

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

**TİROİD DİSFONKSİYONU OLAN HASTALARDA
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI KAN İRİSİN DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Amine Çiğdem ALKAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yusuf ÖZKAN**

**ELAZIĞ
2015**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Yusuf ÖZKAN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, tezimin oluşmasında katkıda bulunan danışman hocam Prof. Dr. Yusuf ÖZKAN'a, toplanan numunelerin çalışılmasında emeği geçen Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a, tezimin istatistik kısmında desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Selçuk Yusuf ŞENER'e ve tez hastalarımın kan örnekleri alınmasında yardımcı olan poliklinikler 4. kat kan almada çalışan görevli personellere teşekkür ederim.

Eğitimimin sırasında bilgi ve tecrübeleri ile mesleki hayatıma katkıda bulunan tüm bölüm hocalarıma, yan dal eğitimi almakta olan uzman hekimlere, asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniklerde görev yapan tüm hemşire ve personellere teşekkürlerimi sunarım. Desteklerini hiç bir zaman esirgemeyerek hayatımın her anında yanımda olan ve çok sevdiğim anneme, babama ve kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Tiroid disfonksiyonları organizmanın bütününe etkileyen, özellikle enerji harcanmasında ciddi dengesizliğe yol açan ve toplumda sık görülen endokrin bozukluklardır. Tiroid hastalıkları gibi değişmiş enerji harcanması, yüksek metabolik dengesizlik ve anormal enerji dengesinin olduğu diabetes mellitus (DM), obezite, kronik böbrek hastalığı (KBH) gibi metabolik bozuklukların önlenmesi ve yeni tedavi metodlarının geliştirilmesi amacıyla çeşitli moleküller üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Son yıllarda keşfedilen ve myokin olarak adlandırılan bu yeni moleküllerden biri de irisindir. İnsanlarda irisinin rolüyle ilgili yeterli çalışma olmamasına, fonksiyonunun net olarak bilinmemesine ve yapılan bazı çalışmalarda kimi zaman çelişkili sonuçlar ortaya çıkmasına rağmen irisinin egzersizle indüklendiği, metabolik bozukluklardan muzdarip olan hastalarda metabolik durumu daha iyi yansıtabileceği; DM, obezite, kronik böbrek yetersizliği gibi metabolik hastalıkları önleyici ve tedavi edici bir ajan olabileceği yönünde yaygın görüşler mevcuttur. Metabolizma üzerine önemli etkileri olan tiroid hormonlarıyla serum irisin düzeyleri arasındaki ilişkiyle ilgili ise şimdiye kadar yapılmış ve yayımlanmış bir tek çalışma vardır. Bu çalışmada hipotiroidik hastalarda serum irisin düzeyleri hipertiroidik hastalara göre sınırdan bir anlamlılıkla düşük bulunmuştur. Ancak şu ana kadar tiroid hastalıklarında tanı anında serum irisin düzeyi ve tedaviden sonraki irisin düzeyleriyle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle biz bu çalışmamızda, tiroid disfonksiyonu olan hastalarda tanı anındaki serum irisin düzeyleriyle gerekli tedavilerden sonra ötiroid durum sağlandığındaki serum irisin düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamız için yeni tanı alan ve tedavi başlanması uygun olan 15 subklinik hipotiroidi, 13 klinik hipotiroidi, 10 subklinik hipertiroidi, 17 klinik hipertiroidi olmak üzere toplam 55 hastanın tanı anındaki ve gerekli tedaviler sonrası ötiroid durum sağlandığındaki serum irisin düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubunu oluşturan 17 bireyin serum irisin düzeyleri ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve klinik hipertiroidi hasta gruplarında tanı konulduğundaki serum irisin düzeyleri ile gerekli

tedaviler sonrası ötiroid hale geldiklerindeki serum irisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,570$; $p=0,221$; $p=0,074$; $p=0,332$). Kontrol grubunun irisin düzeylerinin ve hasta gruplarının tedavi öncesi serum irisin düzeylerinin kendi aralarında karşılaştırılması sonucunda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,337$). Hipotiroidik (subklinik+ klinik) hasta grubu ve hipertiroidik (subklinik+ klinik) hasta grubunun tedavi öncesi serum irisin düzeyleri ve kontrol grubunun irisin düzeyleri arasında da anlamlı fark yoktu ($p=0,266$).

Çalışmamız sonucunda anlamlı bir fark tespit edilememesinin nedeni sınırlı ve az sayıda hastanın çalışmaya dahil edilmesi, serum irisin düzeyini etkileyen bireysel, çevresel ve metabolik çeşitli faktörlerin bulunması olabilir.

Anahtar kelimeler: Hipotiroidi, hipertiroidi, subklinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, irisin

ABSTRACT

SERUM IRISIN LEVELS IN PATIENTS WITH THYROID DYSFUNCTION BEFORE AND AFTER THE TREATMENT

Thyroid dysfunctions are common endocrine disorders in society which affect the whole organism and causing serious imbalance in energy expenditure particularly. Various studies are made about for to prevent and improve new treatment modalities for metabolic disorders with spending altered energy, high metabolic imbalances and abnormal energy balance such as diabetes mellitus (DM), chronic kidney disease (CKD) like thyroid diseases. One of these new discovered molecules called myokine is irisin. Although in humans the role of irisin has not sufficient study, not to be known its clear function and some studies have conflicting results, irisin is induced by exercise and may better reflect the metabolic status in patients suffering from metabolic disorders and may be a therapeutic agent for to prevent and treat for metabolic diseases such as DM, obesity, chronic renal failure. There is only one and first ever performed evaluation of the relationship between the thyroid hormones which have important effects on metabolism with serum irisin levels. In this study, serum irisin level was lower in hypothyroid patients than the hyperthyroid patients at the border of statistical significance. However there is no study about the level of irisin with before and after the treatment of thyroid diseases. Therefore, we aimed to compare the serum irisin levels at the time of diagnosis in patients with thyroid dysfunction and the serum irisin levels when they provided euthyroid situation after the necessary treatment.

For our study, serum irisin levels at the time of diagnosis and after the treatment when they were euthyroid of the studied group consisted of 55 patients with newly diagnosed and appropriate to start treatment which including 15 subclinical hypothyroidism, 13 clinical hypothyroidism, 10 subclinical hyperthyroidism, 17 clinical hyperthyroidism and healthy control group including 17 individual's serum irisin levels were determined by ELISA.

There is no statistically significant difference between the serum irisin levels in the patients groups of subclinical hypothyroidism, clinical hypothyroidism, subclinical hyperthyroidism, clinical hyperthyroidism at the time of the diagnosis and

when they were euthyroid after the treatment (respectively $p=0,570$; $p=0,221$; $p=0,074$; $p=0,332$). Pre-treatment irisin levels of the patients and the control group's serum irisin levels compare there is no statistically significant difference ($p=0,337$). There had no significant difference between the levels of irisin in hypothyroidism (subclinical+clinical) and hyperthyroidism (subclinical+clinical) and the control group ($p=0,266$).

In our study why there is no significant difference in the results are the study included limited and small number of patients and there may be various individual, environmental and metabolic factors which effect the serum irisin levels.

Keywords: Hypothyroidism, hyperthyroidism, subclinical hypothyroidism, subclinical hyperthyroidism, irisin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Tiroid Bezi Anatomi ve Histolojisi	2
1.1.2. Tiroid Hormonları ve Fizyolojisi	3
1.1.3. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri	6
1.1.4. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları	9
1.1.4.1. Subklinik Hipotiroidi	9
1.1.4.1.1. Prevelans	9
1.1.4.1.2. Etyoloji	10
1.1.4.1.3. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar	10
1.1.4.1.4. Ayırıcı Tanı	11
1.1.4.1.5. Tanı	11
1.1.4.1.6. Tedavi	12
1.1.4.1.7. Tedavi Takibi	13
1.1.4.2. Hipotiroidi	13
1.1.4.2.1. Prevalans	13
1.1.4.2.2. Etyoloji	14
1.1.4.2.3. Ayırıcı Tanı	16
1.1.4.2.4. Hipotiroidizm Tanısı	16
1.1.4.2.5. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar	17
1.1.4.2.6. Hipotiroidizm Tedavisi	20

1.1.4.2.7. Tedavi Takibi	22
1.1.4.3. Subklinik Hipertiroidi	23
1.1.4.3.1. Prevalans	23
1.1.4.3.2. Etyoloji	23
1.1.4.3.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı	24
1.1.4.3.4. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar	25
1.1.4.3.5. Tedavi	25
1.1.4.4. Hipertiroidi	27
1.1.4.4.1. Prevalans	27
1.1.4.4.2. Etyoloji	27
1.1.4.4.3. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçları	28
1.1.4.4.4. Hipertiroidizm Tanı ve Ayırıcı Tanısı	29
1.1.4.4.5. Hipertiroidizm Tedavisi	30
1.1.4.4.6. Graves Hastalığı	34
1.2. İrisin	36
2. GEREÇ VE YÖNTEM	48
2.1. Hasta Seçimi	48
2.2. Laboratuvar Analizleri	48
2.3. İstatistiksel Analizler	49
3. BULGULAR	50
4. TARTIŞMA	55
5. KAYNAKLAR	60
6. ÖZGEÇMİŞ	83

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Subklinik Hipotiroidide Bildirilen Bazı Anormallikler	11
Tablo 2.	Hipotiroidi Nedenleri	15
Tablo 3.	Hipotiroidi Semptom ve Bulguları	18
Tablo 4.	Hipertiroidi Nedenleri	28
Tablo 5.	Hipertiroidi Semptom ve Bulguları	29
Tablo 6.	Metabolik Parametreler İle İrisin Korelasyonu	46
Tablo 7.	Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri	50
Tablo 8.	Subklinik Hipotiroidi Grubunun Demografik Özellikleri	50
Tablo 9.	Klinik Hipotiroidi Grubunun Demografik Özellikleri	50
Tablo 10.	Klinik Hipertiroidi Grubunun Demografik Özellikleri	51
Tablo 11.	Subklinik Hipertiroidi Grubunun Demografik Özellikleri	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. FNDC5 Ekspresyonu ve Yapısı	37
Şekil 2. Beyaz Adipositlerin Kahverengileşmesinde FNDC5/İrisinin Farazi Etkileri	41
Şekil 3. Grupların Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum İrisin Düzeyleri	54

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
AF	: Atrial fibrilasyon
AHEI	: Alternatif sağlıklı beslenme indeksi
ALT	: Alanin aminotransferaz
aMed	: Alternatif akdeniz diyeti skoru
Anti Tg	: Anti tiroglobulin
Anti TPO	: Antitiroid peroksidaz antikör
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATİ	: Anti tiroid ilaç
AV	: Atriyoventriküler
BAT	: Kahverengi adipoz doku (brown adipose tissue)
BMI	: Body mass index (vücut kitle indeksi)
BMR	: Bazal metabolik hız
CK	: Kreatin kinaz
DIT	: Diiyodotirozin
DM	: Diabetes mellitus
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
FNDC5	: Fibronectin type III domain containing protein 5
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
HCG	: Human koryonik gonadotropin
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein (high density lipoprotein)
HOMA-IR	: The homeostasis model assessment for insulin resistance
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein)
MIT	: Monoiyodotirozin
MMI	: Metimazol
MNG	: Multinodüler guatr
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit

NAFLD	: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (nonalcoholic fatty liver disease)
Na-K ATPaz	: Sodyum-potasyum adenozin trifosfataz
NASH	: Nonalkolik steatohepatit
NHANES III	: Third National Health and Nutrition Examination Survey (3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması)
NIS	: Na ⁺ /I symporter
OTN	: Otonom toksik nodül
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction)
PGC-1a	: Peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1a
PPARα	: Peroxisome proliferator-activated receptor α
PPARγ	: Peroxisome proliferator-activated receptor γ
PTH	: Parathormon
PTU	: Propiltiyourasil
RAI	: Radyoaktif iyot
RAI-131	: Radyoaktif iyot 131
rT3	: Revers T3
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
T3	: Triiodotironin
T4	: Tetraiodotironin (Tiroksin)
TBG	: Tiroksin bağlayıcı globülin
TEMD	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TETRAC	: Tetraiyodothyroasetik asit
Tg	: Tiroglobulin
TMNG	: Toksik multinodüler guatr
TPO	: Tiroid peroksidaz
TRAb	: TSH reseptör antikoru
TR Beta	: Tiroid Beta Reseptörü
Transtyretin	: Tiroksin bağlayıcı prealbümin
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
TSAb	: Tiroid stimulan antikoru

TSH : Tiroid stimulan hormon (Tirotropin)
TSH-R : TSH reseptörü
UCP1 : Uncoupling protein-1
USG : Ultrasonografi
WAT : Beyaz adipoz doku (white adipose tissue)
1–25 (OH) 2D3: 1–25 dihidroksi vitamin D3
25 (OH) D3 : 25 hidroksi vitamin D3

1. GİRİŞ

Tiroid bezi insan vücudundaki endokrin organların en büyüğü olup, başlıca görevi vücuttaki metabolik süreçleri etkileyen ve çeşitli homeostatik mekanizmaların düzenlenmesinde rol oynayan tiroid hormonlarını salgılamaktır. Salgılanan tiroid hormonlarının büyük kısmını T4 oluştururken daha az oranda T3 ve kalsitonin de salgılanmaktadır.

Tiroid fonksiyon bozuklukları yetişkinlerde sık görülen (1), özellikle de yaşlı bireylerde morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilen önemli endokrin bozukluklardır. Tiroid disfonksiyonları genel olarak tiroid hormonlarının çok ya da az salgılanmasına bağlı olarak hipertiroidi ve hipotiroidiyle seyreden tiroid hastalıkları olmak üzere ayrılmaktadırlar.

İrisin olarak adlandırılan peptidik myokin ise yakın zamanda Bostrom ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş olan, kaslardan salgılanan, tip 1 membran proteini fibronectin type III domain containing protein 5 (FNDC5)'in parçalanma ürünü olup, yaklaşık 12 kDa ağırlığında ve 112 aminoasitten oluşan yeni bir moleküldür (2). İrisinin enerji ve glukoz metabolizması gibi birçok metabolik yolda etkili olduğu ve egzersizin yararlı etkilerine aracılık ettiği gösterilmiştir (2-4).

İrisin düzeyleri egzersiz sonrası yükselmekte ve gıda alımı ya da aktivitede değişiklik olmadığı halde enerji harcanmasını arttırmaktadır. İrisinin termogenezi kolaylaştırdığı rapor edilmiştir ve adipoz dokunun egzersiz kaynaklı kahverengileşmesine aracılık eden enerji harcanmasında önemli rol oynayan yeni bir myokin olduğu düşünülmektedir (2, 4, 5). İlk olarak farelerde beyaz adipoz dokunun kahverengi benzeri yağa dönüşümünü uyarma potansiyeli olan peroxizome proliferator-activated receptor coactivator-1a (PGC-1a) bağımlı myokin olarak tanımlanan irisinin, beyaz adipoz dokuda egzersiz sırasında enerji harcanması ve termogenez artışıyla sonuçlanan bej yağ hücrelerinin kahverengileşmesini tetiklediği gösterilmiştir. İrisin hem hücre kültürlerinde hem de fare modellerinde uncoupling protein-1 (UCP1) seviyelerini arttırarak subkutan adipositlerin kahverengi yağ dokusuna dönüşmesine ve termogeneze neden olmaktadır (2).

Önceki çalışmalar diyabetik olmayan kontrollere göre tip 2 DM'de dolaşımdaki irisin düzeylerinin daha düşük seviyede bulunduğunu göstermiştir. Choi

ve ark. (6) ise HbA1c ile dolaşımdaki irisin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğunu gözlemlemişlerdir. Bazı çalışmalar insanlarda dolaşımdaki irisin seviyelerinin vücut kitle indeksi (BMI) gibi yağlanma parametreleriyle pozitif korele olduğunu ve obez bireylerde en yüksek seviyede bulunduğunu göstermiştir. İrisin seviyesindeki azalma ile artmış kan üre ve kreatinin düzeyleri arasında da negatif korelasyon görülmüştür.

İrisin total enerji harcanmasını arttırarak vücut ağırlığını düşürür, diyet ilişkili insülin direncini azaltır ve böylece obezite ve insülin direncini azaltır (2). Bütün bu olumlu etkiler göz önüne alındığında irisin konsantrasyonunun metabolik bozukluklardan muzdarip olan hastalarda metabolik durumu daha iyi yansıtabileceği düşünülmektedir. Yakın gelecekte irisin gibi yeni keşfedilen myokinlerin obezite, tip 2 DM, kronik böbrek yetersizliği gibi metabolik hastalıkları önleyici ve tedavi edici olarak kullanılmasıyla ilgili çalışmalar artacaktır ve yapılacak çalışmaların çok büyük bilimsel katkıları olacaktır.

