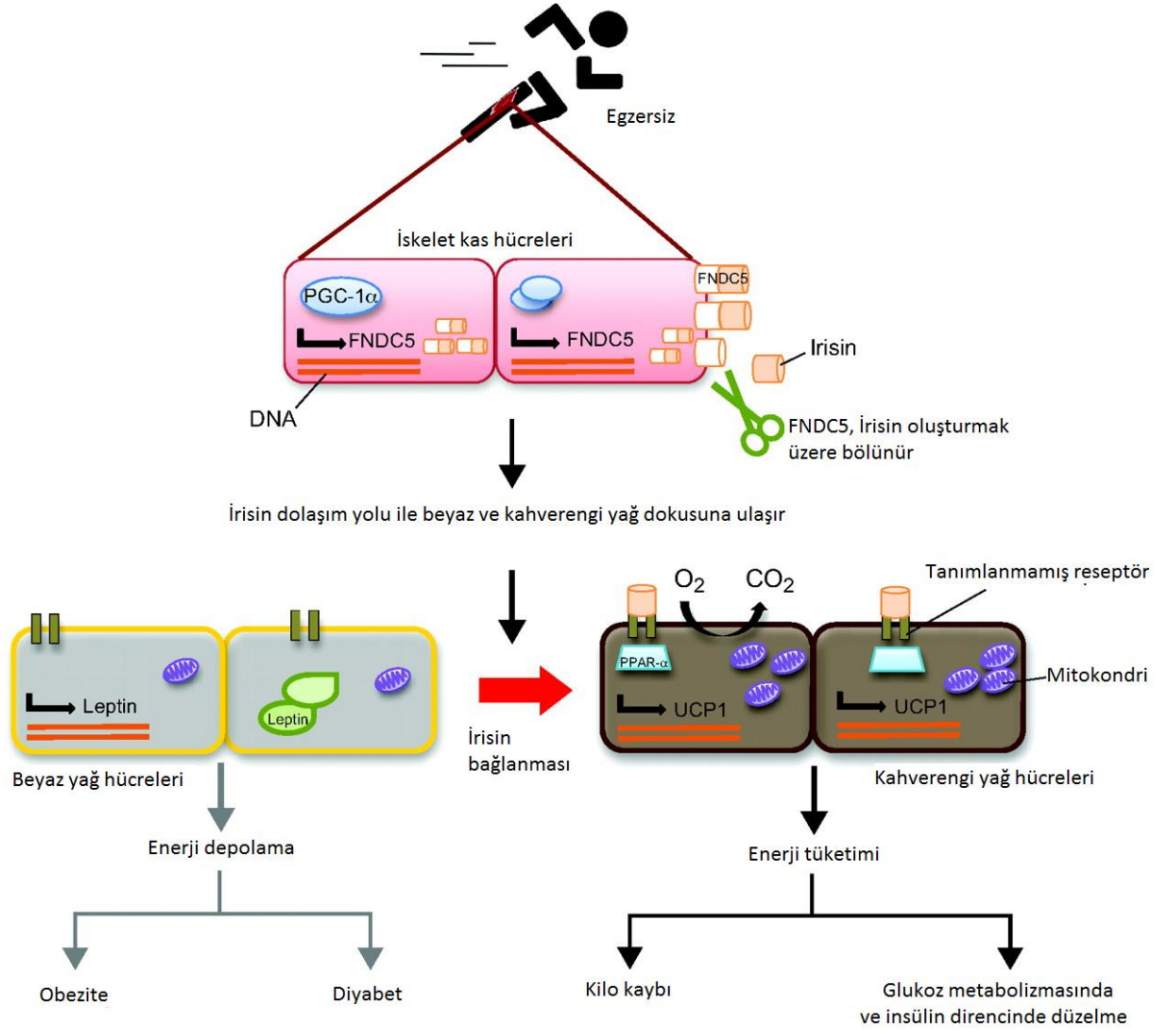
Başta kahverengi yağ dokusunda olmak üzere çok sayıdaki hücre grubunda mitokondrial biyogenez ve oksidatif metabolizmayı düzenleyen UCP-1, PPAR-gama koaktivatörü olan PGC-1 alfa uyarısı ile salınmaktadır. Kas dokusu ile yağ dokusu arasında iletişim PGC-1 alfa uyarısı ile kana salınan FNDC5 (irisin) sayesinde olmakta ve özellikle yağ dokudaki UCP-1 düzeylerinin artması ile mitokondrial biyogenez ve oksidatif metabolizma düzenlenmektedir. (Şekil 7) UCP-1 artışı beyaz yağ hücrelerinin kahverengi yağ hücresi gibi davranmasına neden olmaktadır [145]. Kahverengi yağ dokusu termogenez için enerji sağlayan dokudur. Bu nedenle kahverengi yağ dokusunda mitokondrial yağ asit beta oksidasyon enzim seviyeleri çok yüksektir [146]. Vücutta kahverengi yağ doku miktarının artışı kilo kontrolünü ve enerji dengesinin korunmasını sağlamaktadır. Ayrıca beyaz yağ hücrelerinin proinflatuvar özellikteki adipokin salınımının da azalmasını ve bu yol ile obeziteye bağlı gelişen kronik inflamasyonun baskılanmasını sağlamaktadır.

Diyabet ve kardiovasküler hastalıkların patofizyolojisinde oldukça önemli rol oynayan insülin direnci ve kronik inflamasyonun kontrol altına alınabilmesinde PPAR-gama koaktivatörü olan PGC-1 alfanın oldukça kritik bir önemi vardır.

Huh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada farelerde yağ dokusunda PGC-1 alfa eksikliği olmasının insülin rezistansına yol açtığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada irisin düzeyi biceps

kas çapı, vücut kitle indeksi, glukoz, ghrelin ve insülin benzeri büyüme faktörü – 1 (IGF-1) ile pozitif korele bulunmuşken karşıt olarak yaş, insülin, kolesterol, adiponektin düzeyi ile muhtemelen irisinin metabolik regülasyonundaki kompensatuar rolüne bağlı olarak negatif korele bulunmuştur [147].

Choi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yeni tanı almış diyabetik hastalarda irisin düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir [148]. Gelecekte obezite ve obeziteye bağlı metabolik hastalıklarda irisin terapötik etkinlikte kullanılabilineceği öngörülmektedir.



Şekil 5. Egzersiz ile indüklenen PGC-1 ve irisinin yağ dokusu üzerine olan etkileri [18]

2.10.İnsülin Direnci: Tanımı ve klinik yansımaları

İnsülin hepatosit, miyosit ve adiposit gibi hücrelerde çoğunlukla anabolik etkisi olan peptid yapıda hormondur. Bu hormon hücre büyümesi ve differansiasyonunu stimüle etmektedir. Lipogenezi, glikojen ve protein sentezini uyarak substratların yağ, kas ve karaciğer dokusunda depolanmasını sağlar. Lipoliz, glikojenoliz ve protein yıkımını inhibe eder. Karaciğerde glukoneogenezi inhibe eder. İnsülin tüm metabolizmanın merkezinde yer alır ve glukoz homeostazında büyük rol oynamaktadır [149].

İnsülin reseptörü intrinsik tirozin kinaz aktivitesi olan growth faktör reseptör ailesindendir. İnsülin reseptörü iki alfa subünittin bir beta subünit ile bağlanmasından oluşur. Beta subünitin tirozin kinaz enzim aktivitesi vardır. İnsülin direnci, insüline bozulmuş periferel doku yanıtını gösterir. İskelet kası ve/veya yağ dokusunda insülin aracılı glukoz alımında azalma ve hepatik glukoz çıkışının inhibisyonunda defekt ile karakterizedir. İskelet kası tüm vücudun insülin ile stimüle glukoz alımının %85'inden sorumlu olduğundan glukoz metabolizmasında oldukça önemli role sahiptir [150-152]. İskelet kasında, glukoz alımının insülinin transmembran reseptörü üzerine bağlanması sonucu glukoz taşıyıcı molekül glukoz transporter tip 4 (GLUT4)'ün translokasyonu ile başlar[149]. GLUT4'ün intrasellüler veziküllerden salınımı ve sonrasında plazma membranına taşınması glukoz alımında hız kısıtlayıcı basamaktır ve iskelet kasındaki insülin direncinin patogenetik mekanizmasını kapsamaktadır [149]. İnsülin aynı zamanda lipid kinaz enzimini de aktive ederek fosfatidilinositol 3 (PI3) kinaz üzerinden bir takım sinyaller yardımı ile glukoz transporter görevi olan GLUT 4 membran proteinini içeren veziküllerin hücre yüzeyine gelmesini ve bu şekilde glukoz uptakenin artırmasını sağlar [153].

İnsülinin direkt postreseptör etkileri insülin reseptör substrat molekülleri (IRS), fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3K) ve protein kinaz B ve Akt (PKB/Akt) gibi bazı proteinlerin ardışık olarak fosforilasyonu aracılığıyla hücre içi sinyal yolları ile sağlanmaktadır[149]. IRS tip 1 ve tip 2 iskelet kasındaki major formlardır. PI3K gibi spesifik proteinler için yerleşim yeri olarak görev görür ve postreseptör insülin sinyalinde anahtar rol oynar[149, 152]. İnsan iskelet kasındaki farklı PI3K izoformları ayrı insülinle indüklenmiş etkilere neden olabilir. IRS-1'in miktarında azalma ya da fosforilasyonunda bozulma ve azalmış ya da bozulmuş PI3K aktivitesinin insülin direnci mekanizması olduğu varsayılmaktadır [149, 154]. PKB, Akt ve protein kinaz C (PKC) ailesinin üyelerinin de insülin direnci gelişimi ile ilişkilidir[149]. Ek olarak, peroksizom proliferatör-active reseptörler (PPAR), kronik inflamasyon ve endoplazmik retikulum stresinin insülin direnci gelişiminde rolü vardır [155, 156].