Metabolik durumu etkileyen ve enerji dengesi üzerine önemli etkileri olan faktörlerden biri de tiroid hormonlarıdır. Tiroid disfonksiyonları da toplumda sık görülen kronik bozukluklardır. Biz, bu çalışmamızda organizmanın iç dengesi üzerine ciddi etkileri gösterilmiş irisin molekülünün hemen hemen bütün sistemler üzerine etkili olan tiroid hormonlarıyla olan ilişkisini, organizmada enerji metabolizmasında belirgin dengesizliğe neden olan tiroid hastalıklarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası ötiroid durum sağlandığındaki serum irisin düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tiroid Bezi Anatomi ve Histolojisi

Tiroid bezi embriyojenik olarak tiroglossal kanaldan köken alan, trakeanın önünde ve her iki yanında, larinksin hemen altında bulunan, birbirine isthmusla bağlanan iki lobtan oluşan, insan vücudundaki endokrin organların en büyüğüdür. Tiroid bezi sağ lob, sol lob ve bunları bağlayan istmustan oluşmasına rağmen %4-6 oranında piramidal lob denen tiroglossal kanal kalıntısı da bazı bireylerde bulunmaktadır (7). Sağlıklı erişkin bireylerde tiroid bezinin ağırlığı ortalama 15-20

gramdır (8). Yaş, vücut ağırlığı, diyetle alınan iyot miktarı gibi faktörlere bağlı olarak tiroid bezinin ağırlığı değişkenlik gösterebilmektedir (7).

Tiroid bezi, histolojik olarak follikül denilen hücrelerden oluşur ve bu hücreler tiroglobulin (Tg) sentezlerler. Tg, follikül hücresi yüzeyindeki mikrovilluslar aracılığı ile follikül boşluğuna verilmektedir. Tiroid bezinde bulunan diğer bir hücre grubuysa parafolliküler hücreler ya da tiroid medüller C hücreleri denilen hücrelerdir. Parafolliküler hücreler kalsiyum dengesinin korunmasında görev alan kalsitonin hormonunu salgılamaktadırlar (9, 10).

1.1.2. Tiroid Hormonları ve Fizyolojisi

Tiroid bezi vücudun metabolizma hızını düzenleyen triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4) adı verilen iki önemli hormon sentezi yapar (11). Revers triiodotironin (rT3) ise metabolik olarak inaktif formdur. Tiroid hormonlarının başlıca iki fizyolojik etkisi bulunmaktadır:

1-Vücuttaki hemen hemen bütün dokularda protein sentezini arttırmaları: T3 ve T4 hücrelere girerler. Burada dolaşımdan ve hücre içinde T4'ün T3'e dönüştürülmesinden elde edilen T3 de belirli çekirdek reseptörlerine bağlanır ve mRNA oluşumunu etkiler (12).

2-T3, öncelikle bazal O₂ tüketiminden sorumlu dokularda (karaciğer, böbrek, kalp kası ve iskelet kası) Na-K-ATPaz'ın (Na pompası) aktivitesini arttırarak O₂ tüketimini arttırır (12).

Hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofiz bezinden salgılanan tiroid stimulan hormon (TSH) tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde görev alan hormonlardır. TRH tripeptid yapıda bir hormondur ve büyük bir kısmı hipotalamusta median eminens ve paraventriküler nükleuslarda bulunur. TRH'nın fizyolojik etkisi TSH sekresyonu üzerinden tiroid hormon regülasyonunu sağlamaktır (13). TSH ise hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diurnal ritim ile salgılanan ve glikoprotein yapıda olan bir hormondur. Günlük salınımı 75-150 mU olup sabah erken saatlerde ve akşam geç saatlerde pik yapar. Bu durum gün ortasında ve akşamın erken saatlerinde düşük TSH konsantrasyonlarına yol açar. Ancak bu değişiklikler TSH ölçümlerinde patolojik değişikliklere neden olmamaktadır (14). TSH konsantrasyonu geç akşam saatlerinde gündüz değerinden %50 -100 kadar daha fazla saptanabilir (15).

Tiroid bezi, hipofiz ve hipotalamus arasında feedback ilişki bulunmaktadır. Bu hormonal düzenlemeye hipotamo-hipofiz-tiroid aksı denir (9). TRH ön hipofize etki ederek TSH'nin sentez ve salınımını stimüle eder. TSH tiroid bezini etkileyerek hücre büyümesini ve tiroid hormonlarının salınımını uyarır. Tiroid hormonları ise hipofizde TSH sentez ve salınımını, hipotalamusta TRH sentez ve salınımını inhibe ederler. TSH salınımı üzerine olan akut inhibitör etkiden sorumlu olan esas hormon hipofiz bezi içindeki sT3'tür (9).

Tetraiodotironin %99,9'u ve T3'ün %99,5'u serumda farklı proteinlere bağlı olarak bulunmaktadırlar. Bu proteinler tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtyretin (tiroksin bağlayıcı prealbumin), albumin ve lipoproteinlerdir. T4'ün yaklaşık %0,02'si serumda serbest halde bulunurken T3'ün yaklaşık %0,5'i serbest haldedir (16, 17). T4'ün %80'i TBG'ye, %15'i transtyretine ve %5'i albumine bağlanır. Apolipoprotein A1 ve B100 de T4'ün %3'ünü, T3'ün %6'sını taşır. T3'ün transtyretine bağlanması göz ardı edilebilecek düzeydedir. T3'ün TBG'e bağlanması ise T4'e göre 10-20 kat daha zayıf olduğundan T3'ün etkisi hızlı başlar ve çabuk ortadan kalkar (18).

Tiroglobulin bir glikoproteindir ve çoğunlukla tiroid folliküllerinin lümenlerinde bulunur. Sentezi ve glikozilasyonu endoplazmik retikulumda olur. Normal Tg'de yaklaşık 6 molekül monoiyodotirozin (MIT), dört molekül diiyodotirozin (DIT) bulunur (19).

Tiroid hormonlarının sentez ve salgılanması TSH'nin kontrol ettiği dört basamakta gerçekleşir (20):

1-İlk aşama iyodun aktif olarak tiroid hücrelerine girişidir. İyot dolaşıma geçtikten sonra tiroid folliküler hücreleri tarafından kimyasal ve elektriksel gradiyente bağlı olarak alınır. Oral alınan iyot serum proteinlerine özellikle de albümine bağlanır. Bağlanmayan iyot ise idrarla atılır. Tiroid bezi dolaşımdan oldukça etkin bir biçimde iyot alır. İyot tutulumu tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranında eksprese edilen Na⁺/I symporter (NIS) aracılığıyla olur. NIS en fazla tiroid bezinde eksprese edilirken, tükrük bezleri, süt veren meme bezleri ve plasentada da düşük düzeyde eksprese edilir. İyot transport mekanizması diyetle alınan iyot miktarındaki değişikliklere oldukça hassastır. Düşük iyot düzeyleri NIS'i

ve iyot tutulumunu suprese eder. Folliküler hücrelerindeki iyot apikal yüzeye gelir ve buradan eksositoz yoluyla kolloide aktarılmak üzere ekzositik veziküllere geçer (20).

2-İkinci aşama iyodun oksidasyonudur. İyodun oksidasyonu tiroid peroksidaz tarafından katalize edilir ve bu reaksiyon için hidrojen peroksit gerekir (21, 22). Oksidasyona uğrayan iyot follikül hücreleri tarafından sentezlenen tiroglobulinin üzerindeki tirozil rezidülerine bağlanır. Böylece tiroid hormonlarının öncüleri olan monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) meydana gelir (20, 23).

3-Üçüncü basamakta, tiroglobulinde bulunan iyodotirozil rezidüleri coupling yoluyla aktif olan tiroid hormonlarını oluşturur (22, 24). İki DIT'in birleşmesi ile T4, bir DIT ve bir MIT'in birleşmesi ile T3 meydana gelir. Bu reaksiyonları da tiroid peroksidaz enzimi katalize eder (21, 22).

4-Son aşamadaysa serbestleşen iyodotironinler dolaşıma verilir. Follikül lümeninden folliküler hücrelere alınan Tg lizozomlarla birleşerek fagolizozomları oluşturur ve burada tiroglobulinin hidrolize edilmesiyle T4 ve T3 oluşur. T4 ve T3 ekstraselüler sıvıya sekrete edilerek dolaşıma katılırlar (20, 23).

Tiroglobulinden artan iyodotirozinler de iyodotirozin deiyodinaz enzimi ile deiyodine edilerek tekrar kullanılırlar (19, 22, 24). Tiroid hormonlarının deiyodinasyonunu katalize eden 3 tip deiyodinaz enzimi bulunur. Tip I deiyodinaz en sık bulunan tiptir. Başlıca karaciğer ve böbrekte, daha az orandaysa tiroid, iskelet kası, kalp kası ve diğer dokularda bulunur. Tip II deiyodinaz en çok beyin ve hipofizde bulunur ve santral sinir sisteminde hücre içi T3 düzeyinin sabit tutulmasında rol oynar. Tip III deiyodinaz ise plasentanın koryonik membranlarında, santral sinir sistemindeki glial hücrelerde ve fetal dokularda bulunur ve buralarda T4'ü revers T3 (rT3; 3,3',5'-triiodotironin)'e, T3'ü 3,3'-diiodotironin (3,3'-T2)'e çevirerek inaktive eder. Tip II deiyodinaz enzimi tiroid hormonlarının eksikliğinde artarken, açlık, sistemik hastalık, akut travma gibi durumlarda ve propiltiyourasil (PTU), propranolol, amiodaron, glukokortikoid gibi ilaçların kullanımında azalır. Hem T4 hem de T3, Tip II ve Tip III deiyodinaz aracılığıyla geri dönüşümsüz olarak deiyodine olabilir. Günde üretilen T4'ün %40'ı, T3'ün ise tamamına yakını bu yolla inaktive olmaktadır. Bu durum deiyodinazların tiroid hormonlarının etkilerini arttırma ve sonlandırma kapasitesine sahip olduğunu ve tiroid hormon metabolizmasında önemli rol aldıklarını göstermektedir (25).

Tetraiodotironin sentezi tiroid bezine özgün olmasına rağmen T3 tiroid dışında birçok dokuda T4'den deiyodinasyon yoluyla elde edilebilir. T3'ün yaklaşık %80'i ekstratiroidal dokularda T4'den 5' deiyodinasyon yoluyla elde edilir ve bu reaksiyonu 5' deiyodinaz enzimi katalize eder. Bu enzim aktivitesi karaciğer ve böbrekte oldukça fazladır. Bu nedenle karaciğer ve böbrek serum T3'ünün major kaynağını oluşturur (26, 27). T4'ün yaklaşık %80'i deiyodinasyona uğrar, bunun %40'ından T3 oluşurken %40'ından ise rT3 oluşur. Geriye kalan %20'si ise glukronik asit ve sülfatla konjugasyon, deaminasyon ve karboksilasyon yoluyla tetraiyodothyroasetik asite (TETRAC) dönüşür (28). TETRAC bazal metabolizmayı hızlandırıcı ve kan kolesterol düzeyini düşürücü etkiye sahiptir.

Tiroid bezinde T4 ve T3'ün büyük bir kısmı tiroglobulinle birleşmiş olarak depo halinde bulunur. Böylece tiroid bezi yüksek miktarda sekresyona ihtiyaç olduğunda depoları hızlıca sekrete edebilir (29-31).

1.1.3. Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri

Kalorijenik Etkiler: Tiroid hormonları bütün dokularda metabolik aktiviteyi arttırmaları. Tiroid hormon artışında; ATP şeklinde depo edilemeyen enerji, ısı şeklinde açığa çıkar. Ayrıca üretilen ATP'lerin %25-40'ını kullanan membran Na-K pompası aktif hale gelir (32). Na-K ATPaz enzimi aktivasyonu beyin, dalak ve testisler hariç bütün dokularda oksijen tüketimi ve ısı üretimi artmaktadır. Kalorijen etki T4 ile 1-2 gün sonra başlamakta, fakat daha kısa sürmektedir. Bu etki bazal metabolizmadaki yükselme ile izlenebilir. BMR (bazal metabolik hız), oksijen harcanmasını yansıtan önemli bir parametredir. Tiroid hormon seviyesinin artması sonucunda BMR %60 ile %100 arasında artabilir. Hipertiroidizmde membran Na-K pompasının fazla çalışması ile BMR'de artış, yağ dokusu ve kas kitlesinde azalma meydana gelir. Deneysel tirotoksikozda bu etkiler dalak, testis ve beyin hariç tüm dokularda gösterilmiştir (32). Dokuların O₂ tüketiminin artması ile eritropoetin yapımı da artmaktadır (33). Tiroid hormonları superoksit dismutaz enzim seviyesini düşürerek serbest radikal üretiminde de artışa neden olmaktadır (34).

Sempatik Sinir Sistemi ve Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkiler: Tiroid hormonları, beta adrenerjik reseptör sayısını arttırarak katekolaminlerin postreseptör etkilerini güçlendirirler (33). Hipertiroidide katekolaminlere duyarlılık belirgin şekilde artar (34). Tiroid hormonları zihinsel faaliyetleri hızlandırır ve

eksikliklerinde bu fonksiyon azalır. Hipertiroidide sinirlilik, anksiyete gibi psikonörotik bozukluklar ortaya çıkar.

Kardiyovasküler Etkiler: Tiroid hormonları, kardiyak beta reseptörlerini arttırarak pozitif inotrop ve kronotrop etki gösterirler (35, 36). Hipertiroidide kalp hızı ve kardiyak debi artar, hipotiroidide ise azalır (34). Vurum hacmi arttığı ve vurumlar arasında dokular arasından geçen kan akımı arttığı için sistolik kan basıncı ortalama 10-20 mm Hg artarken diyastolik basınç düşer ve nabız basıncı artar. Aşırı tiroid hormon sekresyonunda kalp debisi %50 ya da daha fazla artış gösterebilir. Bazı ağır tirotoksikozlu hastalar kalp debisinin artması sonucu kalp yükünün artışı ve miyokard yetersizliğine bağlı sekonder bir dekompanzasyon nedeniyle hayatını kaybetmektedirler (37).

Solunum Sistemine Etkiler: Tiroid hormonları hipoksi ve hiperkapni durumunda solunum merkezinin normal şekilde çalışmaya devam etmesini sağlarlar. BMR artışına bağlı olarak solunum hızını ve derinliğini arttırırlar (38). Ağır hipotiroidi durumunda mekanik ventilasyon gerektirecek derecede hipoventilasyon oluşabilir (33, 34).

Hematopoetik Etkiler: Tiroid hormonları, eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarını arttırarak dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırırlar (34). Hipertiroidide artmış olan oksijen ihtiyacını karşılamak üzere eritropoez hızlanır (33).

Gastrointestinal Etkiler: Tiroid hormonları gastrointestinal sistem motilitesinin düzenlenmesinde etkilidirler. Hipertiroidide motilite artışı sonucu diyare, hipotiroidide ise motilite azalması nedeniyle konstipasyon meydana gelir (33, 34).

Kemik Metabolizmasına Etkiler: Tiroid hormonları, kemik rezorbsiyonunu ve düşük oranda da formasyonunu arttırarak kemik turnoverını arttırırlar. Bu etkiler nedeniyle uzun süreli hipertiroidide artmış kemik remodellingi, azalmış kemik yoğunluğu sonucu osteopeni, hafif hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülebilir. İdrarda hidroksiprolin ve piridinolin artar (34). Hipotiroidide ise kemik dönüşümü azalmaktadır; trabeküler kemik kitlesinin ve korteks kalınlığının arttığı bildirilmiştir (33).

Nöromüsküler Etkiler: Tiroid hormonları sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Tiroid hormonlarının fetusta veya çocukta yetersizliği

kretenizme neden olur (33). Erişkin bireylerde hipertiroidi hiperaktiviteye, hipotiroidi ise hareketlerde yavaşlamaya neden olmaktadır (34). Hipertiroidide protein turnoverı artar ve kas dokusunda kayıp olur. Kas kontraksiyonu ve relaksasyonu hipertiroidide hızlanır, hipotiroidide ise yavaşlar. Hipertiroidinin karakteristik bulgularından biri ince kas tremorudur. Bu, saniyede 10-15 frekanslı çok ince bir tremordur ve parkinsondaki kaba tremordan farklıdır.

Vitamin, Lipid ve Karbonhidrat Metabolizması Etkileri: Tiroid hormonları karbonhidrat metabolizmasına hem sentez hem de yıkım yönünden etki ederler (39). Lipitlerin sentezini ve kullanımlarını arttırlar. Serbest yağ asitlerini artırır; kolesterol, fosfolipit, trigliserid miktarını azaltırlar. Tiroid hormonları hepatik glukoneogenezi, glikojenolizisi, intestinal glukoz emilimini ve beraberinde lipolizi artırırlar (34). Tiroid hormonları ayrıca beta lipoproteinlerin degradasyonunu da arttırmaktadırlar. Düşük dozda protein sentezini uyardıkları halde, yüksek dozlarda protein katabolizmasını arttırlar. Tirotoksikozda A, B kompleks, C, D, E vitaminlerine olan ihtiyaç artar (33).