İnsülin direnci, kabaca, normal insülin konsantrasyonlarında subnormal biyolojik yanıt alınması olarak tanımlanabilir. Bu tanımlama insülinin vücuttaki birçok dokudaki aktivitesini kapsamaktadır. Ancak klinik pratikte kastedilen subnormal glukoz yanıtına neden olan insülin konsantrasyonudur [157]. İnsülin direnci, insülin sensitif dokularda insüline bağımlı glukoz yıkımını azaltırken, hepatik glukoz çıkışının artmasına neden olmaktadır. Ayrıca lipoliz üzerinde inhibe edici etkisinin de ortadan kalkması nedeniyle yağ dokusundan lipoliz

ürünlerinin salınımında artış görülür. Sonuç olarak insülin direnci durumunda hiperglisemi ve hiperlipidemi görülmektedir. İnsülin yokluğunda veya etkisizliğinde protein kaybı, ketoasidoz ve kaçınılmaz olarak ölüm gelişir [149].

Hipertiroidizm ve İnsülin Direnci

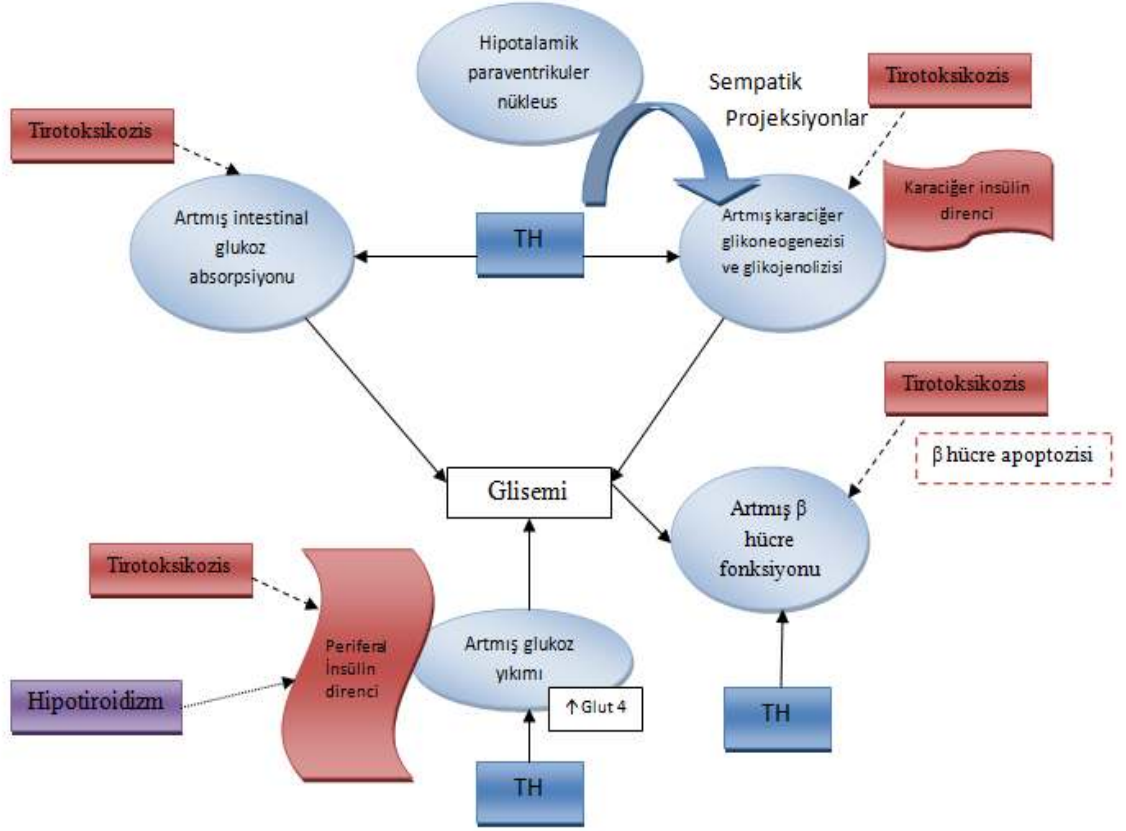
Tiroid hormonlarının glukoz homeostazisi üzerine geniş etkileri vardır. Tiroid hormonları değişik organlardaki insülin agonist ve antagonist olayları çalıştırır. Bu durum normal glukoz metabolizması için gereklidir. Tiroid hormonlarının eksik yada fazlalığı karbonhidrat metabolizmasında değişime yol açarak bu dengeyi bozabilir[158]. Tirotoksik diyabet hastalarının ilk incelemesinden sonraki geçen zamanda, tiroid hormonları tarafından glukoz düzenlemesine ilişkin yeni yollar ortaya çıkmıştır. Yeni yollar; hipotalamustan sempatik yolak ile tiroid hormonları tarafından hepatik glukoz üretiminin uyarılması[159] ve intraselüler T3 seviyelerinden etkilenecek insülin direnci gelişimine katkıda bulunan metabolik ve mitokondriyal genlerin transkripsiyonel regülatörlerinin keşfini kapsar [160].

Tirotoksik durumlarda sıklıkla bozulmuş glukoz toleransı görülür. Bu durum gastrointestinal sistemden artmış glukoz emilimine bağlı artmış glukoz devir hızının, absorpsiyon sonrası hipergliseminin, artmış açlık ve/veya tokluk insülin ve proinsülin düzeyi ile birlikte hepatik glukoz çıkımının artışının, artmış serbest yağ asidi konsantrasyonunun ve artmış periferik glukoz taşınması ve yıkımının sonucudur[158]. Tirotoksik diyabetik hastalar ketoze daha yatkındır [161]. Ketozis tirotoksik hastalarda insülin direncinin sonucu olarak gelişmesine rağmen tiroid hormonlarının fazlalığı serbest yağ asidi ve lipolizi arttırdığından ketogenezise katkıda bulunabilir [162].

Tirotoksikozun bazal durumda karaciğerde endojen glukoz üretimini artırdığı ve karaciğerde insülin duyarlılığını azalttığı bildirilmiştir [163]. Bu durum artmış glukoneogenez ve glikojenoliz sıklığını içeren farklı mekanizmalar ile açıklanmıştır. Özet olarak tiroid hormonlarının karaciğerdeki insülin antagonistik etkisini açıklamada; karaciğerden glukoz çıkımında artış, tiroid reseptör aracılı karaciğer gen transkripsiyonu[164], hipotalamus kaynaklı karaciğerde artmış sempatik aktivite[165], glukoz eflüksüne izin veren glukoz transporter tip 2 (GLUT2)'nin karaciğer plazma membranında artması[166], bununla birlikte plazmada serbest yağ asitlerinin artması[167] sayılabilir.

Hipotiroidi ve hipertiroidi de iskelet kası ve yağ dokusunda glukoz alımı insüline dirençlidir[168-170]. Peppa ve arkadaşları tarafından yapılan bir derlemede değişmiş kan akımı, bozulmuş GLUT4 translokasyonu, azalmış glikojen sentezi ve azalmış kas oksidatif kapasitesi gibi nedenlerin tümü distiroidizmde insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur [152]. Hipertiroidizmde periferik insülin direncini açıklamada yağ dokusundan salgılanan interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi biyoaktif mediatörler (adipokinler) alternatif yol olabilir. Bu adipokinlerin proinflamatuvar ve insülin direnci etkilerini kullandıkları hipertiroid kadınları düzeylerinin artışı ile gösterilmiştir [171].

Tiroid hormonlarının glukoz metabolizması üzerine etkileri tablo 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Tiroid hormonlarının glukoz metabolizmasına etkileri; ötiroidide (kesintisiz çizgi), hipertroidide (kesikli çizgi), hipotiroidide (ince kesikli çizgi), TH: tiroid hormonu[158]

2.10.1.İnsülin direncinin kantitatif olarak belirlenmesi

İnsülin direncinin tanımlanmasından sonra çeşitli yöntemler ile varlığı saptanmaya çalışılmıştır. İzole olarak insülin direnci ölçülememektedir. Çünkü bazal insülin direnci (sabah açlığında) ile stimüle insülin direnci birbirinin eş değeri değildir. İnsülin yanıt reseptör düzeyinde çok hızlı olmaktadır ancak zamanla reseptörlerde gelişen downregülasyon nedeniyle yanıt değişmektedir. Ayrıca eş zamanlı olarak glukoz konsantrasyonu da glukoz klirens hızını değiştirdiği için insülin direncini belirlemede zorluk oluşturmaktadır. Egzersiz sonrası kas dokusunda glukojen depolarının boşalması nedeniyle dolaşımdan glukoz klirensinde artış olmaktadır. Stress durumunda ise katekolamin deşarjı nedeniyle dolaşımdaki serbest yağ asitlerinde artış olmakta ve hepatik glukoz çıkışını arttırmasına neden olmaktadır. Bu gibi durumlarda insülin direncini doğru bir şekilde değerlendirmek mümkün olamamaktadır [172].

İnsülin direncinin belirlenmesinde ‘altın standart’ öglisemik klamp yöntemidir. Ancak zaman alması, pahalı olması nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır. Sadece küçük gruplar üzerinde yapılan fizyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır. Hiperglisemik klamp yöntemi ise hem insülin direncini hem de beta hücre rezervini gösterebilmektedir. Bu yöntemde pahalı ve

zaman alıcı olması yanında, suprafizyolojik düzeylerde glukoz infüzyonu yapılması nedeniyle gelişen renal glukozürinin etkisi ölçülememektedir [172]. İntravenöz glukoz tolerans testi, insülin tolerans testi / insülin supresyon testleri de klinik pratikte bir çok teknik zorluk nedeniyle kullanılmamaktadır.

Homeostasis assessment model (HOMA) insülin direncini ve beta hücre fonksiyonlarını açlık kan şeker değeri, insülin ve c peptid konsantrasyonları ile belirleyen matematiksel bir modeldir [173]. İnsülin direnci için cutoff değeri HOMA IR> 2,7 olarak belirlenmiştir [173, 174].

- $HOMA-IR = \text{serum açlık insülin } (\mu U/ml) \times \text{serum açlık glukoz } (mg/dL) / 405$

Quantitative insülin sensitivity check indeks (QUICKI) açlık kan şekeri ve insülin düzeyleri ile hesaplanır. İnsülin direnci için cut off değer <0,33 olarak belirlenmiştir [175].

- $QUICKI-IS: 1 / [(\log (\text{açlık insulin}) (\mu U/mL) + \log (\text{açlık glukoz}) (mg/dL))]$

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmanın tipi: Prospektif, olgu kontrollü, kesitsel

Araştırmanın yeri: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı

Araştırmanın başlama ve bitiş tarihi: Aralık 2012– Haziran 2013

Örneklem büyüklüğü: Aralık 2012– Haziran 2013 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran 32 subklinik hipertiroidi tanısı konulan ve 32 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın yapıldığı süre içerisinde klinik hipertiroidi tanısı alan hasta sayısı 3 olduğundan çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.1. Araştırma Grubu ve Verilerin Toplanması

- **Hastaların özellikleri:**
 - 18-65 yaş arası subklinik hipertiroidi tanısını yeni alan hastalar,
 - Benzer yaş aralığındaki sağlıklı hastalar
- **Çalışmaya alınma kriterleri:**
 - **Hasta grubu**
 - Araştırmaya katılmaya gönüllü olan,
 - 18-65 yaş aralığında kadın ve erkek,
 - Subklinik hipertiroidi ve ya klinik hipertiroidi tanısını yeni alan hastalar.
 - **Kontrol grubu**
 - Araştırmaya katılmaya gönüllü olan,
 - 18-65 yaş aralığında kadın ve erkek,
 - Tiroid fonksiyon testi normal olan ve antitiroid tedavi ya da tiroid hormon replasman tedavisi almayan hastalar.
- **Hastaların veya kontrol grubunun çalışmaya alınmama kriterleri:**
 - 18 yaşından küçük ve 65 yaşından büyük hastalar
 - Karaciğer ya da böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk olan hastalar
 - Tip 2 diyabetes mellitus tanısı olanlar
 - Kreatinin kinaz (CK) yüksekliği olan hastalar
 - Malignite tanısı olan hastalar
 - İntramusküler enjeksiyon yada travma öyküsü olan hastalar
 - Kas ve iskelet sistemi hastalığı olan hastalar
 - Gebe olduğu bilinen hastalar
 - Araştırma öncesinde ağır egzersiz öyküsü olan hastalar

- Anti – TNF, immunomodulatorler gibi immün sistem üzerine etkisi olan ilaçları kullanan hastalar
- Son 3 ay içerisinde kontrast madde maruziyeti olanlar
- Antitiroid ya da tiroid hormon replasman tedavisi alan hastalar
- **Veri toplama:** Araştırmaya dahil edilen tüm hastaların (subklinik/klinik hipertiroidili ve kontrol grubundaki hastaların) aşağıda belirtilen verileri hastanın dosyası, hastane bilgi sistemi ve tetkikleri sonucunda edinilecek bilgiler incelenerek toplandı.
 - **Bağımsız değişkenler:**
 - Hastaların demografik özellikleri (yaş, eğitim düzeyi, yerleşim yeri)
 - Hastaların ayrıntılı hastalık hikayesi
 - Özgeçmişi (Kullandığı ilaçlar, Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon, Dislipidemi)
 - Soygeçmişi
 - Alışkanlıklar: Sigara ve alkol kullanımı
 - Egzersiz durumu
 - Hastanın fizik incelemesi, kan basıncı ölçümü, nabız sayısı ve BMI

3.2. Laboratuvar Ölçümleri

Rutin olarak bakılmış olan (veya son 1 ay içinde başka bir nedenle bakılmış olan) sistemde kayıtlı açlık plazma glukozu, böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin), karaciğer fonksiyon testleri (GGT, ALT), lipid profili (LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol), tiroid fonksiyon (TSH, fT4, fT3) testlerinin verileri kullanılmıştır.

Alınan kan örneklerinden Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında hizmet satın alımı şeklinde serum irisin, insülin, C-peptid düzeyi bakıldı.

İnsülin düzeyi, Abbott İ 4000 cihazında Kemiluminesans İmmün Assay yöntemi ile ölçüldü. Referans aralığı: 0-17,2 µU/mL

C peptid düzeyi, Cobas 6000 cihazında C-Peptide ROCHE kiti ile Kemiluminesans İmmün Assay yöntemi ile ölçüldü. Referans aralığı: 1.1-4.4 ng/mL

Alınan kan örneklerinin bir kısmı İRİSİN analizi için -80 C derin dondurucuda saklandı. (Saklama işlemi öncesi kan örneklerine Aprotinin ilave edildi.)

Hasta alımı tamamlandıktan sonra İRİSİN ELISA kiti [Phonenix Pharmaceuticals, INC Burlingame CA USA (Human, Mouse, Rat)] kullanılarak ELISA yöntemi ile analiz yapıldı. Cat. No: EK-067-52. Sensitivite % 8-10 ng/ml ve ölçüm aralığı: 0,66-1024 ng/mL idi.

Bireylerin insülin duyarlılığı QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index)'e, insülin direnci HOMA-IR (Homeostasis model assessment) aşağıda belirtilen formüller kullanılarak hesaplandı.

$$\text{QUICKI-IS: } 1 / [(\log (\text{açlık insülin}) (\mu\text{U/mL}) + \log (\text{açlık glukoz}) (\text{mg/dL}))]$$

$$\text{HOMA-IR} = \text{açlık insülin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{açlık glukoz } (\text{mg/dL}) / 405$$

İnsülin direnci için cutoff değeri HOMA IR> 2,7 olarak belirlenmiştir [173, 174].

Quantitative insulin sensitivity check indeks (QUICKI) için cutoff değer <0,33 olarak belirlenmiştir [175].

3.3.İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 18 programında yapıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi tüm sürekli değişkenlerin dağılımı normal dağılıma göstermekteydi. Tanımlayıcı istatistikler yüzde dağılımları, ortalama ve standart sapma değerleri verilerek sunuldu. Hipertiroidik grup ile kontrol grubunun cinsiyet açısından karşılaştırılmasında ki kare (χ^2) ile yapıldı. İki grup arasındaki diğer değişkenler Student T testi ile karşılaştırıldı. İrisin ile tiroid fonksiyonları arasındaki ilişki Pearson's korelasyonu ile karşılaştırıldı.

Sonuçların değerlendirilmesi: %95 Güven aralığında % 5 hata payı dikkate alınarak $p < 0.05$ değeri anlamlılık değeri olarak alınacaktır.

3.4.Araştırmanın Etik Yönü

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu onayı alındı. (Karar No:2012/43-03, Protokol No: 834-GOA, Tarih: 27.12.2012)

Tüm katılımcılardan yazılı onam formu alındı.

Araştırma üniversitemiz Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi. (Proje No: 2013.KB. SAG.020).

4.BULGULAR

Araştırmaya 32 subklinik hipertiroidili hasta ve 32 kontrol grubu olmak üzere toplam 64 kişi dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen hastaların ayrıntılı demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Subklinik hipertiroidili hastaları ile kontrol grubundaki hastaların demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Hipertiroidi	Kontrol	p
Cinsiyet			1
Kadın (n=30)	15	15	
Erkek (n=34)	17	17	
Yaş	42,88 ± 12,75	41,00 ± 10,78	0,528 [†]
Boy	167,41 ± 0,07	169,03 ± 0,07	0,381
Kilo	67,71 ± 11,41	72,03 ± 12,39	0,153
BMI	23,99 ± 3,51	25,18 ± 3,93	0,207
Sistolik kan basıncı	111,41 ± 11,44	119,22 ± 11,98	0,010*
Diyastolik kan basıncı	70,31 ± 7,17	72,97 ± 9,49	0,211
TSH	0,15 ± 0,14	1,47 ± 0,96	<0,001*
ft4	1,42 ± 0,41	1,14 ± 0,11	0,001*
ft3	4,65 ± 3,00	3,30 ± 0,39	0,044*
Glukoz	88,31 ± 10,79	89,97 ± 8,43	0,496
İnsülin	5,47 ± 3,12	6,60 ± 3,86	0,203
QUICKI-IS	0,38 ± 0,03	0,36 ± 0,02	0,065
HOMA-IR	1,22 ± 0,84	1,49 ± 0,99	0,253
C peptid	1,87 ± 0,49	2,07 ± 0,64	0,167
İrisin	92,42 ± 42,50	96,90 ± 44,26	0,681
Kreatinin	0,67 ± 0,11	0,74 ± 0,10	0,017*
AST	20,61 ± 8,89	18,31 ± 4,75	0,209
ALT	21,94 ± 18,59	20,16 ± 10,54	0,644
ALP	75,04 ± 31,21	74,10 ± 15,73	0,895
GGT	21,62 ± 18,33	23,47 ± 18,99	0,712
CK	72,92 ± 39,51	91,89 ± 55,27	0,221
Total kolesterol	178,62 ± 37,60	208,83 ± 39,67	0,003*
LDL	104,17 ± 34,78	134,94 ± 32,70	0,001*
HDL	48,23 ± 15,07	51,28 ± 13,00	0,396
Trigliserid	114,43 ± 74,67	113,06 ± 67,01	0,94

*p<0.05, Ortalama ± Standart sapma, †: χ^2 testi.