Endokrinolojik Etkiler: Tiroid hormonlarının birçok endokrin bez fonksiyonu üzerine etkileri vardır. Tiroid hormonları, vücut gelişimi ve büyümesinden sorumlu temel hormonlardandır (40). Hipotiroidide büyüme ve gelişme geriliği olur. Hipertiroidide ise genellikle aşırı iskelet büyümesi ve boy uzaması olur, ancak büyüme sırasında epifizler erken yaşta kapandığı için erişkin yaşta boy kısa kalabilir (41). Tiroid hormon eksikliğinde anovulasyon ve menoraji, parathormon etkisinde azalma, prolaktin düzeyinde artma gibi birçok önemli endokrinolojik değişiklikler meydana gelir (33). Tiroid hormon eksikliğinde hem kadınlarda hem erkeklerde libido azalması görülür. Kadınlarda tiroid hormon eksikliği menoraji ve polimenoreye, bazı kadınlarda adet düzensizliğine, amenoreye ve hatta infertiliteye yol açmaktadır. Hipertiroidisi olan kadınlarda da adet kanaması çok azalarak oligomenoreye ve bazen amenoreye neden olabilmektedir. Tiroid hormonları hipofizden ACTH sekresyonunu arttırarak böbreküstü bezlerinden glukokortikoid salınımını da stimüle ederler, böylece kortizol yapımı ve klirensi tiroid hormonlarının etkisi ile artar, fakat plazma kortizol düzeyleri değişmez (37).

1.1.4. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları

Tiroid fonksiyon bozuklukları toplumda sık olarak görülen, özellikle yaşlılarda morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilen önemli bozukluklardır (42-46). Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılan parametreler genel olarak TSH, serbest T4 ve serbest T3 düzeyleridir. Genel görüş hipotalamik ve hipofizer hastalık durumları hariç serum TSH değerinin hedef organlardaki tiroid hormon aktivitesinin en sensitif indikatörü olduğu yönündedir (47).

Tiroid stimulan hormon düzeyi yaşla azalmakla birlikte, toplum tarama sonuçlarına göre aşağıdaki değerlerin kabul edilebileceği bildirilmektedir:

- Sağlıklı genç bireylerde TSH üst sınırı 4 mIU/L
- 70–79 yaş arası TSH üst sınırı 6 mIU/L
- 80 yaş üzeri TSH üst sınırı 7,5 mIU/L
- Gebelik planlayanlarda TSH üst sınırı ilk trimester için 2,5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimester için 3,0 mIU/L.

1.1.4.1. Subklinik Hipotiroidi

En sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur (48, 49). Serum sT3 ve sT4 düzeyleri normal değerlerdeyken, serum TSH düzeylerinin yüksek (>4 mIU/L) olduğu klinik durumu ifade etmektedir (50-54). Bu hastalarda klinik belirti hiç yoktur ya da tiroid hormonlarının hafif yetersizliğinden kaynaklanan çok az klinik belirti bulunur. Bu nedenle subklinik hipotiroidiyi tanımlamak için ‘hafif hipotiroidi’, ‘kompanse hipotiroidi’, ‘erken, latent, minimal semptomatik, asemptomatik hipotiroidi’ ve ‘preklinik hipotiroidi’ gibi isimler de kullanılmıştır (55-61).

1.1.4.1.1. Prevelans

Yapılan çalışmalarda subklinik hipotiroidinin prevalansı toplumun demografik yapısına, yaş ve cinsiyete bağlı olarak %4-10 arasında değişmektedir (49, 59, 62-64). Bazı kaynaklarda prevalansı %5–15 olarak raporlanmıştır. Yaşla birlikte subklinik hipotiroidi sıklığı belirgin olarak artmaktadır (49, 59, 62, 65-70).

Kadınlarda erkeklere göre iki kat fazla görülür. Özellikle 60 yaş üzerindeki kadınlarda risk artmakta ve bu oran %20'lere ulaşmaktadır (53, 54, 71-74).

Subklinik hipotiroidinin klinik hipotiroidiye gidişi %7,8-17,8 arasındadır ve bu gidişati etkileyen çeşitli risk faktörleri vardır. Bu risk faktörleri; 60 yaş ve

üzerinde olmak, kadın cinsiyet, başlangıç TSH değerinin 10 mIU/L üzerinde olması ve tiroid otoantikör titrelerinin yüksek olmasıdır (70, 75). Başlangıç TSH düzeyi ne kadar yüksekse klinik hipotiroidiye gidiş o kadar fazladır ve 10 yıldan sonra olguların %30'unda hipotiroidi gelişebilir. Antitiroid antikörleri yüksek pozitif olan subklinik hipotiroidili hastalarda klinik hipotiroidizm gelişme riski daha fazladır (1). Subklinik hipotiroidinin klinik hipotiroidiye progresyonu antikör (+) olgularda yıllık %4,3 oranındayken, antikör (-) olgularda yıllık %2,1 oranındadır (60). Bununla birlikte TSH seviyeleri 10 mIU/L 'in üzerinde olan hastaların %80'i, TSH seviyeleri 6-10 mIU/L arasında olan hastaların %60'ı otoantikör pozitifliği gösterir (59).

1.1.4.1.2. Etyoloji

Dünyada en sık karşılaşılan subklinik hipotiroidi nedeni iyot eksikliğidir. Yeterli iyot alımının olduğu durumlarda ise hashimoto tiroiditi, tiroid cerrahisi, tiroid ablasyon tedavisi, boyun bölgesine eksternal radyoterapi uygulanması ve ilaçlar (lityum, amiodaron ve interferon alfa) subklinik hipotiroidiye neden olabilirler (76).

1.1.4.1.3. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar

Subklinik hipotiroidisi olan hastalar genellikle asemptomatiktir, ancak hastaların %30'unda tiroid hormon eksikliğini düşündürecek bulgular olabilir (60). Yirmibeş bin kişiyi kapsayan Colorado çalışmasında (49) TSH seviyesi 5-10 mIU/L arasında olan subklinik hipotiroidili hastalarda klinik hipotiroidi ile ilişkili semptomların sıklığı değerlendirilmiş ve hastaların %28'inde ciltte kuruluk, %24'ünde hafızada zayıflama, %22'sinde düşünce yavaşlaması, %22'sinde kas güçsüzlüğü, %18'inde halsizlik, %17'sinde kas krampları, %15'inde soğuk intoleransı, %12'sinde gözlerde şişlik, %8'inde kabızlık ve %7'sinde ses kalınlaşması gibi şikayetlerin olduğu tespit edilmiştir.

Subklinik hipotiroidisi olan hastalarda genellikle semptom ve bulgu beklenmemekle birlikte bazı çalışmalarda Tablo 1'de gösterilen anormallikler bildirilmiştir (34).

Tablo 1. Subklinik hipotiroidide bildirilen bazı anormallikler

SEMPATOMLAR
Kognitif fonksiyonların azalması
Ruhsal durum bozuklukları (depresyon gibi)
Hipotiroidik somatik yakınmalar
BULGULAR
Azalmış miyokard kontraktilesi
Uzamış sistolik zaman intervalleri
Sinir ileti bozuklukları
Uzamış aşıl tendon refleksi zamanı
Düşük istirahat enerji harcanması
Azalmış stapedial refleks
BİYOKİMYA
Yüksek LDL kolesterol
Düşük HDL kolesterol
Yüksek CK seviyesi
Yüksek prokollajen 2 peptid düzeyi
Yüksek myoglobin düzeyi

1.1.4.1.4. Ayırıcı Tanı

Tiroid dışı hastalıklardan iyileşme dönemi, klinik hipotiroidinin yetersiz tedavi edilmesi, TSH salgılayan hipofiz adenomu, tiroid hormonu rezistans sendromu, TSH heterofilik antikorlarına bağlı TSH yüksekliği, rekombinant insan TSH enjeksiyonları, primer adrenal yetmezlik, kronik böbrek hastalığı, metoklopramid veya domperidon gibi ilaçların kullanımı, postpartum tiroidit ve subakut granülamatoz tiroiditin iyileşme dönemleri de izole TSH yüksekliğine neden olabildiklerinden ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (33, 60).

1.1.4.1.5. Tanı

Subklinik hipotiroidi serum TSH düzeylerine göre ikiye ayrılır:

- Hafif subklinik hipotiroidi: TSH: 4–10 mIU/L
- Ağır subklinik hipotiroidi: TSH>10 mIU/L

Subklinik Hipotiroidi Tanısı-TEMĐ Önerisi (77)

- 35 yaş üzerindeki kişilerde her 5 yılda bir TSH ölçülmelidir.
- Subklinik hipotiroidi tanısında, TSH değeri üç aylık dönem içinde en az iki kez ölçülerek TSH yüksekliğinin kalıcı olduğuna karar verilmelidir.
- Gebelerde ve gebelik düşünenlerde risk faktörü varsa TSH ölçümü mutlaka yapılmalıdır.

1.1.4.1.6. Tedavi

Tedavi kararı verilmeden önce tiroid fonksiyon bozukluğunun geçici mi yoksa kalıcı mı olduğuna karar verilmelidir. Subklinik hipotiroidi tanısı için TSH değeri üç aylık dönem içinde en az iki kez ölçülerek TSH yüksekliğinin kalıcı olup olmadığına karar verilir. Tedavi kararı aşağıdaki faktörler dışlandıktan sonra verilmelidir:

- Ölçüm yöntemi ile ilgili problemler
- Heterofil antikor varlığı
- Tiroid dışı hastalıklardan iyileşme dönemi
- Santral hipotiroidi
- Tiroid hormon direnci
- Postpartum sessiz tiroidit

Serum sT3 ve sT4 düzeyi normal ve TSH>10 mIU/L olan tüm hastalar tedavi edilmelidir.

Serum sT3-sT4 normal, TSH düzeyi 4–10 mIU/L olan hastalar ise aşağıdaki durumların varlığında tedavi edilmelidirler (77):

- Gebeler ve gebelik planlayanlar, ovulatuvar disfonksiyonu ve infertilitesi olanlar
- Tiroid antikorları (anti-TPO ve/veya anti-TG) pozitif olan hastalar
- Guatr varlığı
- TSH değeri giderek artan hastalar
- TSH değeri iki ölçümde 8 mIU/L bulunmuş olan hastalar
- Manik, depresif ve bipolar duyu durum bozukluğu olan hastalar

Belirtilen bu özellikleri taşımayan ve TSH düzeyi 5-10 mIU/L arasında olan hastalarda rutin tedavi önerilmez (48, 78).

Tedavi levotiroksin ile yapılmalıdır ve genelde 25–75 mcg/gün gibi düşük dozlar yeterli olmaktadır. Tedavi sırasında iyatrojenik hipertiroididen kaçınmak gerekir.

Levotiroksin Replasmanında Hedef TSH Değerleri (77)

- Risk taşımayan gençlerde TSH 0,5–2,5 mIU/L'tur.
- Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, ileri osteoporozu olanlarda ve AF varlığında TSH 1–4 mIU/L.
- Gebelikte ilk trimesterde TSH 0,5–2,5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimesterde 0,5–3 mIU/L.

1.1.4.1.7. Tedavi Takibi

Hedeflenen TSH değerine ulaşıncaya kadar 6–8 haftalık aralıklarla serum TSH düzeyi takip edilir ve gerekirse doz ayarlaması yapılır. Hedeflenen TSH değerine ulaşıldıktan sonra 6–12 aylık dönemler ile serum TSH düzeyi kontrol edilmelidir.

Subklinik hipotiroidili hastalarda tedaviyle mevcut semptomların düzelebileceği, klinik hipotiroidi gelişiminin engellenebileceği ve kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınabileceği düşünülmektedir. Ancak ötiroid kontrol gruplarında da benzer semptomların görülebilmesi, subklinik hipotiroidili hastalarda tedavinin mortalite ve morbiditeye olumlu etkilerinin gösterildiği çalışmaların olmaması, tedavi edilenlerde düzenli takip gerekmesi, artmış osteopeni ve kardiyak aritmi riski tedaviye karşıt görüşlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur (79).

1.1.4.2. Hipotiroidi

Hipotiroidi tiroid bezi tarafından yapılan tiroid hormonlarının eksikliği olarak tanımlanır. Laboratuarda yüksek TSH ve düşük sT4, düşük sT3 düzeyleriyle karakterizedir.

1.1.4.2.1. Prevalans

Hipotiroidizm her yaşta görülebilir ve etyoloji ne olursa olsun kadınlarda daha sıktır. Hipotiroidi, toplumda en sık rastlanan endokrinolojik hormon eksikliğidir. İngiltere'de yapılmış olan Whickham çalışmasında; kadınlarda %7,5, erkeklerde ise %2,8 oranında yüksek TSH düzeyleri saptanmıştır (80). Amerika

Birleşik Devletleri'nde yapılan NHANES III araştırmasında ise %4,6 bireyde TSH değerleri yüksek saptanmıştır (62). Bu oranın %0,3'ü klinik hipotiroidi, %4,3'ü ise subklinik hipotiroidi olgularından oluşmaktadır. 65 yaş ve üstü bireyler araştırıldığında klinik hipotiroidi oranı %1,7'ye çıkmaktadır (62, 68). Santral hipotiroidi toplumda %0,005 oranında görülürken, primer hipotiroidi kadınlarda % 2 oranında, erişkin erkeklerde ise %0,1-0,2 dolaylarında görülmektedir (81). Neonatal tarama programları ile konjenital hipotiroidizm sıklığı ise 1/4000 olarak bulunmuştur (82).

1.1.4.2.2. Etyoloji

Hipotiroidizmin en sık görülen nedeni iyot eksikliğidir (83). İyodun yeterli olduğu bölgelerdeyse otoimmün hastalıklar (Hashimoto tiroiditi) ve iyatrojenik nedenler en sık nedenlerdir.

Hipotiroidi nedenleri üç başlık altında incelenebilir:

1-Primer Hipotiroidizm: Tiroid bezinden kaynaklanan nedenler sonucunda tiroid hormonlarının salınımının azalmasıdır. Tüm olguların %90-95'ini primer hipotiroidizm oluşturur. Primer hipotiroidizm, tiroid bezinde hasara yol açan nedenler, tiroid hormon biyosentezini etkileyen hastalıklar veya tedaviler sonucu meydana gelebilmektedir. Primer hipotiroidinin en sık nedeni otoimmün (Hashimoto) tiroidittir (20, 34).

Tiroid stimulan hormon salınımı üzerindeki negatif "feedback"ın ortadan kalkması ve bazal TSH seviyelerinde artış primer hipotiroidinin ilk laboratuvar bulgusudur. Zamanla serum sT4 ve sT3 düzeyleri düşmekte ve primer hipotiroidide klasik olarak serum TSH düzeyi yüksek, sT4 düzeyleri düşük bulunmaktadır.

2-Sekonder Hipotiroidizm: Hipofiz bezini doğrudan etkileyen faktörler sonucu gelişen hipotiroidizmdir.

3-Tersiyer Hipotiroidizm: Hipotalamik TRH eksikliği sonucu hipotiroidizm gelişmesidir.

Pratikte sekonder ve tersiyer hipotiroidi ayrımı kolay olmamakta ve bu iki hipotiroidi genel olarak santral hipotiroidizm şeklinde isimlendirilmektedir. Özetle hipotalamik veya hipofizer hastalık ya da TSH molekülünün kendisindeki defektlere bağlı tiroid bezinin yetersiz uyarılması sonucu gelişen hipotiroidizm santral

hipotiroidizmdir (84). Hem TSH hem de sT4 düşükse santral hipotiroidi düşünölmelidir (85).

Hem TSH hem de sT4 yükselmişse tiroid hormon direnci ya da TSH salgılayan hipofiz adenomu akla gelmelidir. Tiroid hormon direnci nükleer tiroid hormon reseptörü TR-Beta mutasyonu sonucunda dokuların tiroid hormonlarına cevap vermemesi sonucu gelişir (9, 77, 86, 87).

Birçok yapısal ve fonksiyonel anormallik tiroid hormon yapımını azaltarak hipotiroidizme neden olabilmektedir. Hipotiroidi nedenleri Tablo 2’de gösterilmiştir (34).

Tablo 2. Hipotiroidi Nedenleri

PRİMER HİPOTİROİDİ NEDENLERİ
Tiroid dokusunun kaybı ve hasarı
<ul style="list-style-type: none">• Kronik otoimmün tiroidit• Geçici otoimmün tiroidit (sessiz ve postpartum tiroidit)• Cerrahi (total/subtotal tiroidektomi)• Radyasyon (baş-boyun bölgesine radyoterapi, RAI tedavisi)• İnfiltratif ve enfeksiyöz hastalıklar• Tiroid agenezis ya da disgenezisi
Tiroid hormon sentez ve salınımında fonksiyonel eksiklikler
<ul style="list-style-type: none">• Tiroid hormon sentezinde konjenital defektler• İyot eksikliği ya da fazlalığı• İlaçlar (antitiroid ilaçlar, lityum, iyot, kontrast maddeler)
SANTRAL (HİPOTALAMİK YA DA HİPOFİZER) HİPOTİROİDİ NEDENLERİ
Fonksiyonel doku kaybı
<ul style="list-style-type: none">• Tümörler (hipofiz adenomu, kraniyofarenjiom, meningiom, disgerminom, gliom, metastazlar)• Travma (cerrahi, kafa travması, radyoterapi)• Vasküler nedenler (hemoraji, iskemi nekroz, hipofiz sapı etkilenmesi)• Enfeksiyonlar (abse, tüberküloz, sifiliz, toksoplazmozis)• İnfiltratif nedenler (sarkoidoz, histiozis, hemokramatozis)• Lenfositik hipofizit• Konjenital nedenler (hipofiz hipoplazisi, septooptik displazi)
TSH sentez ve salınımında fonksiyonel bozukluklar
<ul style="list-style-type: none">• TRH reseptör kodlayan gen, TSH B veya pit-1 mutasyonu• Hipotalamik nedenlerle TRH eksikliği• TSH’nın molekülündeki defekt sonucu etkisizliği• Hipofizden kaynaklanan nedenlerle TSH eksikliği• İlaçlar (dopamin, glukokortikoidler, L-tiroksin kesilmesi)
TİROİD DIŞI NEDENLER
<ul style="list-style-type: none">• Tiroid hormon direnci

1.1.4.2.3. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda nefrotik sendrom ve hipoalbuminemiye yol açan renal hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda da yüzde şişlik, periferik ödem, soluk ve yumuşak deri, anemi ve hiperkolesterolemi görülebilir. Renal hastalığı olanlarda guatr ve tiroid nodüllerinin sıklığı artmıştır. Bu tip hastalarda TBG düzeylerindeki azalma total T4 düzeylerinin de azalmasına yol açar ancak, hipotiroidizmin aksine sT4 azalmamış ve TSH artmamıştır. Çocuklarda Down sendromu hipotiroidizmi taklit edebilir. Down sendromlu hastalarda Hashimoto tiroiditi sıklığının artması ve bu durumun hipotiroidizme neden olması ayırıcı tanıyı güçleştirmektedir (88-90).