4.1.Subklinik Hipertiroidi Hastaları ile Kontrol Grubundaki Hastaların Demografik ve Laboratuar Verilerinin Karşılaştırılması

Araştırmaya dahil edilen kişilerin beklendiği gibi yaş ve cinsiyet dağılımları arasında fark saptanmadı ($p>0.005$). İki grup arasında boy, kilo ve BMI açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.005$). Serum TSH düzeyi (subklinik hipertiroidi: $0,15 \pm 0,14$, kontrol: $1,47 \pm 0,96$, $p<0.001$) subklinik hipetroidili hastalarda anlamlı bir şekilde daha düşük saptandı, serum FT4 (subklinik hipertiroidi: 1.42 ± 0.41 , kontrol: 1.14 ± 0.11 , $p=0.001$) ve FT3 (subklinik hipertiroidi: $4,65 \pm 3,00$, kontrol: $3,30 \pm 0,39$, $p=0.044$) düzeyi ise subklinik hipertiroidik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı. İki grup arasında açlık plazma glukozu, serum insülin ve C peptid düzeyi arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.005$). Ayrıca iki grup arasında insülin duyarlılığı göstergesi olan QUICKI-IS ve insülin direnci göstergesi olan HOMA-IR açısından istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0.005$). Serum irisin düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel bir fark yoktu (subklinik hipertiroidi: $92,42 \pm 42,50$, kontrol: $96,90 \pm 44,26$, $p=0.681$). Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyi kontrol grubundaki hastalarda anlamlı bir şekilde daha yüksek saptanmıştır. İki grup arasında serum trigliserid, HDL kolesterol ve kreatinin kinaz açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca iki gruptaki bireylerin böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri açısından da anlamlı bir fark yoktu.

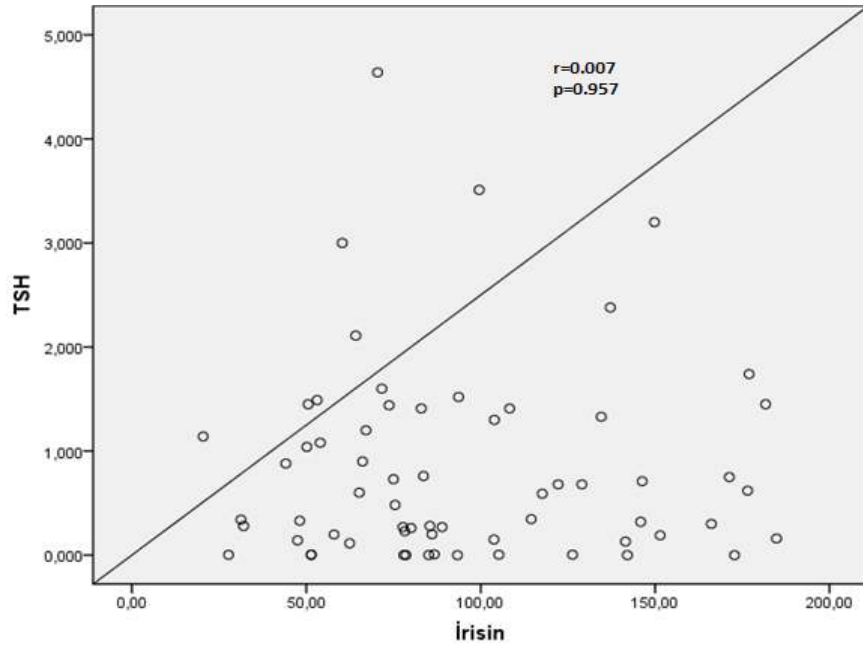
4.2.Korelasyon analizi

Tablo 3. Araştırmaya dahil edilen bireylerin serum irisin düzeyi, HOMA-IR ve QUICKI-IS ile diğer parametreler arasındaki ilişkinin Pearson's korelasyon analizi ile incelenmesi

		irisin	HOMA-IR	QUICKI-IS
Yaş	r	0.37		
	p	0.002**	AD	AD
BMI	r	0.26	0.61	-0.58
	p	0.038**	<0.001**	<0.001**
fT3	r			
	p	AD	AD	AD
fT4	r		-0.25	
	p	AD	0.039*	AD
TSH	r			
	p	AD	AD	AD
Kreatinin	r			
	p	AD	AD	AD
ALT	r			
	p	AD	AD	AD
Trigliserit	r		0.33	
	p	AD	0.007**	AD
HDL	r			
	p	AD	AD	AD
LDL	r			-0.27
	p	AD	AD	0.029*
CK	r		0.43	
	p	AD	0.003**	AD
TotalKolesterol	r			
	p	AD	AD	AD
Glukoz	r		0.52	-0.53
	p	AD	<0.001**	<0.001**
C peptid	r		0.75	-0.74
	p	AD	<0.001**	<0.001**
İnsülin	r		0.98	-0.85
	p	AD	<0.001**	<0.001**

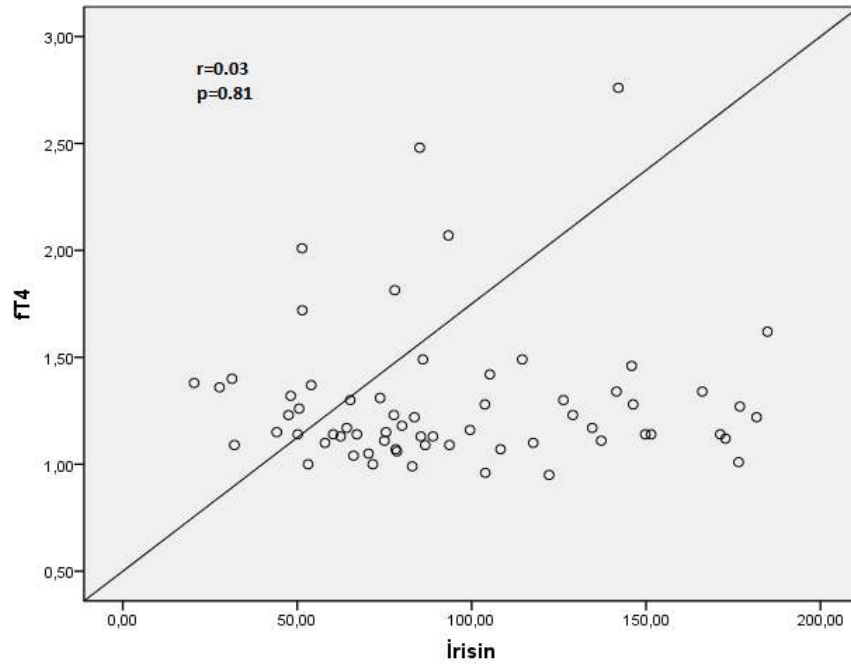
*p<0.05, AD=Anlamlı Değil

Serum irisin düzeyi ile TSH, fT3 ve fT4 arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Serum irisin düzeyi ile yaş (r:0.37, p=0.002) ve BMI (r:0.26, p=0.038) arasında anlamlı ve pozitif yönde bir ilişki vardı. HOMA-IR ve QUICKI-IS ile TSH düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. İrisin ile total kolesterol, LDL ve HDL arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.



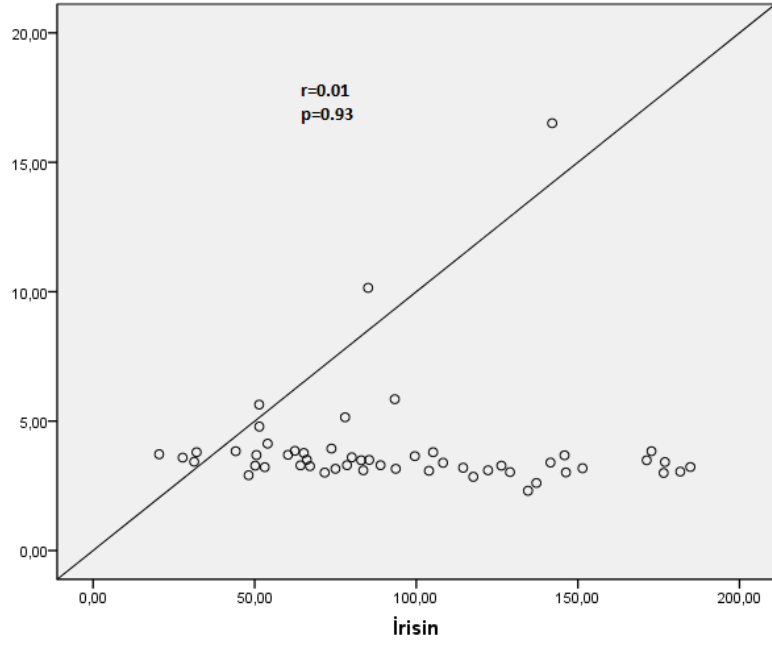
Şekil 7. Serum irisin düzeyi ile TSH düzeyi arasındaki korelasyon ilişkisi

Serum TSH ile irisin düzeyi arasında bir ilişki saptanmamıştır.



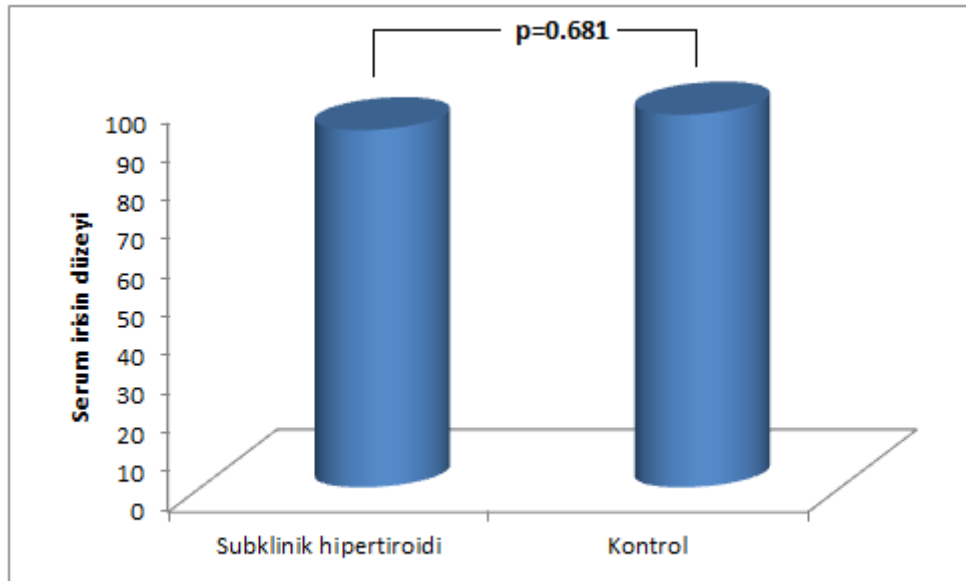
Şekil 8. Serum irisin düzeyi ile fT4 arasındaki ilişki

Serum irisin düzeyi ile fT4 arasında bir ilişki saptanmamıştır.



Şekil 9. Serum irisin düzeyi ile FT3 arasındaki ilişki.

Serum irisin düzeyi ile FT3 arasında bir ilişki saptanmamıştır.



Şekil 10. Subklinik hastalar ile kontrol grubundaki kişilerin serum irisin düzeylerinin karşılaştırılması.

Serum irisin düzeyleri bakımından subklinik hipertiroidili hastalar ile kontrol grubundaki hastalar arasında fark saptanmadı.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Metabolizmanın homeostazisi sürecinde iskelet kasından metabolik süreçte rol oynayan myokin adı verilen çeşitli peptidler ve sitokinler salınmaktadır. Myokinlerin otokrin, parakrin ve hormonal etkileri vardır. Son yıllarda enerji tüketiminde ve termogeneze önemli rolü olduğu anlaşılan ve bir myokin olan irisin keşfedilmiştir. İrisin kastan salınarak beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürmekte, enerji tüketiminde ve termogeneze önemli rol oynamaktadır [176, 177]. Tiroid hormonlarının enerji tüketimini artırıcı ve termogenetik etkisi iyi bilinmektedir. Bununla ilgili çeşitli mekanizmalar tanımlanmıştır. Araştırmamızda enerji tüketimi ve termogenezis üzerine etkileri olan iki ayrı hormonun birbirleri ile olan ilişkisini inceledik. Araştırmamızda subklinik hipertiroidili hastalar ile kontrol grubundaki bireyler arasında serum irisin düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu ve tiroid fonksiyon testleri ile serum irisin düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı.

İrisin bir membran proteini olan FNDC5 (Membrane protein fibronectine type III domain containing-5)'in N-terminal parçasının ayrılması ile oluşmaktadır. Boström ve arkadaşlarının farelerde yaptıkları bir çalışmada, irisinin farelerde beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürdüğü, glukoz metabolizması üzerine olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada irisinin kilo kaybına ve oksijen tüketiminde artışa neden olduğu görülmüştür [17]. Bizim araştırmamızda ise serum irisin düzeyi ile glukoz ve lipid metabolizması arasında bir ilişki saptanmadı.

Fiziksel aktivitenin kardiovasküler hastalıklara, metabolik sendroma ve diyabete karşı koruyucu etkisi bilinmektedir. Egzersizin bu olumlu etkisinin kas dokusundan salgılanan myokinler sayesinde olduğu düşünülmektedir. Farelerde ve insanlarda egzersiz ile irisin salınımının arttığı gösterilmiştir. İrisin enerji tüketimini arttırmakta, kilo kaybına neden olmakta ve insülin direncini azaltmaktadır [178, 179]. Yapılan bir çalışmada diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre serum irisin düzeyi daha düşük saptanmıştır [180, 181]. Choi ve arkadaşları serum irisin düzeyi ile A1C arasında negatif bir korelasyon saptamışlardır [182]. Serum irisin düzeyi ile BMI arasındaki ilişki net değildir. BMI ile serum irisin düzeyi arasında ilişki olmadığını, negatif bir korelasyon olduğunu veya pozitif bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar vardır [178, 182-184]. Bizim araştırmamızda ise BMI ile serum irisin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon saptadık. Çalışmalar arasındaki serum irisin düzeyi ile BMI arasındaki ilişkinin farklı çıkmasının nedenini araştırmaya dahil edilen grupların klinik özelliklerinin heterojen olması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca yaş ile serum irisin düzeyi arasında da pozitif bir korelasyon vardı. İrisin ile ilgili yapılmış bir çalışmada ise yaş ile irisin arasında bir ilişki saptanmamıştır [177].

Tiroid hormonu birçok mekanizma ile dokuların enerji tüketimini artırarak termogenezis ve enerji tüketimine neden olmaktadır. Tiroid hormonlarının termogenezis üzerine olan etkisi özellikle çeşitli düzeylerde sempatik sinir sistemi ile olan ilişkisi ile oluşmaktadır. Ayrıca birçok çalışmada tiroid hormonlarının yağ dokusunda metabolizma üzerine etkili bazı genleri düzenlediği gösterilmiştir [6, 7]. UCP-1 kahverengi adipoz dokudan eksprese edilen ve termogeneziste önemli etkileri olan anyon taşıyıcılarıdır. Mitokondri iç zarında ekspresse edilirler ve solunum zincirinde oksijen tüketimine neden olurlar [19]. UCP-

1 mitokondrial iç membranından protonun geçmesine neden olarak ATP üretimi olmaksızın ısı üretimine neden olmaktadır [20]. Tiroid ve irisin hormonları UCP-1 ekspresyonunu arttırmaktadır [17, 21].

Araştırmamızda enerji tüketimi ve termogenezis üzerine benzer yönde etkileri olan ve aynı zamanda benzer fizyolojik yollar ile etkileri gösterilmiş bu iki hormonun birbiriyle ilişkisini inceledik. Araştırmamızın sonucunda hipertiroidik hastalarda serum tiroid hormonları ile irisin hormonu arasında bir ilişki saptanmadı. Bu ilişkinin saptanmaması hastaların subklinik hipertiroidili olması nedeniyle olabileceği gibi, hasta sayısının yetersiz olmasından da kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Muhtemelen bu iki hormon enerji harcanımı ve termogenezis üzerine olan etkilerini birbirlerinden bağımsız olarak göstermektedirler. Bu konuda daha fazla sayıda hasta ile aşık hipertiroidili bir grupta yapılacak bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Nordyke RA, G.F.J., Harada AS, *Graves' disease. Influence of age on clinical findings.* Arch Intern Med, 1988(148): p. 626.
2. Trzepacz PT, K.I., Roberts M, et al., *Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms.* Am J Med, 1989(87): p. 558.
3. Hollowell JG, S.N., Flanders WD, et al. , *Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III).* J Clin Endocrinol Metab, 2002(87): p. 489.
4. Asvold BO, B.T., Nilsen TI, Vatten LJ, *Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study.* Arch Intern Med, 2007(167): p. 1428.
5. Brent, G.A., *Clinical practice. Graves' disease.* N Engl J Med, 2008. **358**(24): p. 2594-605.
6. Jiang, W., et al., *Expression of thyroid hormone receptor alpha in 3T3-L1 adipocytes; triiodothyronine increases the expression of lipogenic enzyme and triglyceride accumulation.* J Endocrinol, 2004. **182**(2): p. 295-302.
7. Viguerie, N., et al., *Regulation of human adipocyte gene expression by thyroid hormone.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(2): p. 630-4.
8. Guyton AC, H., J.E, *Tiroid Metabolik Hormonları*, in *Textbook of Medical Physiology (Tıbbi Fizyoloji)*, B.Ç.Y. Hayr  nisa   AVU  O  LU, Editor 2007, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul. p. 931-940.
9. İli  in, B., S  leymanlar,   nal., *İ   Hastalıkları*, in *Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları2012*, G  ne   Tıp Kitabevleri.: Ankara.
10. O'Brien T, K.K., Hodge D, et al, *The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII and E.* Clin Endocrinol (Oxf), 1997(46): p. 17.
11. Reasner, C., *Autoimmune thyroid disease and type 1 diabetes.* Diabetes Reviews, 1993(1): p. 343.
12. Hausman, D.B., et al., *The biology of white adipocyte proliferation.* Obes Rev, 2001. **2**(4): p. 239-54.
13. Finck, B.N.a.K., D. P., *PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease.* J. Clin. Invest, 2006(116): p. 615-622.
14. Handschin, C. and B.M. Spiegelman, *The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease.* Nature, 2008. **454**(7203): p. 463-9.
15. Wenz, T., Rossi, S. G., Rotundo, R. L., Spiegelman, B. M. and Moraes, C. T., *Increased muscle PGC-1alpha expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2009(106): p. 20405-20410.
16. Narkar, V.A., et al., *AMPK and PPARdelta agonists are exercise mimetics.* Cell, 2008. **134**(3): p. 405-15.
17. Bostrom, P., et al., *A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis.* Nature, 2012. **481**(7382): p. 463-8.
18. Castillo-Quan, J.I., *From white to brown fat through the PGC-1alpha-dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity.* Dis Model Mech, 2012. **5**(3): p. 293-5.
19. Liu, J., et al., *The role of uncoupling proteins in diabetes mellitus.* J Diabetes Res, 2013. **2013**: p. 585897.
20. Rousset, S., et al., *The biology of mitochondrial uncoupling proteins.* Diabetes, 2004. **53 Suppl 1**: p. S130-5.
21. Lee, J.Y., et al., *Triiodothyronine induces UCP-1 expression and mitochondrial biogenesis in human adipocytes.* Am J Physiol Cell Physiol, 2012. **302**(2): p. C463-72.
22. FE., W., *Anatomy of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis.* Clinical Management Of Thyroid Disease, Philadelphia; 2009. **In: Landek M, editor.:** p. 4.