1.1.4.2.4. Hipotiroidizm Tanısı

Primer Hipotiroidi: Tiroid bezi yetersizliğinden kaynaklanan nedenlere bağlı gelişen hipotiroididir.

Sekonder Hipotiroidi: TSH yetersizliğine bağlı hipotiroidi gelişmesidir.

Tersiyer Hipotiroidi: TRH yetersizliğine bağlı hipotiroidi gelişmesidir.

Primer hipotiroidi tanısı TSH ve serum sT3-sT4 düzeylerine göre konur. TSH>10 mIU/L sT4 ve/veya sT3 düşük olması klinik hipotiroidi tanısını koydurur.

Hastaların çoğunda semptom ve bulgular genellikle hafif düzeydedir veya nonspesifik olmaları nedeniyle tanıda çok yardımcı değildir. Özgeçmiş veya soygeçmişte guatr varlığı ve/veya kronik otoimmün tiroidit hipotiroidizm için ipucu oluşturabilir. Ayrıca otoimmün hastalığı olanlarda kronik otoimmün tiroidit sıklığı da arttığından iyi bir anamnez tanıda yardımcı olur (9).

Hipotiroidizm varlığını düşündüren fakat spesifik olmayan birçok laboratuvar bulgusu vardır. Bunlar; kreatinin yüksekliği, AST/ALT yüksekliği, hiperkolesterolemi, hiperprolaktinemi, anemi, hiponatremi, homosistein yüksekliği, kreatinin kinaz (CK) ve laktat dehidrogenaz (LDH) artışıdır (9, 77).

Radyolojik veya ekokardiyografik olarak perikardiyal ya da plevral effüzyon, miyokard kontraktilesinde bozulma, elektrokardiyografide T dalgalarında düzleşme ve düşük voltaj saptanabilir (91-93).

Klinik hipotiroidizmi olan hastaların çoğunda neden primer hipotiroidizmdir ve serum TSH değeri yüksek, sT3 ve/veya sT4 seviyeleri düşüktür. Nadiren görülen

hipotalamik veya hipofizer kökenli hipotiroidilerde (santral hipotiroidi) düşük saptanılan sT4 değerine; düşük, normal ya da beklendiği kadar yükselmemiş TSH değerlerinin eşlik ettiği görülebilir (92).

Boyun sertliği, diffüz büyümüş guatr, otoimmun hastalık öyküsü gibi otoimmun tiroiditi düşündüren bulgular varlığında tiroid otoantikör düzeyleri istenmelidir. Kronik otoimmün tiroiditli hastaların %90'ından fazlasında anti-TPO antikoru veya anti-TG antikoru mevcuttur. Antimikrozomal antikör testi ise anti-TG testinden daha duyarlı ve özgündür (92).

Hipotiroidi tanısında USG ve tiroid sintigrafisinin yeri yoktur. Tiroid muayenesinde patolojik bulgu saptanmışsa tiroid USG ile değerlendirme önerilir.

1.1.4.2.5. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar

Klinik hipotiroidizm, hiç bulgusu olmayan veya az semptomu olan hastalardan miksödem komasına kadar değişebilen geniş bir klinik tablo ile karşımıza çıkabilir (94). Hipotiroidi bulgu ve belirtileri, tiroid hormon eksikliğinin gelişme hızına, şiddetine ve ortaya çıktığı yaşa göre değişir. Tiroid hormon eksikliği genellikle yavaş şekilde geliştiğinden hipotiroidizm sinsi ve yavaş bir başlangıç gösterir. İlk değişiklikler çok belirgin değildir; genelde yorgunluk, soğuk intoleransı, kabızlık gibi nonspesifiktir ve iyi tolere edilir. Bu semptomlar dikkate alınmadığında hipotiroidi ilerler ve değişik organ ve sistemlerde değişik bulgu ve belirtiler gösterir. Klinik hipotiroidide sık görülen semptom ve bulgular halsizlik, yorgunluk, uykuya eğilim, adet düzensizliği, infertilite, kas ve eklem ağrıları, tırnaklarda kırılma, seste kalınlaşma, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü, ödem, ciltte kuruluk ve sarı renk, kilo alımı, soğuk intoleransı, konstipasyon, bradikardi ve mental fonksiyonlarda yavaşlama şeklinde sıralanabilir. Hastalarda genellikle hareketlerde ve konuşmada yavaşlama, bradikardi, gode bırakmayan ödem, hiporefleksi ve reflekslerin relaksasyon zamanında gecikme gözlenir (95). Bu tipik bulguların yanısıra hastalar hipotermi, konjestif kalp yetmezliği, plevral efüzyon, psödoobstrüksiyon, ileus, koagulopati, depresyon, ataksi, psikoz, nöbet, koma gibi bulgular ile de karşımıza çıkabilmektedir (54). Yaşlı hastalardaysa bulgular daha silik ve nonspesifiktir (96). Bebeklik döneminde hipotiroidizm, geri dönüşümü olmayan mental ve fiziksel gelişme geriliğine yol açarken çocukluk ve ergenlik döneminde mental bozukluklar geri dönüşümlüdür. Bu semptom ve bulguların hiçbiri hipotiroidizm için spesifik

değildir ve hastanın yaşına, hipotiroidizmin gelişme hızına ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak kişiden kişiye değişebilir. Hipotiroidi hastalarında şiş gözler, kuru ve kırılğan saçlar, kuru ve kaba deri mevcut olup hastalarda tipik bir yüz görünümü oluşmaktadır (86). Ayrıca hipotiroidizm iskelet gelişiminin gecikmesine ve mental bozukluklara neden olabilmektedir (97). Fizik muayenede bradikardi, ödem, kuru ve kırılğan saçlar, hipotansiyon veya hipertansiyon, derin tendon reflekslerinde azalma ve yavaş konuşma gözlenebilir (92, 93). Hipotiroidi semptom ve bulguları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Kronik otoimmün tiroidite (Hashimoto) bağlı olarak gelişen hipotiroidilere vitiligo, pernisiyöz anemi, romatoid artrit, tip 1 DM, Addison hastalığı gibi otoimmün hastalıklar eşlik edebilir (66, 77, 98-103).

Tablo 3. Hipotiroidi Semptom ve Bulguları

SEMPTOMLAR	BULGULAR
• Halsizlik ve yorgunluk	• Anemi
• Kuru ve kırılğan saçlar	• Kuru ve zayıf saçlar
• Kuru ve kaba deri	• Kuru deri
• Soğuk intoleransı	• Hipotermi
• Kabızlık	• Kaşların dökülmesi
• Miyalji	• Eklemlerde zayıflık
• Artralji	• Yavaş refleksler
• Libido azalması	• Myotomi
• Adet düzensizlikleri (menoraji, oligomenore)	• Proksimal miyopati
• Kas güçsüzlüğü	• Muskuler hipertrofi
• Guatr	• Guatr
• Şiş gözler	• Periorbital ödem
• Hafıza zayıflığı	• Mental fonksiyonlarda yavaşlama
• İştahsızlık ve kilo alımı	• Aşırı kilo
• Depresyon ve psikoz	• Psikoz, demans ve ataksi
• Sağırılık	• Sağırılık
	• Hipertansiyon
	• Bradikardi
	• Kalp yetmezliği
	• Perikardiyal efüzyon
	• Karpal tünel sendromu

Yüz görünümü, Cilt ve Eklemler: Hipotiroidi dermis ve diğer dokularda hyaluronik asit birikimine neden olarak ödemli görünüme (miksödem) neden olur. Saçlarda dökülme ve kabalaşma, kuru, kaba ve soluk cilt, ciltteki kurumaya bağlı kaşıntı, tırnaklarda kırılma ve tırnak uzamasında yavaşlama, avuç içleri ve tabanların soğuk ve kuru olması, ciltte sarı renkte renk değişikliği gözlenebilir (77, 86, 104, 105).

Kardiyovasküler Sistem: Tiroid hormonlarının inotropik ve kronotropik etkilerinin kaybı sonucunda kalp hızı ve atım hacmi azalır ve kardiyak atım düşer (106, 107). Miyokard kontraktilesi azalır. Arteriyel kan basıncında hafif yükseklik hastaların %10-20'sinde görülür. Diyastolik hipertansiyon görülebilir ve tedavi ile normale döner. Ciddi hipotiroidide kardiyomegali ve perikard efüzyonu gelişebilir. EKG'de voltaj düşüklüğü, sinüs bradikardisi, T dalgasında düzleşme ve/veya negatifleşme, PR mesafesinde uzama ve genişlemiş QRS görülebilir, nadiren AV blok gelişebilir (91) .

Gastrointestinal Sistem: İştahsızlık ve kabızlık sık görülen bulgulardır. Peristaltik aktivite azalmış, gastrik boşalma zamanı ve barsak geçiş zamanı uzamıştır. Gaza bağlı distansiyon, ileus ve megakolon görülebilir (108). Asit nadiren görülür ve asit sıvısı proteinden ve glukozaminden zengindir. Serum AST, LDH ve CK düzeyleri yüksek bulunabilir Safra kesesi motilitesi azalmıştır (9).

Sinir Sistemi: Baş ağrısı, baş dönmesi, kulak çınlaması, sağırılık, serebellar ataksi, paresteziler, karpal tünel sendromu, derin tendon reflekslerinin gevşemesinde gecikme, kognitif bozukluklar, depresyon, şizoid veya afektif psikoz, bipolar bozukluk görülebilir (33, 34, 54, 77, 109).

Kas-İskelet Sistemi: Çabuk yorulma, myalji, kaslarda güçsüzlük, kas sertliği ve kramplar sık görülür. Artralji, eklem sertliği, eklemlerde efüzyon ve karpal tünel sendromu olabilir. Serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri normaldir, fakat azalmış kemik dönüşümü ve PTH'un etkisine direnç vardır. PTH hafifçe yüksektir ve bunun sonucu olarak da serum 1.25 (OH)₂ vitD3 düzeyleri yüksek bulunabilir, 25 OH vitD3 düzeyi ise normaldir (33, 34)

Genitoüriner Sistem: Renal kanlanmanın azalmasına bağlı olarak glomeruler filtrasyon hızı azalmıştır. Az su içme ve az idrara çıkma görülebilir. Nadiren hafif proteinüri olabilir. Kreatinin seviyesi normal veya hafif yüksek

olabilir. Hastaların bir kısmında uygunsuz ADH salınımı nedeniyle hiponatremi görülebilir (77, 110). Her iki cinste de libido azalmıştır; erkeklerde impotans görülebilir ve kadınlarda ovulasyon düzensizliği ve buna bağlı infertilite olabilir (111, 112).

Hematopoetik Sistem: Eritrosit sedimentasyon hızı hafif yüksek olabilir. Eritropoetin yapımında azalmayla birlikte plazma volümü, eritrosit kütlesi ve kan volümü azalır (113). Hafif düzeyde anemi görülebilir ve görülen anemi normokrom normositerdir (114). Otoimmün tiroid hastalığında hipotiroidiye pernisiyöz anemi eşlik edebilir (115, 116).

Solunum sistemi: Dispne sık görülür (117). Karbondioksit azalmış santral cevap, azalmış difüzyon kapasitesi, azalmış maksimal solunum kapasitesi vardır. Solunum kaslarındaki güçsüzlük alveolar hipoventilasyona sebep olabilir. Üst solunum yolu kaslarında oluşan miyopatiler üst hava yolunda obstrüksiyona sebep olabilmektedir (118-120). Miksödemli hastalarda karbondioksit retansiyonu görülebilir (121). Solunum yolları infeksiyonları artmıştır. Uyku apne sendromu hipotiroidili hastalarda daha sık görülür (122). Tek ya da çift taraflı plevral efüzyon gelişebilir ve tedaviyle geriler (123-125).

1.1.4.2.6. Hipotiroidizm Tedavisi

Hipotiroidizm tedavisi, eksik olan hormon replasmanı esasına dayanır ve dışarıdan verilen tiroid hormon preparatları ile yapılır. T4 tiroid bezinden salgılanan asıl hormondur ve tiroid hormon etkilerinden sorumlu olan T3 için bir prohormon görevi görmektedir. Hipotiroidizm tedavisi için çeşitli hormon preparatları bulunmaktadır. Bunlar; levotiroksin sodyum (L-tiroksin, LT4), lioironin sodyum (L-triiodotironin, LT3), liotriks (1/4 oranında hazırlanmış T3 ve T4 kombinasyonu) ve tiroid USP (1/4 oranında T3 ve T4 içeren domuz tiroid bezi ekstresi)'dir. T3 içeren preparatlarda T3/T4 oranı 1/4 iken normalde tiroid bezinden salgılanan T3/T4 oranı yaklaşık 1/15'dir. Bunlar arasında en çok tercih edilen LT4'dür, çünkü kullanımı kolaydır ve fizyolojik olarak tiroid bezinden salgılanan T4'ü taklit etmektedir. Alınan dozun %70'i çoğunlukla jejunumdan emilir ve açken emilimi tokluğa göre daha fazladır. Yarı ömrü 7 güne kadar uzar ve serum konsantrasyonu gün içinde fazla dalgalanma göstermez. İki doz arasında serum T3 konsantrasyonu stabil kalır. T3 ve T3 içeren kombine preparatlar (liotriks ve tiroid USP) ise hızlıca

emilirler ve yarı ömürleri bir gündür. 2-4 saatte en yüksek serum konsantrasyonuna ulaşarak 6-8 saatte normal düzeyin üstüne çıkarlar ve bu nedenle çarpıntıya neden olabilirler.

Tedavide amaç hastayı ötiroid hale getirmektir. Yeterli LT4 replasmanı ile primer hipotiroidizmlili hastalarda serum TSH normale dönmektedir. Belirli aralıklarla TSH ölçümü, hastanın yeterli tiroid hormon replasmanı alıp almadığını tespit etmek için en iyi yöntemdir. Santral hipotiroidizmlili hastalarda ise tedavinin değerlendirilmesi için TSH yerine sT4 kullanılmalıdır.

Genç ve sağlıklı hastalarda tedaviye ortalama tam replasman dozu olan 1,6 mcg/kg/gün ile başlanabilir (126). Yaşlı hastalarda ise doz 1 mcg/kg olarak hesaplanmalıdır (20). 60 yaşın üstünde ve belirgin kalp hastalığı olmayanlarda tedaviye 50 mcg/gün ile başlanabilir. Yaşlı hastalar yüksek dozda T4'ün etkilerini iyi tolere edemeyebileceklerinden levotiroksin kullanan ve özellikle tremor, çarpıntı, göğüs ağrısı yakınmaları olan hastalarda ilaç dozu kontrol edilmeli, eğer hipertiroidi saptanırsa ilaç bir hafta kesilerek eskisinden daha düşük dozda tedaviye başlanılmalı ve ötiroidi sağlanana kadar kontrol aralıkları sıklaştırılmalıdır (92). Kalp hastalığı varlığında ise başlangıç dozu 25 mcg/gün'ü geçmemelidir. Serum TSH seviyesindeki değişimler 6-8 haftayı bulabileceğinden dozun arttırılması için bu süre beklenmeli ve doz yetersizse her seferinde 12,5-25 mcg/gün arttırılmalıdır. Tedavide amaç TSH değerinin 0,5-2,0 mUI/L arasında tutulmasıdır. Bu değerlerin sağlandığı hastalarda 6-12 ayda bir TSH ve sT4 ölçümü yeterli olmaktadır. Gebelik durumundaysa hipotiroidili hastaların levotiroksin ihtiyaçları artar (127). Bu nedenle gebelerde TSH düzeyleri normale gelene kadar her 3-4 haftada bir kontrol yapılmalı ve sonrasında kontroller her trimesterde tekrarlanmalıdır.