23. Braun, E.M., et al., *The pyramidal lobe: clinical anatomy and its importance in thyroid surgery*. Surg Radiol Anat, 2007. **29**(1): p. 21-7.
24. Skandalakis JE, S.P., Skandalakis LJ, *Surgical Anatomy and Technique*. Anatomy of the thyroid gland 1995, New York: Springer-Verlag.
25. Moore KL, P., T.V.N. , *Development of the thyroid gland*, in *The developing human : clinically oriented embryology* 2008, Elsevier Saunders: Edinburgh.
26. JF., H., *Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and rekürrent and external laryngeal nerves*, in *Textbook of endocrine surgery*, D. editor: Clark OH, Q.Y, Editor 1997, W.B. Saunders: Philadelphia. p. p8-14.
27. Sanders LE, C., B. , *Embryology and developmental abnormalities.*, in *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands.*, R. In: Cady B, R.L., editor., Editor 1991, WB Saunders comp: Phidelphia:. p. p5-12.
28. Mario De Felice, R.D.L.T., *Clinical Management Of Thyroid Disease*, 2009. p. p 20-21.
29. De Felice, M. and R. Di Lauro, *Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms*. Endocr Rev, 2004. **25**(5): p. 722-46.
30. Fontaine, J., *Multistep migration of calcitonin cell precursors during ontogeny of the mouse pharynx*. Gen Comp Endocrinol, 1979. **37**(1): p. 81-92.
31. Le Douarin N, F.J., Le Lievre C., *New studies on the neural crest origin of the avian ultimobranchial glandular cells--interspecific combinations and cytochemical characterization of C cells based on the uptake of biogenic amine precursors*. Histochemistry., 1974 Mar. **38**.(4.): p. 297-305.
32. Michael HR, G., I.K., Pawlina, W., *Endocrine organs.*, in *Histology: A Text and Atlas*. 2002., Lippincott Williams & Wilkins;. p. 655-9.
33. Guyton AC, H., J.E. , *Thyroid Metabolic Hormones.*, in *Textbook of Medical Physiology*. 2006, Elsevier Saunders;. Philadelphia:. p. 931-940.
34. Altun, B., *Endokrinolojide Temel ve Klinik Bilgiler* 2011, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
35. Gardner GD, D.S., *Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji*. 8. Baskı ed, ed. ç.M. Arslan 2009, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 209-48.
36. Goldman L, A.D., *Cecil Medicine (Türkçe)* 23. Baskı ed, ed. S. Ünal 2011, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
37. Hennemann, G., et al., *Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability*. Endocr Rev, 2001. **22**(4): p. 451-76.
38. Ekins, R., *The free hormone hypothesis and measurement of free hormones*. Clin Chem, 1992. **38**(7): p. 1289-93.
39. Cnop, M., et al., *Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex*. Diabetologia, 2003. **46**(4): p. 459-69.
40. Bahn, R.S., et al., *Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists*. Endocr Pract, 2011. **17**(3): p. 456-520.
41. Davies, T., *New thinking on the immunology of Graves' disease*. Thyroid Today, 1992(15): p. 1.
42. WR, H., *Cutaneous manifestations of thyroid disease*. J Am Acad Dermatol, 1992(26): p. 885.
43. Bilezikian, J., Loeb, JN, *The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on alpha- and beta-adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness*. Endocrinol Rev, 1983(4): p. 378.
44. Klein I, O.K., *Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice*. J Clin Endocrinol Metab, 1994(78): p. 1026.
45. Iglesias P, A.M., Sánchez R, et al, *Ambulatory blood pressure monitoring in patients with hyperthyroidism before and after control of thyroid function*. Clin Endocrinol (Oxf), 2005(63): p. 66.
46. Sawin CT, G.A., Wolf PA, et al, *Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons*. N Engl J Med, 1994(331): p. 1249.
47. Mercé J, F.S., Oltra C, et al, *Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: a prospective Doppler echocardiographic study*. Am J Med, 2005(118): p. 126.

48. Kahaly G, H.J., Mohr-Kahaly S, Treese N, *Impaired cardiopulmonary exercise capacity in patients with hyperthyroidism*. Chest, 1996(109): p. 57.
49. DS, R., *Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone*. Thyroid, 1994(4): p. 319.
50. Duyff RF, V.d.B.J., Laman DM, et al, *Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000(68): p. 750.
51. Olson BR, K.I., Benner R, et al, *Hyperthyroid myopathy and the response to treatment*. Thyroid, 1991(1): p. 137.
52. Horak HA, P.R., *Endocrine myopathies*. Neurol Clin, 2000(18): p. 203.
53. Erkintalo M, B.D., Mattéi JP, et al, *Reduced metabolic efficiency of skeletal muscle energetics in hyperthyroid patients evidenced quantitatively by in vivo phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy*. Metabolism, 1998(47): p. 769.
54. Sinclair C, G.J., Hennessey JV, Kandula M, *Muscle carnitine in hypo- and hyperthyroidism*. Muscle Nerve, 2005(32): p. 357.
55. Lleó A, S.J., Serrano C, et al, *Acute bulbar weakness: thyrotoxicosis or myasthenia gravis?* Ann Neurol, 1999(46): p. 434.
56. Spencer, C.A., et al., *Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement*. J Clin Endocrinol Metab, 1990. **70**(2): p. 453-60.
57. Kasper DL, B.E., Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, in *Disorders of the Thyroid Gland*, B.E. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Editor 2005, Mc Graw Hill Medical. p. 2104-2127.
58. Laurberg, P., et al., *Sources of circulating 3,5,3'-triiodothyronine in hyperthyroidism estimated after blocking of type 1 and type 2 iodothyronine deiodinases*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(6): p. 2149-56.
59. Figge, J., et al., *The clinical evaluation of patients with subclinical hyperthyroidism and free triiodothyronine (free T3) toxicosis*. Am J Med, 1994. **96**(3): p. 229-34.
60. Chen, J.J. and P.W. Ladenson, *Discordant hypothyroxinemia and hypertriiodothyroninemia in treated patients with hyperthyroid Graves' disease*. J Clin Endocrinol Metab, 1986. **63**(1): p. 102-6.
61. Caplan, R.H., A.S. Pagliara, and G. Wickus, *Thyroxine toxicosis. A common variant of hyperthyroidism*. JAMA, 1980. **244**(17): p. 1934-8.
62. Amino, N., et al., *Serum ratio of triiodothyronine to thyroxine, and thyroxine-binding globulin and calcitonin concentrations in Graves' disease and destruction-induced thyrotoxicosis*. J Clin Endocrinol Metab, 1981. **53**(1): p. 113-6.
63. Chiovato L, B.P., Santini F, et al., *Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis*. J Clin Endocrinol Metab 1993. **77**: p. 1700.
64. McLachlan SM, F.-R.U., Young ET, et al. , *IgG subclass distribution of thyroid autoantibodies: a fingerprint of an individual's response to thyroglobulin and thyroid microsomal antigen*. Clin Endocrinol (Oxf). 1987. **26**: p. 335.
65. TiroidÇalışmaGrubu., *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu*. Vol. 1. Baskı. 2012, Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.
66. Massart, C., J. Gibassier, and M. d'Herbomez, *Clinical value of M22-based assays for TSH-receptor antibody (TRAb) in the follow-up of antithyroid drug treated Graves' disease: comparison with the second generation human TRAb assay*. Clin Chim Acta, 2009. **407**(1-2): p. 62-6.
67. Lytton, S.D. and G.J. Kahaly, *Bioassays for TSH-receptor autoantibodies: an update*. Autoimmun Rev, 2010. **10**(2): p. 116-22.
68. Shimojo, N., et al., *Induction of Graves-like disease in mice by immunization with fibroblasts transfected with the thyrotropin receptor and a class II molecule*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. **93**(20): p. 11074-9.
69. Kita, M., et al., *Regulation and transfer of a murine model of thyrotropin receptor antibody mediated Graves' disease*. Endocrinology, 1999. **140**(3): p. 1392-8.