Levotiroksin preparatları asit ortamda çözüldüğünden tiroid hormon emilimi proton pompa inhibitörleri, çöliak hastalığı ve malabsorbsiyondan etkilenebilir. Birçok ilaç da (demir preparatları, kalsiyum karbonat, kolestiramin, sukralfat, alüminyum hidroksit gibi antiasitler, rifampin, fenitoin, fenobarbital) LT4'ün biyoyararlanımını azalttığından bu ilaçlar levotiroksin dozundan en az 4 saat sonra alınmalıdır. En sık yan etki fazla miktarda LT4 tedavisinin verilmesi ve buna bağlı gelişen kalça ve vertebra kırıkları, atrial fibrilasyon, taşikardi, sol ventrikül kütlelerinde artış gibi dolaylı yan etkilerdir (128-132).

Primer Hipotiroidi Tedavisi – TEMD Önerisi (77)

- Hipotiroidide replasman tedavisi levotiroksin ile yapılmalıdır
- Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde levotiroksin 12,5 mcg/gün şeklinde düşük dozla başlanıp 6–8 haftalık aralıklarla doz ayarlaması yapılarak hedeflenen TSH düzeyine ulaşılmalıdır. Riski olmayan genç olgularda levotiroksin yarı dozda başlanıp 4–6 hafta içinde tam doza çıkılabilir.

Miks Ödem Koması: Miks ödem koması mevcut olan uzun seyirli hipotiroidinin ağırlaştığı ve hayatı tehdit eden klinik bir durumdur. Sepsis, soğuğa maruz kalma, santral sinir sistemi hasarları ve travma miks ödem komasını presipite edici faktörlerdir. TSH>10 mIU/L, sT3-sT4 düşük ve organ yetersizliği varlığı miksödem komasını akla getirir. Görülen fizik bulgular hipotermi, bradikardi, solunum yetersizliği ve kardiyovasküler kollapstur (92). Hastalar yoğun bakım ünitelerinde takip edilmeli ve kortikosteroidlere ek olarak intravenöz levotiroksin ve/veya liotironin sodyum verilmelidir.

1.1.4.2.7. Tedavi Takibi

Dozun uygunluğunu değerlendirmek için tedaviye başladıktan 6–8 hafta sonra TSH düzeyine bakılmalıdır. Doz ayarlaması 6–8 haftalık periyodlar ile yapılmalı ve doz arttırımı gerekiyorsa 12,5–25 mcg/kg arasında artışlar yapılmalıdır. Serum TSH düzeyi normal olana kadar izlemler 6–8 haftalık aralıklar ile yapılmalı ve hedeflenen aralığa ulaşıldıktan sonra 6 ay–1 yıllık periyodlar ile TSH takibi yapılması önerilmektedir. Sekonder hipotiroidide ise izlemler serum sT4 düzeyi ile yapılmalıdır (77).

Erken TSH takibi yapılması gerektiren durumlar ise cerrahi, gebelik, araya giren hastalıklar, ilaç değişimi, tiroid metabolizmasını etkileyen ilaçların kullanımındır (77).

Levotiroksin Replasman Tedavisinde TSH Hedefleri (77)

- Risk taşımayan gençlerde TSH 0,5–2,5 mIU/L'dir.
- Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, 65 yaş üzerinde, ileri osteoporozu olanlarda, atrial fibrilasyon varlığında TSH 1–4 mIU/L'dir.
- Gebelerde TSH: İlk trimester 0,1–2,5 mIU/L, ikinci trimester için 0,2–3 mIU/L ve üçüncü trimester için 0,3–3 mIU/L'dir.

1.1.4.3. Subklinik Hipertiroidi

Serum sT3 ve sT4 düzeylerinin normal sınırlar içinde olmasına karşılık TSH düzeyinin düşük olması (genellikle $TSH < 0,5$ mIU/L) ile karakterize bir durumdur (32, 133).

Subklinik hipertiroidi olgularında semptom yoktur veya ılımlı düzeyde semptomlar vardır (134-137). Serbest tiroid hormonları semptomatik olan olguların çoğunda asemptomatik olanlara göre biraz daha yüksek ve TSH düzeyleri daha fazla baskılanmış olarak saptanır.

1.1.4.3.1. Prevalans

Bilinen tiroid hastalığı olmayan kişilerde yapılan çalışmalarda subklinik hipertiroidi prevalansı %2-16 arasında bulunmuştur (32). Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Önceden mevcut olan nodüler tiroid hastalığı ve ileri yaş hastalığın görülme sıklığını arttırmaktadır.

İngiltere’de yapılmış bir çalışmada insanların %6’sında $TSH < 0,5$ mIU/L (70) bulunmuşken ABD’de insanların %1,8’inde $TSH < 0,1$ mIU/L saptanmıştır (138). ABD’de yapılan diğer bir çalışma olan ulusal sağlık ve beslenme araştırmasında (NHANES III), bilinen tiroid hastalığı olan insanlar dışında araştırılan 16.533 kişinin %0,7 sinde subklinik hipertiroidi saptanmıştır (62). Yine NHANES III kapsamında farklı bir grup tarafından yapılan çalışmada TSH konsantrasyonunun sigara içenlerde içmeyenlere göre iki kat fazla baskılanmış olduğu bulunmuştur (139).

Subklinik hipertiroidinin klinik hipertiroidiye ilerlemesi nadiren görülür. 4 yıllık izlem sonucunda yapılan bir çalışmada bu oran %4,3 olarak saptanmıştır (138). Multinodüler guatrı olan hastalarda ise subklinik hipertiroidinin klinik hipertiroidiye ilerleme riski yıllık yaklaşık %5 dolaylarındadır.

Subklinik hipertiroidisi olan hastaların yaklaşık %40-60’ında TSH bir haftadan bir yıla kadar olan bir sürede normale dönmektedir. Bu durum özellikle TSH düzeyi minimal olarak baskılanmış kişilerde görülmektedir (70, 140).

1.1.4.3.2. Etyoloji

Subklinik hipertiroidi etyolojisi endojen ve ekzojen nedenler olmak üzere iki ana grupta incelenebilir. En sık neden ise ekzojen neden olan levotiroksin tedavisidir.

Ekzojen Subklinik Hipertiroidi: Dışarıdan verilen tiroid hormon tedavisi, kortikosteroid ve dopamin kullanımı ve aşırı iyot alımı gibi nedenler ekzojen subklinik hipertiroidi nedenlerini oluşturmaktadır (32). Tiroid hormon replasmanı alan hastaların yaklaşık %25'inde serum TSH düzeyleri düşük saptanmıştır (141).

Endojen Subklinik Hipertiroidi: Endojen nedenler arasında, yeterli tedavi edilmemiş hipertiroidi, erken dönem Graves hastalığı, toksik soliter adenom ve tiroiditler sayılabilir (142). En sık rastlanan sebep ise otonomi kazanmış tiroid adenomları ve multinodüler guatrdir. Yapılan bir çalışmada MNG'si olan hastaların %22'sinde subklinik hipertiroidi tespit edilmiş, bunların da %28'inde görüntüleme otonomi kazanmış alanlar saptanmıştır (143). Yapılan başka bir çalışmada da 55 yaşın üstünde MNG'ye bağlı hipertiroidilerin %57'si, graves hastalığına bağlı olanların ise sadece %6'sı subklinikdir (144). Ayrıca hiperemezis gravidarumu veya trofoblastik hastalığı olan kadınlarda serum koryonik gonadotropin düzeyi çok yüksek ise subklinik hipertiroidi görülebilir (145).

1.1.4.3.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Serum TSH düzeyinin düşük, sT3 ve sT4 düzeylerinin ise normal olmasıyla tanı konur. Tanı konulurken santral hipotiroidi, nontiroidal hastalıklar ve hipertiroidinin iyileşme evresinin de bu klinik tabloya yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (20).

İzole düşük TSH düzeyleri saptandığında ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken nedenler şu şekilde sıralanabilir:

1. Subklinik hipertiroidi
2. Santral hipotiroidi
3. Düşük TSH ile seyreden kritik hasta sendromu
4. Gebelik seyri esnasında (Gebeliğin ilk trimestrinin sonunda TSH değerlerinde fizyolojik bir düşme olmaktadır.)

5. Bazı sağlıklı yaşlılar (Yaşın ilerlemesiyle hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ayar noktasındaki değişimler düşük TSH düzeylerine yol açabilmektedir (136, 146).)

Subklinik hipertiroidi TSH düzeylerine göre iki gruba ayrılır:

1. TSH düşük ama saptanabilir düzeyde olan subklinik hipertiroidi ($0,1 < TSH < 0,5$ mIU/L).
2. TSH saptanamaz düzeyde olan subklinik hipertiroidi ($TSH < 0,1$ mIU/L).

Bu iki durumun ayrılması hastanın takibi ve tedavi kararı bakımından önemlidir (77).

1.1.4.3.4. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçlar

İskelet sistemi ve kardiyovasküler sistem subklinik hipertiroididen en çok etkilenen sistemlerdir. Kardiyovasküler açıdan taşikardi, atriyal ve ventriküler erken vurular görülebilir (147-150). Subklinik hipertiroidisi olan hastaların birçoğu hipertansiftir. Esas önemli olan durum ise atrial fibrilasyon gelişmesidir ve subklinik hipertirodide AF sıklığı artmıştır (151-153). Ancak ötiroidinin sağlanması ile hastaların yakınmalarında azalma sağlanabilir (154). Plazma fibrinojen düzeyleri artmaktadır ve bu hastalarda tromboembolik olay riskinin de artmış olduğu gösterilmiştir (148). Klinik hipertiroidinin; kemik yapım ve yıkımını (turnover) arttırdığı, osteoporoz ve kemik kırıkları için bir risk faktörü olduğu bilindiğinden subklinik hipertiroidizmde de kemik bütünlüğünde bozulma ve mineral yoğunluğunda azalma beklenmektedir. Serum TSH düzeyi 0,1 mIU/L ve altında olanlar hastalarda kalça kırığı riski normal TSH düzeyleri olan bireylerden daha yüksektir (146, 155). Ekzojen subklinik hipertiroidisi olan hastalarda serum osteokalsin düzeyleri artmıştır ve serum TSH düzeyi ile ters yönde koreledir (156, 157). İdrarla kemik kollajeninden oluşan pyridinoline ve hidrokisprolin atılımı artar (158, 159). Kemik rezorpsiyon markerı olan serum karboksi-terminal-I-telopeptide düzeyinin arttığı da gösterilmiştir (160). Subklinik hipertiroidisi olan hastalarda anksiyete, irritabilite, dikkat azalması gibi psikiyatrik yakınmalar da olabilir ve bunlar yaşlılığa bağlı değişimler olarak algılanabilir (71, 161).

Egzersiz toleransında azalma (162) ve egzersiz sırasında fonksiyonların zayıfladığı gösterilmiştir (163). Serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri azalmıştır (164). Kas gücünde azalma görülmüş ve bu durumun tedaviyle düzeldiği saptanmıştır (165). Serum CK düzeyleri azalmıştır (166). Subklinik hipertiroidi mortaliteyi arttırabilmektedir.

1.1.4.3.5. Tedavi

Tedavi açısından öncelikle subklinik hipertiroidinin kalıcı olup olmadığını karar verilmelidir. Bu nedenle tiroid hormonlarının takibinin yapılması gerekir.

Takip için aylık periyodlar ile en az 3 kez TSH düzeyi ölçümü önerilmektedir. İyot uptake'ı ve tiroid sintigrafisi ayırıcı tanıda yardımcı olur.

Asemptomatik genç hastalar tedavi edilmeden izlenebilir.

Yaşlılarda subklinik hipertiroidinin ilk bulgusu atrial fibrilasyon olabileceğinden yaşlı hastalar zaman kaybetmeden tedavi edilmelidirler.

Tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi 0,1-0,5 mIU/L arasında olan hastalar 3–6 aylık periyodlar ile takip edilmelidir.

Tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi 0,1 mIU/L'nin altında olan hastalarda aşağıdaki faktörlerden en az birinin varlığında tedavi önerilmektedir:

- AF ve/veya AF riski olan hastalar (kapak hastalığı, atrium genişlemesi)
- 60 yaşın üstünde olan hastalar
- Kanıtlanmış osteoporoz ve/veya osteopenisi olan hastalar

Komplikasyonlar açısından yüksek riskli hastalar: İskelet sistemi ve kardiyak komplikasyonlar açısından yüksek riskli hastalarda (yaşlılar ve östrojen tedavisi almayan postmenapozal kadınlar) uygulama şu şekilde yapılabilir:

- Serum TSH<0,1 mIU/L olan hastalar tedavi edilmelidir.
- Serum TSH düzeyi 0,1-0,5 mIU/L ise uygulama şu şekildedir:

-Kemik yoğunluğunda azalma varsa veya radyonüklid incelemede yüksek uptake'e sahip alan mevcutsa hasta tedavi edilmelidir.

-Hasta beta bloker alıyorsa, kemik yoğunluğu normalse, sintigrafide yüksek uptake'i olan alan saptanmazsa, radyoaktif iyot uptake'i düşükse hasta izlenmelidir.

Komplikasyonlar açısından düşük riskli hastalar:

- Serum TSH<0,1 mIU/L ise özellikle kemik yoğunluğunda azalma varsa veya radyonüklid incelemede yüksek uptake'e sahip alan mevcutsa hasta tedavi edilmelidir.
- Serum TSH düzeyi 0,1–0,5 mIU/L olan genç ve orta yaş hastalarda tedavisiz izlem yeterlidir (60).

Tüm subklinik hipertiroidi olgularında iyot alımı kısıtlanmalıdır (77).

Genç semptomatik ve/veya kardiyak riski olan hastalarda düşük doz antitiroid ilaç kullanılmalıdır. İlk tercih edilen ilaç metimazol'dür ve 5–15 mg/gün metimazol semptomları kontrol altına almaktadır. Metimazolün kullanılmadığı durumlarda ise ikinci tercih olarak propiltiyourasil 50–150 mg/gün kullanılabilir.

Subklinik hipertiroidinin tedavisinde beta blokerler adrenerjik hiperaktiviteyi azaltırlar ve bu nedenle semptomatik tedavide (taşikardi, anksiyete gibi) etkilidirler. Osteoporoz ve/veya osteopenisi olan hastalarda bisfosfonatlar kullanılabilir.

Cerrahi ve radyoaktif iyot ile tedavi seçenekleri ise etyolojik nedene bağlı olarak düşünülebilir.

1.1.4.4. Hipertiroidi

Tiroid bezinden salgılanan tiroid hormon konsantrasyonlarının artması sonucu dokuların, bu hormonlar ile yüksek oranda karşılaşmaları durumudur (167). Klinik hipertiroidi baskılanmış TSH ile birlikte serumda yüksek sT3 ve sT4 düzeylerinin bulunmasıyla karakterizedir (77). Tirotoksikoz ise nedeni ne olursa olsun serumda tiroid hormon fazlalığının neden olduğu biyokimyasal ve/veya klinik bulguları ifade eden genel terimdir. Tiroid hormonları bazı durumlarda ektopik olarak struma ovarii ve metastatik folliküler kanser gibi dokulardan da salgılanır ve bu durumda hepsine birden tirotoksikoz denir (86).

1.1.4.4.1. Prevalans

Hipertiroidi prevalansı değişmekle birlikte daha çok iyot alımına bağlı olmak üzere, tirotoksikozların %60-80'inde Graves hastalığı ile bulunur. Tipik olarak 20-50 yaşları arasında ortaya çıkar (86). Hipertiroidizm prevalansı kadınlarda %0,5-2,0 arasındadır ve erkeklere oranla 10 kat daha sık görülür (168, 169). Altmış yaş ve üstündeki popülasyonda ise hipertiroidi insidansının daha genç popülasyona oranla yedi kat arttığı bildirilmiştir (93).

1.1.4.4.2. Etiyoloji

Hipertiroidinin en sık nedenleri Graves hastalığı, toksik multinoduler guatr ve toksik adenomlardır. Otonom fonksiyon gösteren tiroid adenomu, tiroiditler ve aşırı T4 tedavisi de nadiren tirotoksikozu neden olabilir. Tablo 4'te tirotoksikoz nedenleri gösterilmiştir (34).

Tablo 4. Hipertiroidi Nedenleri

- 1-Artmış RAI Tutulumu Olanlar
 - a-Otoimmün Tiroid Hastalıkları
 - Graves Hastalığı
 - Hashitoksikozis
 - b-Otonomi Kazanmış Tiroid Dokusu
 - Toksik adenom
 - Toksik Multinodüler Guatr
 - c-TSH Bağımlı Hipertiroidizm
 - TSH salgılayan hipofizer adenom
 - Nonneoplastik TSH bağımlı hipertiroidizm
 - d-HCG Bağımlı Hipertiroidizm
 - Hiperemesis gravidarum
 - Trofoblastik hastalık (hidatiform mol, koriyokarsinom)
- 2-Düşük RAI Tutulumu Olanlar
 - a-Subakut Tiroiditler
 - Subakut granülomatöz tiroidit (de Quervain's)
 - Subakut lenfositik tiroidit
 - Postpartum tiroidit
 - b-Eksojen Tiroid Hormon Alımı
 - Aşırı replasman tedavisi
 - Yetersiz supresyon tedavisi
 - Tirotoksikozis Factitious
 - c-Ektopik Hipertiroidizm
 - Struma ovarii
 - Metastatik folliküler tiroid kanseri

1.1.4.4.3. Semptom, Bulgu ve Klinik Sonuçları

Hipertiroidili hastaların anamnezlerinde ve fizik muayenelerinde hipertiroidi ile uyumlu bulgular saptanmaktadır. İştah artışı, artmış iştaha rağmen artan metabolik hıza bağlı olarak kilo kaybı, çarpıntı, tremor, sinirlilik, hiperaktivite, sıcak intoleransı, aşırı terleme, irritabilite, uyku bozuklukları, yorgunluk, kas güçsüzlüğü barsak motilitesinde artış, diplopi, dispne, fotofobi, kadınlarda menstrüel kanamayla ilgili değişiklikler, tiroid bezi boyutlarında artış yardımcı bulgular olabilir. Uykusuzluk ve konsantrasyon bozukluğu siktir; bu nedenle apathetic tirotoksikozis

yaşlı hastalarda yanlışlıkla depresyonla karıştırılabilir (86). Hipertiroidi semptom ve bulguları Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Hipertiroidi Semptom Ve Bulguları

SEMPTOMLAR	BULGULAR
<ul style="list-style-type: none">• Sinirlilik• Çarpıntı• Kilo kaybı• Terleme artışı• Sıcak intoleransı• İştah artışı• Güçsüzlük ve halsizlik• Göz yakınmaları• Hiperaktivite ve irritabilite• Dispne• İshal	<ul style="list-style-type: none">• Taşikardi• Tremor• Guatr• Göz bulguları (egzoftalmus, göz kapağı retraksiyonu)• Atriyal fibrilasyon• Cilt değişiklikleri (sıcak ve nemli cilt)• Hepatosplenomegali• Kas zayıflığı ve proksimal myopati• Oligomenore• Libido azalması

Tedavi edilmeyen hastalarda klinik kötüleşir. Uygun tedaviler öncesinde mortalite %10-30 arasındaydı. Antitiroid ilaçlarla tedavi sonrası remisyona giren hastaların %15’inde destrüktif otoimmün süreç sonucu olarak hipotiroidizm gelişebilmektedir. Graves hastalarında oftalmopati, başlangıçtaki 3-6 ayda kötüleşir ve bunu takiben 12-18 ayda özellikle yumuşak doku değişikliklerinde düzelmelerin olduğu plato fazı ile stabilleşir. Tiroid dermopatisi sıklıkla Graves hipertiroidizmin gelişiminden 1-2 yıl sonra görülür ve spontan olarak düzelebilir.

1.1.4.4.4. Hipertiroidizm Tanı ve Ayırıcı Tanısı

Hipertiroidizm tanısı iyi bir anamnez ve detaylı bir fizik muayene ile başlar. Hipertiroidiyi düşündüren semptomlarla başvuran bir hastada, tanıyı kesinleştirmek için ilk yapılacak laboratuvar tetkikleri serum TSH ve sT4 ölçümü olmalıdır. sT4 düzeyi normal olarak saptandığında sT3 düzeyi bakılmalıdır. Hipertiroidi tanısında serum sT3 ve sT4 seviyeleri yüksek, TSH seviyesi düşüktür (133, 170). Normal TSH ve yüksek sT4 düzeyi tespit edilmesi, TSH adenomu veya tiroid hormon direncini düşündürür. Laboratuvar olarak hipertiroidi tanısı doğrulandıktan sonra etyolojiye yönelik ayırıcı tanı testleri yapılır ve bunların başında RAIU (veya Tc uptake) gelir. Böylece düşük uptake’li hipertiroidiler (tirotoksikoz, tiroiditler, eksojen tiroid hormon kullanımı) ile normal ya da yüksek uptake’li hipertiroidiler (Graves hastalığı, TMNG, OTN) birbirinden ayrılır. Tiroid sintigrafisi, toksik multinodüler guatr

(TMNG) ve otonom toksik nodül (OTN) tanısında hiperaktif nodülleri göstermede yararlı olabilir (77).

Tiroid stimulan hormon reseptörü antikoru, Graves tanısının kesin olmadığı durumlarda (özellikle sessiz tiroidit ile Graves hastalığı ayırıcı tanısında) kullanılabilir (171). Tg, ekzojen tiroid hormon kullanımına bağlı tirotoksikozun tespit edilmesinde faydalıdır (77).

Biyokimyasal olarak kesinleşmiş hipertiroidi hastasında, palpasyonda diffüz guatr, oftalmopati, TPO antikor pozitifliği ve bireysel ya da ailesel otoimmün bozukluk öyküsü de mevcutsa Graves hastalığının tanısı aşıkardır. Bu özelliklerin eksik olduğu hastalarda ayırıcı tanıda Graves hastalığındaki diffüz ve artmış tutulum, diğer nodüler tiroid hastalığı, destrüktif tiroiditis, ektojik tiroid dokusu ve factitious tiroiditisten radyonükleid incelemeler ile ayrılabilir. TSH salgılayan hipofiz adenomuna bağlı gelişen sekonder hipertiroidizmde de diffüz guatr görülebilmektedir. Tirotoksikozun klinik özellikleri, panik atak, feokromasitoma ve malignite ile birlikte olan kilo kaybı gibi diğer bozukluklarla da karışabilmekte ve TSH düzeyinin normal olmasıyla ekarte edilebilmektedir. Normal TSH düzeyi, diffüz guatr nedeni olan Graves hastalığını da ekarte ettirmektedir (86).

Hipertiroidi Tanısı – TEMD Önerisi (77)

- Hipertiroidi tanısı baskılı TSH, yüksek sT3 ve sT4 düzeyleri ile konulur.
- Hipertiroidi ayırıcı tanısında kuşku varsa RAIU (veya 99mTc uptake) yapılmalıdır.
- Uptake yapılamadığı durumlarda tiroid sintigrafisi kullanılabilir.
- Otoimmün tiroid hastalığı düşünüldüğünde anti-TPO ölçülmelidir.
- Tg ölçümü faktisiyöz hipertiroidi ayırıcı tanısında önemlidir. Düşük/ölçülemez Tg düzeyleri dışarıdan fazla tiroid hormon alımına işaret etmektedir.

1.1.4.4.5. Hipertiroidizm Tedavisi

Hipertiroidizmin tedavi seçenekleri arasında antitiroid ilaçlar, tiroid cerrahisi ve radyoaktif iyot tedavisi bulunmaktadır (92).

Tedavi için en sık kullanılan antitiroid ilaçlar tiyoüre grubu olan propiltiyourasil (PTU) olup, metimazol (MMI) ve karbimazol ise kullanılan diğer ajanlardır. Bu ilaçlar tiroid bezi tarafından aktif olarak tutulurlar. Bu ilaçların temel

etkileri tiroid peroksidazı baskılayarak tiroid follikül hücrelerinden T4 ve T3 yapımını engellemektir. PTU bu etkisine ek olarak tip 1 deiyodinazı da inhibe ederek periferik dokularda T4'den T3'e dönüşümü baskılar (86) ve T3 düzeylerinde %10-20 arasında azalma sağlar. Bu etki MMI ile görülmez, ancak MMI PTU'dan en az 10 kat daha potenttir. Antitiroid etkilerinin yanısıra MMI ve PTU'nun immünsüpresif etkileri olduğu da düşünülmektedir (172).

Hem MMI'nın hem de PTU'nun tamamına yakını gastrointestinal sistemden emilmektedir. MMI'nın yarı ömrü 6-8 saat, PTU'nun yarı ömrü ise 1-2 saat kadardır. PTU'nun etki süresi 12-24 saat arasındayken MMI'nın etkisi 24 saatten uzun devam edebilir. PTU çoğunlukla karaciğerde glukoronid ile konjuge edildikten sonra idrarla atılır. MMI'nın atılımı da karaciğer hastalığı olanlarda yavaşlamışken renal hastalığı olanlarda değişmez. Serbest halde dolaşımda bulunan MMI'dan farklı olarak PTU %80-90 oranında proteine bağlı halde bulunur. Bu özelliği nedeniyle serbest halde bulunan ilaç konsantrasyonu düşük olduğundan ve zarları geçemediğinden PTU'nun gebe ve emziren kadınlarda kullanımı kolaylaşmaktadır (77, 127, 173).

Genelde kullanılan başlangıç dozu MMI ile 20-30 mg/gün iken PTU ile 300 mg/gündür. Her iki ilaç da bölünmüş dozlarda günde 3 kere kullanılabilirse de MMI daha düşük dozlarda günde tek doz olarak verilebilmektedir. Antitiroid ilaç kullanan hastalar serum sT4 ve sT3 ölçümleri ile 4-12 haftalık aralıklarla takip edilmeli, ötiroidi sağlandıktan sonra dozlar azaltılmalı, bir kaç aylık aralarla tiroid fonksiyon testleri kontrol edilmeli ve sonrasında da ilaç kesilmelidir (92). Tiroksin ile kombinasyonlarında antitiroid ilaçların iki yıllık tedavi sonrası remisyon sağlama oranları %40-%65 arasında saptanmıştır (170). Gebelerde görülen hipertiroidi; annede kalp yetersizliği, tiroid fırtınası, preeklampsi, erken doğum, düşük ve ölü doğum gibi komplikasyonlara neden olabilir (173). Gebelerde antitiroid ilaçlar optimal tedavi seçeneğidirler ve propiltiourasil plasentadan daha az geçtiğinden tercih edilmelidir (127, 173). Amaç annenin hipertiroidisini bebekte hipotiroidi oluşturmamak için mümkün olan en düşük dozla kontrol altına almaktır. Hastalar doğumdan önce her hafta, doğum sonrası da altıncı haftaya kadar takip edilmelidir; çünkü doğum sonrası annede hipertiroidi seyri kötüleşebilir. Eğer düşük doz antitiroid tedavi yetersizse ya da anne bu tedaviyi tolere edemiyorsa ikinci trimesterde bilateral subtotal tiroidektomi uygulanabilir (127, 173).

Antitiroid ilaçların kullanılması ilaç ve doza bağımlı olarak %3-12 hastada toksik reaksiyon gelişmesine neden olabilir. En sık görülen yan etkiler artralji, ateş, cilt döküntüsü ve kaşıntı şeklindeki alerjik reaksiyonlardır (92). Nötropeni ve agranülositoz ise en ciddi komplikasyonlardır (92). PTU başlandıktan yaklaşık 2 ay sonra hastaların 1/3'ünde aminotransferaz seviyelerinde hafif artış görülebilir. Daha ciddi yan etkiler olan agranülositoz, aplastik anemi, hepatit, kolestaz, lupus benzeri sendrom ve vaskülit ise oldukça nadirdir (174-176).

Beta antagonistleri tirotoksikozlu hastaların tedavisinde yardımcı ajanlardır. Adrenerjik reseptör blokajı ile anksiyete, çarpıntı, tremor gibi birçok tirotoksikoz semptomunu baskılayabilirler. Ayrıca beta antagonistlerin klinik açıdan da önemsiz derecede T4'ün T3'e dönüşümünü engelleme ve T3 seviyelerini az oranda düşürme etkileri de mevcuttur. Semptomatik iyileşme amaçlı en sık kullanılan ilaç propranololdür. Başlangıç dozu 80 mg/gün olmakla birlikte doz 240-360 mg/güne kadar çıkılabilir. Beta blokerleri tolere edemeyen hastalar diltizem benzeri kalsiyum kanal blokerlerinden fayda görebilirler (92).

Radyoaktif iyot tedavisi (I131) orta düzeyde hipertiroidisi ve tiroid büyümesi olan yaşlı hastalarda, daha önce antitiroid ilaçlara alerjik ya da toksik reaksiyon gelişen hastalarda ve ilaç alımının sağlanamadığı durumlarda tercih edilir. RAI tedavisi için I131 kullanılmakta olup bu tedavi sıklıkla Graves hastalığı, toksik otonom nodüller ve toksik multinodüler guatrların tedavisinde kullanılmaktadır. Cerrahi tedavi endikasyonları arasında, uzun süreli antitiroid ilaç tedavisine rağmen cevap alınamayan ya da ilaca karşı toksik reaksiyon geliştiren ve RAI tedavisine uygun olmayan hastalar, aşırı tiroid büyümesi olup obstrüksiyona ya da kozmetik bozukluğa neden olan durumlar ve tiroid ince iğne aspirasyonunda malign ya da şüpheli olarak tanımlanan nodüllerin varlığı yer alır (85, 86).

Yaşlı Hastalarda Hipertiroidi Tanı ve Tedavisi – TEMD Önerisi (77)

- Yaşlı hastalarda hipertiroidi tanısı düşük TSH, yüksek sT4 ve/veya yüksek sT3 ile konur. Tanıyı değerlendirirken TSH düşüklüğü yapabilecek ilaçlar (özellikle iyotlu ilaçlar) ve tiroid dışı hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır.
- Hastaların hızlı bir şekilde ATİ ile (öncelikle metimazol ile) ötiroid hale gelmeleri sağlanmalıdır.
- Toksik adenomlar için, ötiroidizm sonrası RAI-131 ve seçilmiş hastalarda cerrahi ile kesin tedavi düşünülmelidir.
- Kesin tedaviyi istemeyen ve genel durumu buna izin vermeyen hastalarda uzun süreli düşük ATİ seçeneklerinden biri olabilir.

Toksik Multinodüler Guatr ve Otonom Nodül Tedavi Yaklaşımı – TEMD Önerisi (77)

- TMNG ve OTN'de hipertiroidi tedavisi kalıcı (ablatif) tedavi olmalıdır.
- TMNG tedavisi, ATİ ile ötiroidi sağlandıktan sonra cerrahi veya RAI-131 ile olmalıdır.
- Genç, asemptomatik, hafif hipertiroidisi olan hastalar ATİ almadan RAI tedavisi alabilirler.
- Kalıcı tedavi öncesi hazırlık amacı ile ötiroidi sağlanıncaya kadar ATİ verilebilir.
- Genç ve sağlıklı erişkinde, büyük ve intratorasik guatr veya kanser şüphesi bulunan hastalarda cerrahi tedavi seçilmesi daha uygundur.
- Tek veya sınırlı sayıda hiperaktif nodül varlığında ve bası belirtisi olmayan hastalarda RAI-131 verilebilir.

Gebelikte Hipertiroidi Tanı ve Tedavisi – TEMD Önerisi (77)

- Gebelikte hipertiroidi tanısı düşük TSH, yüksek T4/sT4, sT4 indeksi ve yüksek sT3 düzeylerine göre konur.
 - Gebelikte total T4'ün üst sınırı normalin 1,5 katı olarak kabul edilmelidir.
 - Geçici gestasyonel tirotoksikoz ayırımı ilk 12 hafta için yapılmalıdır. 12 haftadan uzun hipertiroidisi olan vakalar hipertiroidi tedavisi açısından değerlendirilmelidir.
 - Gebelikte hipertiroidi tedavisi, tanı kesinleştikten ve özellikle geçici gestasyonel tirotoksikoz ile ayırıcı tanı yapıldıktan sonra 150–300 mg/gün PTU ile yapılmalıdır.
 - Amaç hastanın hafif hipertiroid/ötiroid durumda tutulmasıdır. Sık aralıklarla (4 hafta) kontrol yapılmalı ve hipotiroidiye (T4'ün düşmesine) izin verilmemelidir.
 - İdame yüksek doz (PTU>150 mg/gün) ilaç ihtiyacı gösteren ağır hipertiroidide uygun dönemde cerrahi tedavi düşünülebilir.
 - İlk trimesterde PTU tercih edilmelidir.
 - Gestasyonel tirotoksikozu ekarte etmek ve neonatal hipertiroidi riskini azaltmak için 2. trimesterde TSH reseptör antikoru bakılmalıdır.
 - Perinatoloji takibi sağlanmalıdır.
-

1.1.4.4.6. Graves Hastalığı

Graves hastalığı tiroidin otoimmün bir hastalığıdır. Hipertiroidinin en sık formu olan Graves hastalığında hipertiroidiye tiroid stimulan immunglobulinlerin varlığı yol açmaktadır (173). Graves hastalığında hem B hem de T lenfositler bilinen üç tiroid otoantijenine karşı yönelmişlerdir. Bu antijenler; Tg, TPO ve TSH reseptörüdür. TSH reseptörü, Graves hastalığında primer otoantijen iken diğer tiroid otoantijenlerinin sekonder olarak olaya katıldığı düşünülmektedir (177, 178).

Hastalarda gözlenen hipertiroidi TSH reseptörüne (TSH-R) karşı gelişmiş, tiroisitler üzerinde TSH gibi etki gösteren, tiroksin ve triiyodotironin yapımını uyarıcı otoantikolar (TRAb veya TSAb) nedeniyle meydana gelmektedir. Tiroid bezi TSH-R aracılığıyla bu antikolar tarafından uyarılmakta ve hormon yapmaktadır. Bu tip antikolar normal popülasyonda bulunmadıklarından hastalığa özgü oldukları kabul edilmektedir. Tedavi edilmemiş Graves hastalarının %80-100'ünde bu antikolar pozitif saptanmaktadır. Graves hastalarında saptanan diğer otoantikolar TPO ve Tg'dir (20). Birçok otoimmün hastalıktan farklı olarak bu otoantikolar sadece hastalığın belirteci değil, aynı zamanda hastalığın temel özelliği olan hipertiroidizmden de sorumlu olan faktörlerdir. Ayrıca, sodyum iyodür taşıyıcı gibi bazı minör antijenlere karşı da antikor gelişebilmektedir.