70. Nagayama, Y., et al., *A novel murine model of Graves' hyperthyroidism with intramuscular injection of adenovirus expressing the thyrotropin receptor*. J Immunol, 2002. **168**(6): p. 2789-94.
71. Weetman AP, Y.M., Ealey PA, Black CM, Reimer CB, Williams RC Jr, Shine B, Marshall NJ., *Thyroid-stimulating antibody activity between different immunoglobulin G subclasses*. J Clin Invest. , 1990. **86**(3.): p. 723.
72. Saito, T., et al., *Increased expression of the Na⁺/I⁻ symporter in cultured human thyroid cells exposed to thyrotropin and in Graves' thyroid tissue*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(10): p. 3331-6.
73. GA., B., *Clinical practice. Graves' disease*. N Engl J Med, 2008(358): p. 2594.
74. Kabalak, T., *Tiroid El Kitabı.*, in *Tiroid ve Otoimmünite*. 2009, Güven Bilimsel Yayınları: İzmir. p. 353-360.
75. Boelaert, K., et al., *Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(6): p. 2715-26.
76. Bahn, R.S., *Graves' ophthalmopathy*. N Engl J Med, 2010. **362**(8): p. 726-38.
77. Burch, H.B. and L. Wartofsky, *Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management*. Endocr Rev, 1993. **14**(6): p. 747-93.
78. Bahn, R.S., et al., *Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(3): p. 998-1002.
79. Bell, A., et al., *Functional TSH receptor in human abdominal preadipocytes and orbital fibroblasts*. Am J Physiol Cell Physiol, 2000. **279**(2): p. C335-40.
80. Fatourechi, V., M. Pajouhi, and A.F. Fransway, *Dermopathy of Graves disease (pretibial myxedema). Review of 150 cases*. Medicine (Baltimore), 1994. **73**(1): p. 1-7.
81. Bull, R.H., P.R. Coburn, and P.S. Mortimer, *Pretibial myxoedema: a manifestation of lymphoedema?* Lancet, 1993. **341**(8842): p. 403-4.
82. Hedinger, C., E.D. Williams, and L.H. Sobin, *The WHO histological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition*. Cancer, 1989. **63**(5): p. 908-11.
83. Berghout, A., et al., *Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter*. Am J Med, 1990. **89**(5): p. 602-8.
84. Aghini-Lombardi, F., et al., *The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(2): p. 561-6.
85. Belfiore, A., et al., *Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity*. Am J Med, 1992. **93**(4): p. 363-9.
86. Knudsen, N., et al., *Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency*. Eur J Endocrinol, 2000. **142**(3): p. 224-30.
87. Vassart, G. and J.E. Dumont, *The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth*. Endocr Rev, 1992. **13**(3): p. 596-611.
88. Dumont, J.E., et al., *Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors*. Physiol Rev, 1992. **72**(3): p. 667-97.
89. Paschke, R. and M. Ludgate, *The thyrotropin receptor in thyroid diseases*. N Engl J Med, 1997. **337**(23): p. 1675-81.
90. Ledent, C., et al., *Transgenic models for proliferative and hyperfunctional thyroid diseases*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1996. **104 Suppl 3**: p. 43-6.
91. Delange, F., *The disorders induced by iodine deficiency*. Thyroid, 1994. **4**(1): p. 107-28.
92. Delange, F., et al., *Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century?* Thyroid, 2001. **11**(5): p. 437-47.
93. Laurberg, P., et al., *High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland*. J Intern Med, 1991. **229**(5): p. 415-20.
94. Hamburger, J.I., *Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules*. J Clin Endocrinol Metab, 1980. **50**(6): p. 1089-93.

95. Baltisberger, B.L., C.E. Minder, and H. Burgi, *Decrease of incidence of toxic nodular goitre in a region of Switzerland after full correction of mild iodine deficiency*. Eur J Endocrinol, 1995. **132**(5): p. 546-9.
96. Roti, E. and E.D. Uberti, *Iodine excess and hyperthyroidism*. Thyroid, 2001. **11**(5): p. 493-500.
97. Conn, J.J., et al., *A prospective study of the effect of nonionic contrast media on thyroid function*. Thyroid, 1996. **6**(2): p. 107-10.
98. Martin, F.I., et al., *Iodine-induced hyperthyroidism due to nonionic contrast radiography in the elderly*. Am J Med, 1993. **95**(1): p. 78-82.
99. Slatosky, J., B. Shipton, and H. Wahba, *Thyroiditis: differential diagnosis and management*. Am Fam Physician, 2000. **61**(4): p. 1047-52, 1054.
100. Lazarus, J.H., *Thyroid disease in pregnancy and childhood*. Minerva Endocrinol, 2005. **30**(2): p. 71-87.
101. Stagnaro-Green, A., *Postpartum thyroiditis*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2004. **18**(2): p. 303-16.
102. Kennedy, R.L., H. Griffiths, and T.A. Gray, *Amiodarone and the thyroid*. Clin Chem, 1989. **35**(9): p. 1882-7.
103. Latini, R., G. Tognoni, and R.E. Kates, *Clinical pharmacokinetics of amiodarone*. Clin Pharmacokinet, 1984. **9**(2): p. 136-56.
104. Rao, R.H., V.R. McCready, and G.S. Spathis, *Iodine kinetic studies during amiodarone treatment*. J Clin Endocrinol Metab, 1986. **62**(3): p. 563-8.
105. Fradkin, J.E. and J. Wolff, *Iodide-induced thyrotoxicosis*. Medicine (Baltimore), 1983. **62**(1): p. 1-20.
106. Lambert, M., et al., *Amiodarone-induced thyrotoxicosis suggestive of thyroid damage*. J Endocrinol Invest, 1990. **13**(6): p. 527-30.
107. Martino, E., et al., *The effects of amiodarone on the thyroid*. Endocr Rev, 2001. **22**(2): p. 240-54.
108. Bartalena, L., et al., *Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **78**(2): p. 423-7.
109. Brennan MD, E.D., Carney JA, Bahn RS. , *Nongoitrous (type I) amiodarone-associated thyrotoxicosis: evidence of follicular disruption in vitro and in vivo*. . Thyroid, 1995. **5**: p. 177.
110. Beck-Peccoz, P., et al., *Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009. **23**(5): p. 597-606.
111. Hershman, J.M., *Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2004. **18**(2): p. 249-65.
112. Brent, G.A., *The molecular basis of thyroid hormone action*. N Engl J Med, 1994. **331**(13): p. 847-53.
113. Sheehan, T.E., P.A. Kumar, and D.A. Hood, *Tissue-specific regulation of cytochrome c oxidase subunit expression by thyroid hormone*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004. **286**(6): p. E968-74.
114. Barbe P, L.D., Boulanger C, Chevillotte E, Viguerie N, Thalamas C, Oliva Trastoy M, Roques M, Vidal H, Langin D., *Triiodothyronine- mediated up-regulation of UCP2 and UCP3 mRNA expression in human skeletal muscle without coordinated induction of mitochondrial respiratory chain genes*. FASEB J., 2001. **15**: p. 13-15.
115. Guerra, C., et al., *Triiodothyronine induces the transcription of the uncoupling protein gene and stabilizes its mRNA in fetal rat brown adipocyte primary cultures*. J Biol Chem, 1996. **271**(4): p. 2076-81.
116. Rabelo R, R.C., Schifman A, Silva JE., *Interactions among receptors, thyroid hormone response elements, and ligands in the regulation of the rat uncoupling protein gene expression by thyroid hormone*. Endocrinology., 1996 Aug. **137**(8.): p. 3478-87.
117. Ribeiro, M.O., et al., *Thyroid hormone--sympathetic interaction and adaptive thermogenesis are thyroid hormone receptor isoform--specific*. J Clin Invest, 2001. **108**(1): p. 97-105.
118. de Jesus, L.A., et al., *The type 2 iodothyronine deiodinase is essential for adaptive thermogenesis in brown adipose tissue*. J Clin Invest, 2001. **108**(9): p. 1379-85.

119. Feldmann, H.M., et al., *UCP1 ablation induces obesity and abolishes diet-induced thermogenesis in mice exempt from thermal stress by living at thermoneutrality*. Cell Metab, 2009. **9**(2): p. 203-9.
120. Golozoubova V, H.E., Matthias A, Jacobsson A, Cannon B, Nedergaard J., *Only UCP1 can mediate adaptive nonshivering thermogenesis in the cold*. FASEB J., 2001. **15**: p. 2048-2050.
121. Nagase, I., et al., *Expression of uncoupling protein in skeletal muscle and white fat of obese mice treated with thermogenic beta 3-adrenergic agonist*. J Clin Invest, 1996. **97**(12): p. 2898-904.
122. Petrovic, N., et al., *Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes*. J Biol Chem, 2010. **285**(10): p. 7153-64.
123. Guerra C, K.R., Yamashita H, Walsh K, Kozak LP., *Emergence of brown adipocytes in white fat in mice is under genetic control. Effects on body weight and adiposity*. J Clin Invest., 1998. **102**: p. 412-420.
124. Almind, K., et al., *Ectopic brown adipose tissue in muscle provides a mechanism for differences in risk of metabolic syndrome in mice*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(7): p. 2366-71.
125. Cook, K.S., et al., *Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve*. Science, 1987. **237**(4813): p. 402-5.
126. Zhang, Y., et al., *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature, 1994. **372**(6505): p. 425-32.
127. Scherer, P.E., *Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ*. Diabetes, 2006. **55**(6): p. 1537-45.
128. Shetty, S., C.M. Kusminski, and P.E. Scherer, *Adiponectin in health and disease: evaluation of adiponectin-targeted drug development strategies*. Trends Pharmacol Sci, 2009. **30**(5): p. 234-9.
129. Olsen, R.H., et al., *Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men*. JAMA, 2008. **299**(11): p. 1261-3.
130. Krogh-Madsen, R., et al., *A 2-wk reduction of ambulatory activity attenuates peripheral insulin sensitivity*. J Appl Physiol, 2010. **108**(5): p. 1034-40.
131. Booth, F.W., et al., *Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy*. J Appl Physiol, 2002. **93**(1): p. 3-30.
132. Tuomilehto, J., et al., *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. N Engl J Med, 2001. **344**(18): p. 1343-50.
133. Nocon, M., et al., *Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2008. **15**(3): p. 239-46.
134. Wolin, K.Y., et al., *Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis*. Br J Cancer, 2009. **100**(4): p. 611-6.
135. Monninkhof, E.M., et al., *Physical activity and breast cancer: a systematic review*. Epidemiology, 2007. **18**(1): p. 137-57.
136. Borer, K.T., *Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women : interaction of mechanical, hormonal and dietary factors*. Sports Med, 2005. **35**(9): p. 779-830.
137. Kelly, D.P., *Medicine. Irisin, light my fire*. Science, 2012. **336**(6077): p. 42-3.
138. Goldstein, M.S., *Humoral nature of the hypoglycemic factor of muscular work*. Diabetes, 1961. **10**: p. 232-4.
139. Pedersen, B.K., et al., *Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate?* J Muscle Res Cell Motil, 2003. **24**(2-3): p. 113-9.
140. Pedersen, B.K. and M.A. Febbraio, *Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6*. Physiol Rev, 2008. **88**(4): p. 1379-406.
141. Pedersen, B.K. and M.A. Febbraio, *Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ*. Nat Rev Endocrinol, 2012. **8**(8): p. 457-65.
142. Dunstan, D., *Diabetes: exercise and T2DM-move muscles more often!* Nat Rev Endocrinol. **7**(4): p. 189-90.
143. Pedersen, B.K., *A muscular twist on the fate of fat*. N Engl J Med, 2012. **366**(16): p. 1544-5.

144. Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., Rasbach, K. A., Boström, E. A., Choi, J. H., Long, J. Z. et al., *A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis*. Nature 2012(481): p. 463-468.
145. Komatsu, M., et al., *Multiple roles of PPARalpha in brown adipose tissue under constitutive and cold conditions*. Genes Cells. **15**(2): p. 91-100.
146. Guardiola-Diaz, H.M., et al., *Rat peroxisome proliferator-activated receptors and brown adipose tissue function during cold acclimatization*. J Biol Chem, 1999. **274**(33): p. 23368-77.
147. Huh, J.Y., et al., *FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise*. Metabolism, 2012. **61**(12): p. 1725-38.
148. Choi, Y.K., et al., *Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract, 2013.
149. Saltiel, A.R. and C.R. Kahn, *Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism*. Nature, 2001. **414**(6865): p. 799-806.
150. DeFronzo, R.A., et al., *The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization*. Diabetes, 1981. **30**(12): p. 1000-7.
151. Carvalho, E., et al., *Adipose-specific overexpression of GLUT4 reverses insulin resistance and diabetes in mice lacking GLUT4 selectively in muscle*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005. **289**(4): p. E551-61.
152. Peppas, M., et al., *Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease*. J Biomed Biotechnol, 2010. **2010**: p. 527850.
153. Yamashita, H., J. Shao, and J.E. Friedman, *Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus*. Clin Obstet Gynecol, 2000. **43**(1): p. 87-98.
154. Pirola, L., A.M. Johnston, and E. Van Obberghen, *Modulation of insulin action*. Diabetologia, 2004. **47**(2): p. 170-84.
155. Sell, H., D. Dietze-Schroeder, and J. Eckel, *The adipocyte-myocyte axis in insulin resistance*. Trends Endocrinol Metab, 2006. **17**(10): p. 416-22.
156. Odegaard, J.I. and A. Chawla, *Mechanisms of macrophage activation in obesity-induced insulin resistance*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008. **4**(11): p. 619-26.
157. Moller, D.E. and J.S. Flier, *Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications*. N Engl J Med, 1991. **325**(13): p. 938-48.
158. Brenta, G., *Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction?* J Thyroid Res, 2011. **2011**: p. 152850.
159. Crunkhorn, S. and M.E. Patti, *Links between thyroid hormone action, oxidative metabolism, and diabetes risk?* Thyroid, 2008. **18**(2): p. 227-37.
160. Yehuda-Shnaidman, E., et al., *Gating of the mitochondrial permeability transition pore by thyroid hormone*. FASEB J, 2010. **24**(1): p. 93-104.
161. Beylot, M., et al., *Increased ketonaemia in hyperthyroidism. Evidence for a beta-adrenergic mechanism*. Diabetologia, 1980. **19**(6): p. 505-10.
162. Beylot, M., *Regulation of in vivo ketogenesis: role of free fatty acids and control by epinephrine, thyroid hormones, insulin and glucagon*. Diabetes Metab, 1996. **22**(5): p. 299-304.
163. Cavallo-Perin, P., et al., *Insulin resistance in Graves' disease: a quantitative in-vivo evaluation*. Eur J Clin Invest, 1988. **18**(6): p. 607-13.
164. X Feng, Y.J., P Meltzer, PM Yen., *Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray*. Molecular Endocrinology., 2000. **14**(7): p. 947-955.
165. Klieverik, L.P., et al., *Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(14): p. 5966-71.
166. Weinstein SP, O.B.E., Fisher M, Haber RS., *Regulation of GLUT2 glucose transporter expression in liver by thyroid hormone: evidence for hormonal regulation of the hepatic glucose transport system*. Endocrinology., 1994. **135**(2): p. 649-54.

167. Saunders J, H.S., Sönksen PH., *Glucose and free fatty acid turnover in thyrotoxicosis and hypothyroidism, before and after treatment.* Clin Endocrinol (Oxf). 1980 Jul. . **13**(1.): p. 33-44.
168. Dimitriadis, G., et al., *Glucose and lipid fluxes in the adipose tissue after meal ingestion in hyperthyroidism.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(3): p. 1112-8.
169. Dimitriadis, G., et al., *Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(12): p. 4930-7.
170. Amati, F., et al., *Improvements in insulin sensitivity are blunted by subclinical hypothyroidism.* Med Sci Sports Exerc, 2009. **41**(2): p. 265-9.
171. Mitrou, P., et al., *Insulin resistance in hyperthyroidism: the role of IL6 and TNF alpha.* Eur J Endocrinol, 2010. **162**(1): p. 121-6.
172. Wallace, T.M. and D.R. Matthews, *The assessment of insulin resistance in man.* Diabet Med, 2002. **19**(7): p. 527-34.
173. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.* Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412-9.
174. Ascaso, J.F., et al., *Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism.* Diabetes Care, 2003. **26**(12): p. 3320-5.
175. Hrebicek, J., et al., *Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(1): p. 144-7.
176. Elbelt, U., T. Hofmann, and A. Stengel, *Irisin: what promise does it hold?* Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2013. **16**(5): p. 541-7.
177. Polyzos, S.A., et al., *Irisin: a renaissance in metabolism?* Metabolism, 2013. **62**(8): p. 1037-44.
178. Timmons, J.A., et al., *Is irisin a human exercise gene?* Nature, 2012. **488**(7413): p. E9-10; discussion E10-1.
179. Cunha, A., *Basic research: Irisin--behind the benefits of exercise.* Nat Rev Endocrinol, 2012. **8**(4): p. 195.
180. Hojlund, K. and P. Bostrom, *Irisin in obesity and type 2 diabetes.* J Diabetes Complications, 2013. **27**(4): p. 303-4.
181. Liu, J.J., et al., *Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus.* J Diabetes Complications, 2013. **27**(4): p. 365-9.
182. Choi, Y.K., et al., *Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes.* Diabetes Res Clin Pract, 2013. **100**(1): p. 96-101.
183. Moreno-Navarrete, J.M., et al., *Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance.* J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(4): p. E769-78.
184. Stengel, A., et al., *Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity--correlation with body mass index.* Peptides, 2013. **39**: p. 125-30.

7. EKLER

EK-1 Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.- 04

04.01.2013

Sayın Doç.Dr.Tevfik DEMİR
Dr.Ali ŞENKAYA

Kurulumuz tarafından 27.12.2012 tarih ve 834-GOA protokol numaralı 2012/43-03 karar numarası ile görüşülen “**Subklinik Hipertiroidili ve Klinik Hipertiroidili Hastalarda İrisin Düzeyinin Değerlendirilmesi**” konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	0 232 412 22 43
	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	834-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Subklinik Hipertiroidili ve Klinik Hipertiroidili Hastalarda İrisin Düzeyinin Değerlendirilmesi	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr.Tevfik DEMİR Dr.Ali ŞENKAYA İç Hastalıkları A.D Endokrinoloji B.D	
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU*	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2012/43-03	Tarih: 27.12.2012
	Doç.Dr.Tevfik DEMİR'in sorumlusu Dr.Ali ŞENKAYA'nın proje yürütücüsü olduğu "Subklinik Hipertiroidili ve Klinik Hipertiroidili Hastalarda İrisin Düzeyinin Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr..Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.İşıl TEKME	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐	H ☒	

EK-2 Bilimsel Araştırma Projesi Kabul Bildirim Formu



T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

Sayı : B.08.6.YÖK.2.DE.0.06.0.01.00/519
Konu : Proje Kabul Bildirimi

22 -04- 2013

Sayın Doç.Dr.Tevfik DEMİR
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı

“Subklinik Hipertiroidli ve Klinik Hipertiroidli Hastalarda İrisin Düzeyinin Değerlendirilmesi” adlı ve 2013/10 talep numaralı proje başvurunuz, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu’nun 01.04.2013 tarih ve 2013/2 sayılı toplantısı ile uygun bulunmuş olup, Sayın Rektörümüz’ün 19.04.2013 tarihli Olur’u ile kabul edilmiştir.

2013.KB.SAĞ.020 nolu projenizin yürütülmesinde “Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelerinin Seçimi, Kabulü, Değerlendirilmesi, Desteklenmesi Ve İzlenmesine İlişkin Yönerge” esas alınmakta olup, projeniz işlemlerinin nasıl gerçekleşeceğine yönelik olarak <http://web.deu.edu.tr/bap> internet sayfamızdan yararlanabilirsiniz.

Başarılı çalışmalarınızın devamını dilerim.

Prof.Dr.Murat ÖZGÖREN
Rektör Yardımcısı