Graves hastalığı 40 yaşından önce ortaya çıkan hipertiroidizmin en sık nedenidir, ancak her yaşta görülebilir. Kadınlarda erkeklerden daha fazla gözlenmektedir (34). Hayatın 3. ve 4. dekadlarında en sıktır ve 10 yaşından önce nadirdir. Kadın erkek oranı 7-10/1'dir.

Graves hastalığı diffüz guatr, tirotoksikoz, infiltratif oftalmopati ve nadiren de infiltratif dermopati ile karakterizedir.

Tanıda yüksek serum sT4 ve sT3 değerleri ile baskılanmış TSH düzeyi bulunmaktadır (170). Tiroid otoantikoları ve radyoaktif iyot uptake testleri Graves hastalığı ile ağrısız, postpartum ve subakut tiroditlerin ayırıcı tanısında yardımcı olabilir (92). Graves hastalığında RAIU artmıştır. TSAb pozitifliği Graves için diagnostiktir, fakat her zaman klinik durumla korelasyon göstermez (179).

Sadece sT4 düzeyinin yüksek olduğu (T4 toksikozu) ya da nadiren sadece sT3 düzeylerinin yüksek saptandığı (T3 toksikozu) hastalar görülebilmektedir. Bu hastalarda da TSH mutlaka baskılı bulunmaktadır.

Graves hastalığı tedavi seçenekleri arasında antitiroid ilaçlar, tiroid cerrahisi ve radyoaktif iyot tedavisi bulunmaktadır (92). Bütün tedavi seçeneklerinin olumlu ve olumsuz yanları vardır ve hiçbiri ideal bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmemektedir. Bu yöntemlerin her hastaya göre gözden geçirilmesi ve hastaya göre uygulanması en doğru olanıdır. Tedavi seçenekleri hastalara ayrıntılı olarak anlatılmalı, olası tüm yan etkiler belirtilmeli ve tedavi öncesi hastanın onayı alınmalıdır.

Graves hastalığında, antitiroid ilaçlar ilk tedavi seçeneğidir. Tiyonamid türevleri PTU ve MMI kontrendikasyon yoksa ilk seçenektir. Hem MMI hem de PTU Graves hastalığında tirotoksikozun kontrol edilmesinde oldukça etkilidir ve iki ilaç arasındaki seçim kişisel tercihlere dayanır. PTU'nun periferde ek olarak T4-T3 dönüşümünü baskılama özelliği olsa da, MMI ile serum T4 ve T3 konsantrasyonlarının daha hızlı normale döndüğü düşünülmektedir (180, 181). Tedaviye 8 saatte bir 100-150 mg PTU veya 12 saatte bir 10-30 mg metimazol ile başlanmalıdır. Başlangıç dozu tiroid bezinin büyüklüğüne, hastalığın ağırlığına ve tıbbi aciliyete göre ayarlanmalıdır. Birçok hastada ötiroid durum 4-12 haftada sağlanmaktadır (85).

Graves hastalığında sıklıkla kullanılan bir diğer tedavi seçeneği radyoaktif iyot tedavisidir. RAI tedavisi antitiroid ilaçlara oranla daha yavaş etki gösterse de etkinlik, güvenilirlik ve maliyet açısından oldukça ideal bir tedavi yöntemidir. Başlıca dezavantajları ise oftalmopatinin kötüleşmesi, sıklıkla ortaya çıkan ve geç dönemde artan hipotiroididir. RAI tedavisinde hastaya kapsül olarak veya su içinde tek doz oral I131 verilir. Doz, tiroid bezinin büyüklüğüne, radyoaktif iyot tutulum oranına, tirotoksikozun ciddiyetine ve antitiroid ilaç kullanımına bağlı olarak 5-15 mCi arasında değişebilmektedir. Günümüzde tedavi için standart bir doz belirlenememiştir ve radyoaktif iyot sonrası yüksek oranda hipotiroidi ortaya çıkmaktadır (182).

Graves hastalığı tedavisinde eskiden sıklıkla kullanılan tiroid cerrahisi ise günümüzde çocukluk veya ergenlik dönemi tirotoksikozu, diğer tedavi yöntemlerini tolere edemeyen gebeler, ciddi oftalmopati ve büyük, bası semptomları olan guatr varlığı gibi özel durumlarda tercih edilmektedir (183). Graves hastalığında,

komplasyonların en aza indirilmesi için cerrahi yöntem olarak subtotal tiroidektomi daha sık uygulanmaktadır.

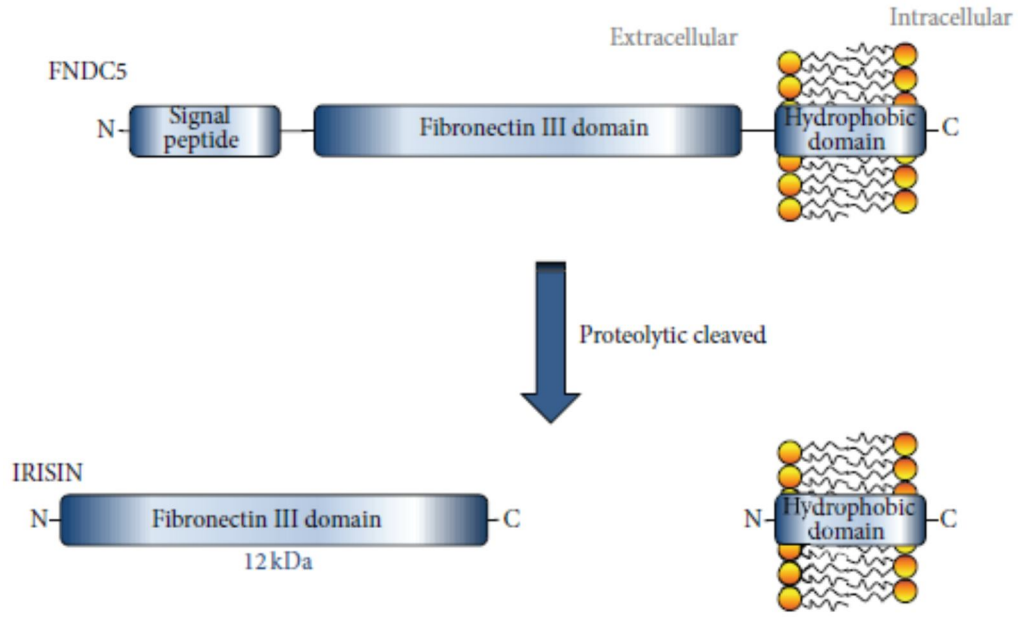
Graves Hastalığında Tedavi Seçimi – TEMD Önerisi (77)

- Tedavi seçeneklerinin olumlu ve olumsuz yönleri hastaya ayrıntılı olarak anlatılmalı ve tedavi kararı hastayla birlikte verilmelidir.
- İlk başvuruda her üç tedavi için gerekli olan endikasyonlar (gebelikte ATİ kullanımı, büyük veya nodüllü guatrda cerrahi seçimi gibi) dışında ATİ, RAI-131 ve cerrahi tedavi tercih sırası tavsiye edilir.
- Yeterli süre ATİ kullanımı sonrasında nüks geliştiğinde sırası ile RAI-131 ve cerrahi tedavi önerilir.
- Anti tiroid ilaç tedavisi sırasında takip başlangıçta 3–6 haftalık aralıklar ile sonrasında ise 2 ayda bir TSH ve sT4, sT3 düzeyi ölçümü ile yapılmalıdır.
- Tedavi öncesinde tam kan sayımı AST/ALT bakılmalıdır, sonuçlarda bozukluk varsa takip edilmelidir.
- Yüksek ATİ dozlarında AST, ALT takibi yapılmalıdır.

1.2. İrisin

İskelet kası hücreleri otokrin, parakrin ve endokrin şekilde etki gösteren sinyal sitokinleri/peptitleri salgılama yeteneğine sahiptirler. Bu sitokinler ‘myokin’ olarak adlandırılırlar ve iskelet kası ya da hedef organlarda lokalize olarak hormon gibi fonksiyon görürler (184). İskelet kasının myokin olarak adlandırılan, birçok fizyolojik ve metabolik yolların düzenlenmesinde sorumlu olan bu sinyal peptitlerinin salınması suretiyle periferik endokrin bir organ gibi işlev gördüğü gösterilmiştir (185, 186).

Fibronectin type III domain containing protein 5, 2011 yılında fibronectin tip 3 tekrarı içeren gen ailesinin bir üyesi ve irisin öncülü olan küçük bir protein olarak ön plana çıkmıştır. 2012’de Bostrom ve ark. (2) irisin prekürsörü olan ve egzersiz hormonu olarak düşünülen FNDC5’i yeniden tanımlamışlardır. FNDC5 bir transmembran protein tipidir ve hücre membranına yerleşmiş, iki fibronectin etki alanı ve bir hidrofobik alanı olan bir sinyal peptidine sahiptir (187, 188). Şekil 1 FNDC5 ekspresyonunu ve yapısını göstermektedir (189).



Şekil 1. FNDC5 ekspresyonu ve yapısı (189)

İrisinin FNDC5'in protein ürünü olarak adlandırılmasından önce FNDC5 iki bağımsız grup tarafından keşfedilmiş (2) ve bu gen aileleri "PeP" (187) ve "FRCP2" (188) olarak adlandırılmıştır. PeP ve FRCP2'nin yetişkin farelerde iskelet kasında, kalpte ve beyinde eksprese edildiği bulunmuş (2, 188), ancak adipoz dokuda PeP ve FRCP2 sentezlenmesi değerlendirilememiştir (2, 188).

Bostrom ve ark. (2) tam uzunluktaki FNDC5'in bir transmembran proteini olduğunu, C- terminal kısmının sitoplazmada lokalize olduğunu ve ekstraselüler N-terminal bölgesinin ise henüz tanımlanmamış bir proteaz tarafından ayrıldığını göstermişlerdir. Böylece 2012 yılının haziran ayında kas dokusundan sekrete edilen bu yeni molekülü tekrar tanımlayarak eski Hellen mitolojisinde haberci tanrıça olan İris'ten esinlenerek irisin olarak adlandırmışlardır (2).

İrisin, kaslardan salgılanan, tip 1 membran proteini FNDC5'in parçalanma ürünü olup, yaklaşık 12 kDa (12587 Da) moleküler ağırlığında, yüksek glikolize bir polipeptit olarak dolaşıma salınan ve 112 aminoasitten oluşan bir peptit olarak tanımlanmıştır (2). İrisin FNDC5 geninden transkibe edilir, kasların ekstraselüler yüzeylerinde proteolitik olarak ayrılarak hücre membranına transfer edilir ve plazmaya salınır (2).

Fibronectin type III domain containing protein 5'in 25 kDa'lık formu kasta ve farklı türlerin serumlarında gözlenebilirken yaklaşık 12 kDa'luk olan irisin bandı

şimdiye kadar saptanamamıştır. Ancak irisinin dikkate değer yönü aminoasit dizininin birçok memeli türleri arasında %100'e yakın homoloji göstermesidir (2, 190).

İrisin ilk olarak iskelet kası hücrelerinde tanımlanmasına rağmen kesin lokalizasyonu henüz kanıtlanmamıştır. İrisin kalp kasında baskın olmak üzere tükürük bezleri, karaciğer ve böbrek gibi periferik dokularda da sentezlenir. İrisin boyama erkek farelerde beyinde (nöronlar ve nöroglia), kardiyak ve iskelet kasında (lifler) ve deri (sebase bezler) dokularında bulunmuştur. Ayrıca testiste (seminifer tübüller, bazı fetal spermatojenik hücreler ve fetal leydig hücreleri ve erişkin testiste, fetal insan epididiminde duktus epididimiste); pankreasta (langerhans adacıkları, seröz asini hücreleri, intralobular ve intralobular duktus hücreleri); karaciğerde (hepatositler, Kupffer hücreleri ve sinüzoidal endotelial hücreler); dalakta (subkasüler alan ve periarteriyel lenfatik yapraklar) ve midede (gastrik paryetal hücreler, tunika muskularis hücreleri) gösterilmiştir (191).

İrisinin enerji ve glukoz metabolizması gibi birçok metabolik yolda etkili olduğu ve egzersizin yararlı etkilerine aracılık ettiği rapor edilmiştir (2-4). İlk olarak farelerde beyaz adipoz dokunun kahverengi benzeri yağa dönüşümünü uyurma potansiyeli olan peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1a (PGC-1a) bağımlı myokinin olarak tanımlanan irisinin, beyaz adipoz dokuda egzersiz sırasında enerji harcanması ve termogenez artışıyla sonuçlanan beyaz yağ hücrelerinin kahverengileşmesini tetiklemek amacıyla salgılandığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda irisinin ısı enerjisi üretmek için kalori yakılmasını sağlayan beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşümünü yani termogenezi kolaylaştırdığı rapor edilmiştir (2). İrisin hem hücre kültürlerinde hem de fare modellerinde uncoupling protein-1 (UCP1) seviyelerini arttırarak subkutan adipositlerin kahverengi yağ dokusuna dönüşmesine ve termogeneze neden olmaktadır (2). İrisin iskelet kası hücrelerinden egzersize yanıt olarak salgılanır ve kahverengi yağ geçişi uyardığı yağ dokusunda sirküle edilir. Serbestleştikten sonra da kahverengi benzeri adipositlerin (bej hücreler) tanıtımı için adipoz dokuya sinyal gönderir. Bu nedenle irisinin egzersiz duyarlı ve PGC-1a bağımlı bir myokin olduğu ileri sürülmektedir (2). Bostrom ve ark. farelerde kas spesifik peroxisome proliferator-activated receptor

γ (PPAR γ) coactivator 1a (PGC-1a) aşırı ekspresyonunun kahverengi yağ benzeri gen programını indüklediğini bulmuşlardır(2).

İnsanlarda irisin ekspresyonu ise Raschke ve ark. (192) tarafından araştırılmış ve bu yazarlar insanlarda FNDC5'in alternatif bir başlangıç kodonu kullandığının altını çizmişlerdir. Çünkü diğer türler klasik ATG başlangıç kodonuna sahipken insan irisin mRNA'sı kesin konumda AUA başlangıç kodonuna sahiptir. Bu nedenle, farklı antikör ve metodlarla yapılan çok sayıda insan kan irisin ölçüm çalışmaları bu sorunu kapatıyor gibi görünse de (4, 6, 193-197) insan geninin bu proteini kodlamayabileceği ihtimali gündeme gelmiştir (192). Ancak bazı çalışmalar irisinin hem insan hem de fare plazmasında mevcut olduğunu göstermiştir (2). Bostrom ve ark. (2) çalışmalarında irisinin insan ve fare plazmasında mevcut olduğunu ve izleyen egzersizlerle regüle edildiğini kanıtlamışlardır. Ancak FNDC5'in ekstraselüler kısmının bölünmesi ve sonuç olarak ortaya çıkan irisin peptidinin salınması ise sadece transfekte edilmiş HEK293 hücrelerinde gösterilmiştir (2). Bostrom ve ark. (2) daha ileri çalışmalarda western blot tekniğini kullanarak dokularda, fare, rat ve insan serumunda (198-200) irisin için beklenen boyutta (12 kDa) bir proteini göstermede başarısız olmuşlar, fakat FNDC5'in tam boyutuna karşılık gelen 22-28 kDa arasındaki proteinleri analiz etmişlerdir.

Son araştırmalar irisinin sadece bir myokin değil aynı zamanda bir adipokin de olduğunu göstermiştir. Roca-Rivada ve çalışma ark. (198) tarafından ileri sürülen son veriler irisinin sadece kas dokusundan salgılanmadığıdır. Yeni bir adipokin olan irisinin önemli otokrin ve endokrin fonksiyonları olduğu ve FNDC5/irisin'in adipoz dokunun anatomik lokalizasyonuna bağlı olarak farklı sekresyon modellerine sahip olduğu gösterilmiştir. Subkutan adipoz doku visseral adipoz dokudan çok daha fazla FNDC5/irisin sekrete eder ve bu durum subkutanöz yağın muhtemel yararlı rolüne rağmen visseral yağın metabolik komplikasyonları daha fazla kapsadığını göstermektedir.

Adipoz doku klasik olarak beyaz adipoz doku (WAT) ve kahverengi adipoz (BAT) doku olarak ayrılır. WAT'taki adipositler lipid depolanması için birincil bölge olarak görev alırlar; BAT adipositleri ise bağlanmamış, solunum yoluyla ısı üretmek için tasarlanmış, enerji dağılımına yol açan son derece özelleşmiş hücrelerdir (201). WAT adipositleri uniloküler lipit damlacığı ile birkaç mitokondri içerirler ve

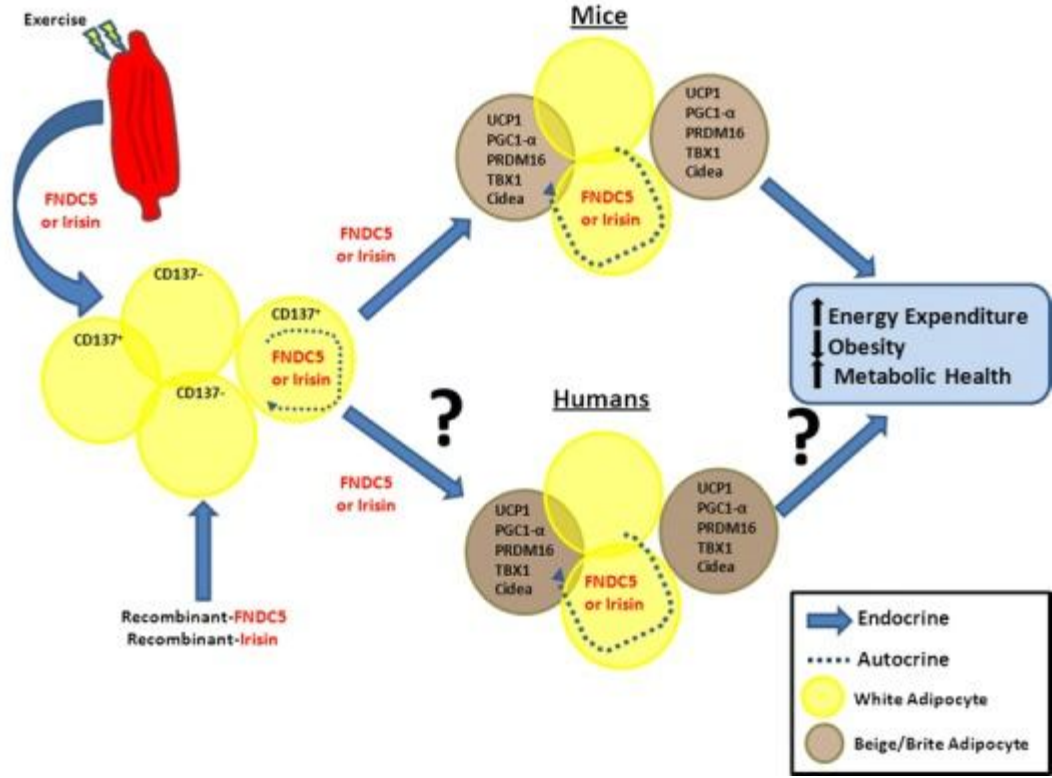
nispeten düşük metabolik hıza sahiptirler (190). Bunun aksine BAT adipositleri multiloküler lipid damlacıklarıyla birçok mitokondri içerirler ve nispeten yüksek metabolik hıza sahiplerdir (190). WAT'a kıyasla BAT'ta gözlenen nispeten yüksek metabolik hız WAT'ta gözardı edilebilecek kadar eksprese edilen UCP1 (uncoupling protein 1) varlığından kaynaklanmaktadır (190). Yakın tarihli birkaç makale fare ve insan WAT'ında FNDC5 varlığını vurgulamaktadır (198, 202, 203). Makaleler FNDC5'in yüksek oranda visseral adipoz dokuda, epigastrik adipoz dokuda eksprese edildiğini ve obezite cerrahisi geçiren ciddi obez hastaların subkutanöz yağ dokusunda daha az ölçüde olduğunu göstermiştir (202). PGC-1a yüksek oranda bu adipoz doku depolarında eksprese edilmiştir (202). Birlikte ele alındığında WAT'ın insanlarda otokrin olarak FNDC5 ile indüklenen WAT kahverengileşmesinde gerekli anahtar bileşenlere sahip olduğu anlaşılmaktadır (202). Bostrom ve ark. (2) da invitro olarak rekombinant irisin ve FNDC5'in WAT'tan türetilen preadipositlerin kahverengileşmesini indüklediğini göstermişlerdir. İnsanlarda visseral ve subkutanöz WAT'ta FNDC5 ekspresyonu kahverengi adipoz doku markerlarıyla (PRDM16 ve UCP1) pozitif olarak ilişkilidir (203). Ayrıca insanlarda WAT'ta FNDC5 ekspresyonunun iskelet kasında gözlenenden %5 daha az olduğu rapor edilmiştir (195, 203).

Roca-Rivada ve ark. (198) son dönemde WAT eksplantlarının FNDC5/irisin salgıladığını ve bunun farelerde bir haftalık egzersiz sonrası arttığını göstermişlerdir. Ancak ilginç bir şekilde WAT eksplantlarından FNDC5/irisin sekresyonu 3 haftalık egzersiz eğitiminden sonra düşmüştür. Şekil 2 farelerde ve insanlarda FNDC5/irisinin beyaz adipositlerin kahverengileşmesi, enerji harcanması, obezite ve metabolik sağlığın iyileştirilmesi üzerine olan farazi etkilerini göstermektedir (204).

İrisinin yağın egzersiz kaynaklı kahverengileşmesine aracılık eden enerji harcanmasında önemli rol oynayan yeni bir myokin olduğu düşünülmektedir (2, 4, 5). Kemirgenlerde irisinin rolünü özetleyen güncel verilerde irisinin WAT'ın kahverengileşmesi üzerine etkisine yönelik kanıtlar bulunmaktadır. Ancak insan hücre sisteminde irisinin fonksiyonu henüz belirsizdir. İnsanlarda FNDC5/irisinin işlevselliğini araştıran çalışmalar nadirdir. Bu bağlamda farklı vericilerin subkutan depolarından izole edilen primer insan adipositlerinin irisin ya da FNDC5'e yanıt olarak kahverengileştiği gösterilememiştir (192). Ancak insanlarda FNDC5/irisinin

adipoz dokunun kahverengileşmesi üzerindeki etkisiyle ilgili mevcut veriler FNDC5/irisine karşı hassasiyetin adiposit soyuna, adipoz doku depoları ve türlere bağlı olduğunu göstermektedir (205).

Putative Effects of FNDC5/Irisin on Browning of White Adipocytes



Şekil 2. Beyaz adipositlerin kahverengileşmesinde FNDC5/irisinin farazi etkileri (204).

İrisin beyaz adipoz dokuda termojenik kapasiteyi arttıran ve beyaz adipoz dokunun fenotipini bej adiposite çeviren bir haberci olarak hareket ederek beyaz yağ hücrelerinde termogenezi ve oksijen tüketimini aktive eder. Fiziksel aktivite sonrası FNDC5'in termogenezi ve enerji harcanmasını arttırarak beyaz adipoz dokunun kahverengileşmesini hızlandırdığı rapor edilmiştir. İskelet kasında peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α ekspresyonu membran FNDC5 ekspresyonunu takiben egzersizle indüklenir. FNDC5'in ayrılmasından sonra irisin kana salgılanır ve subkutan beyaz/bej adipoz doku esmerleşmesiyle termogenez artışı olur. Zaten irisinin farelerde subkutan beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesine neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2), ancak insanlardaki termojenik etkisi tartışmalıdır. Ağırıklı olarak PGC-1 α tarafından regüle edilen irisinin UCP1 tarafından indüklenen egzersizin yararlı etkilerine aracılık ettiği ve adiposit

esmerleşmesine neden olarak beyaz adipositlerde enerji harcanmasını arttırdığı düşünülmektedir (2). FNDC5'in indüklediği subkutan adipositlerin kahverengileşmesindeki muhtemel mekanizma PPAR- α ekspresyonunu arttırmak yoluyla (2, 206). Gerçekten de primer subkutan adipositlerin PPAR- α antagonistleriyle muamelesinin rekombinant FNDC5'in kahverengileştirici etkisini azalttığı gösterilmiştir (2). Kahverengi/beyaz yağ dönüşümünün metabolik yararları göz önüne alındığında (207, 208) ve bütün bu veriler ışığında irisin obezite ve diyabet tedavisi için potansiyel bir tedavi aracı olarak önerilmiştir.

İrisin enerji metabolizması düzenlenmesinde önemli işlevi olan bir peptittir ve PGC-1 α -FNDC5-irisin aksı keşfinin metabolizma ve enerji homeostazı üzerine geniş etkileri vardır (209). Birçok çalışma insanlarda irisin rolünü belirlemek amacıyla dolaşımdaki irisin seviyeleriyle metabolik parametreler ve hastalıklar arasındaki ilişki üzerine yoğunlaşmıştır. İrisinin ilk tanımlanmasından bu yana insanlarda, farelerde ve domuzlarda egzersizin dolaşımdaki irisin üzerindeki diğer etkilerini araştıran (210-214) ya da irisin düzeyleriyle vücut bileşenleri, tip 2 DM ve diğer hastalıklar arasındaki ilişkileri gösteren (189) ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)'ya dayalı 25'ten fazla çalışma yapılmıştır. Ancak bu çalışmaların sonuçları yakalama antikoru kısmen nonspesifik bağlanabileceğinden tartışmalıdır. Bu nedenle Erickson (215) ELISA kitlerinde kullanılan bu antikorumların kendi özgünlüklerini kanıtlamak için kantitatif western blot tarafından onaylanması gerektiğini belirtmiştir. Sonuç olarak herhangi bir türde dolaşımdaki irisin ile ilgili doğrudan bir kanıt bulunmamaktadır (215).

İrisin beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya dönüştürerek glukoz homeostazisinde ve adipoz doku metabolizması düzenlenmesinde antidiyabetik ve antiobezitik etkiye sahip olduğu düşünülen bir hormondur (216). FNDC5/irisin kaslarda egzersizle indüklendiğinden ve enerji harcanmasını arttırdığından, son zamanlarda irisinin obezite ve diyabet tedavisinde yararlı olduğu öne sürülmüştür. İrisin ilk olarak WAT'ın kahverengileşmesi ve böylece artan enerji harcanmasının aracılık ettiği diyet ilişkili kilo alımına karşı koruyucu olma amacıyla tarif edilmiştir. Birçok çalışma insanlarda obezite ve dolaşan irisin korelasyonunu araştırmıştır. Bazı çalışmalarda BMI ile irisin arasında pozitif korelasyon (193, 195, 197, 217-220), bazılarında negatif korelasyon (6, 203, 221, 222) gözlenmiş, diğer bildirilen

çalışmalaradaysa obeziteyle dolaşımdaki irisin arasında değişiklik tespit edilememiştir (195, 196, 223, 224). Ayrıca obezite cerrahisinin neden olduğu kilo kaybının BMI'dan bağımsız olarak irisin düzeylerini düşürdüğü rapor edilmiştir (195). Son çalışmalar WAT'ın da irisin sekrete ettiğini ve dolaşan irisinin obez bireylerde yüksek olduğunu göstermiştir. Bazı çalışmalar insanda dolaşımdaki irisin seviyelerinin BMI gibi yağlanma parametreleriyle pozitif korele olduğunu ve obez bireylerde en yüksek seviyede olduğunu öne sürmüşlerdir (195, 197, 198, 219). Diğer taraftan son makaleler irisinin erkeklerde BMI, bel-kalça oranı ve yağ kitlesiyle negatif korele olduğunu ve dolaşan irisinin diyabetik olmayan kilolu ve obez erkeklerde düşük olduğunu rapor etmiştir (203, 225). Ayrıca diyetle uyarılan obez rat WAT'larından salgılanan irisinin zayıf (yağsız) kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu (198), özellikle obezite durumunda adipoz dokunun iskelet kasının yanı sıra irisinin önemli kaynağını teşkil ettiği gösterilmiştir. İrisin ve BMI arasında pozitif ilişkiye ek olarak irisinin yağ kitlesi ve bel çevresiyle de pozitif ilişkili olduğu rapor edilmiştir (219). Adipoz dokunun kahverengileşmesinin insülin duyarlılığını arttırdığı ve kilo alımını azalttığı hipotezine dayanılarak irisin antiobezite tedavisi için muhtemel bir terapötik ajan haline gelmiştir (6).

İrisin ekspresyonunun insanlarda diyabet durumuyla ilişkili olmadığı rapor edilmesine rağmen bazı gruplar tip 2 DM ile irisin seviyeleri arasında ilişki kurmuşlardır (224). Çalışmaların çoğu tip 2 DM hastalarında düşük irisin düzeylerini gösterir (6, 203, 217). İrisin prekürsörünü kodlayan, insan FNDC5 lokusuna ait tek nükleotid polimorfizm (SNPs) çalışması bu lokustaki yaygın genetik varyasyonun insülin duyarlılığını belirlediğini göstermiştir (226). Ayrıca insan miyotüplerinden alınan veriler FNDC5 ile *invivo* insülin duyarlılığı ölçümleri arasında negatif korelasyon ortaya çıkarmıştır. Gerçek zamanlı PCR ile olan başka bir çalışmada FNDC5 ekspresyonunun tip 2 DM'li hastalarda olduğu gibi obezlerde de azaldığı gösterilmiştir (203). Yüksek irisin seviyeleri düşük vücut ağırlığıyla ilişkili olmasına ve farelerde glukoz toleransını geliştirmesine rağmen, insan metabolizmasında irisinin rolü belirsizliğini korumaktadır (2, 227). Buna yönelik olarak insanlarda yapılan üç kesitsel çalışmada irisin seviyelerinin tip 2 DM'li hastalarda daha düşük olduğu gösterilmiş, irisinin glukoz homeostazisinde koruyucu rol oynayabileceği

düşünülmüştür (6, 203, 217). Park ve ark. (193) tarafından yayımlanan son bildiri dolaşan irisin seviyelerinin insülin direnci ve metabolik sendrom bulgularıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bazı çalışmalar tip 2 DM'li hastalarda zayıf kontrollerle karşılaştırıldığında azalmış irisin seviyelerini göstermiştir (6, 217, 223). Bazıları da kızlarda dolaşımdaki irisin ile HOMA-IR arasında negatif korelasyon olduğunu (228) ve diğer çalışmalar da dolaşan irisin ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyon bulunduğunu rapor etmişlerdir (193, 229). Öncesinde GDM olan annelerde öncesinde GDM olmayanlarla karşılaştırıldığında dolaşan irisin konsantrasyonunun yüksek olduğu rapor edilmiştir (230). Choi ve ark. (6) ise HbA1c ile dolaşımdaki irisin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğunu gözlemlemişlerdir.

Metabolik sendromlu bireylerde artmış irisin seviyeleri bulunmuştur (193). Polyzos ve ark. (222) ile Park ve ark. (193) insanlarda metabolik disfonksiyon ile irisin arasındaki ilişkiyi iki farklı açıdan ele almışlardır). Park ve ark. (193) diyet tercihleri farklı olan bireylerde irisin seviyelerini analiz etmişlerdir. Bu amaçla alternatif sağlıklı beslenme indeksi (AHEI) ve alternatif akdeniz diyeti skoru (aMED) kullanılmıştır. 151 bireyin tamamında irisin ile AHEI ya da aMED skorları arasında herhangi bir ilişki görülmemiş, sağlıklı beslenme paternlerinin dolaşımdaki irisin seviyelerine etkisi olmadığı düşünülmüştür. Önceki benzer çalışmalarda irisinin BMI ve vücut yağ kitlesiyle pozitif ilişkisi gösterilmiştir. Zhang ve ark. (231) irisini farelere 2 hafta boyunca günlük olarak enjeksiyonla vermişler, vücut ağırlığında belirgin değişiklikler oluştuğunu, adipoz dokunun kahverengileştiğini ve glukoz toleransında iyileşme olduğunu gözlemlemişlerdir. Benzer çalışmalarda, farelerde irisin enjeksiyonunun total vücut enerji harcanmasını arttırdığı ve yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde obeziteyi azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca BMI ile (203), obez yetişkinlerde karaciğerdeki trigliserid içeriği ve karaciğer enzimleriyle (232) serum irisin konsantrasyonu arasında negatif korelasyon olduğu rapor edilmiştir. İleri analizler sonucu irisin düzeyleriyle HDL kolesterol düzeyleri arasında bağımsız ilişki olduğu ortaya konmuştur.

Polyzos ve ark. (222) ise yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde irisin düzeyleri üzerine odaklanmışlardır. İrisin seviyelerinin zayıf bireylerle karşılaştırıldığında nonalkolik basit steatozu ve steatohepatiti (NASH) olan bireylerde anlamlı derecede düşük olduğunu, ancak obez kontrollerin hastalıklı

kohorttakilere benzer irisin seviyeleri olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca irisin düzeyleri portal inflamasyonlu bireylerde daha yüksek bulunmuştur (222). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) (200, 229) olan hastalarda azalmış dolaşan irisin seviyeleri tespit edilmiştir. Bu çalışma kısmen Zhang ve arkadaşlarının irisin ve hepatik trigliserit düzeyi arasında gözlenen ters ilişkiyle ilgili önceki bulgularını doğrulamaktadır (232). Ayrıca irisinin hem yaş, insülin, kolesterol ve adiponektin seviyeleriyle (193, 195, 200), hem de obez yetişkinlerdeki intrahepatik trigliserid içeriğiyle (232) arasında negatif korelasyon vardır.

Benzer fiziksel aktivite ve ilaçlar da irisin seviyelerini arttırabilir. Son veriler göz önüne alındığında bu ilaçlar arasında statinlerin önemli bir role sahip olabileceği düşünülmektedir (233). Bu bağlamda son zamanda Gouni-Berthold ve arkadaşları hipolipidemik ilaç ailesinden statinlerin bir üyesi olan simvastatinin *invivo* ve *invitro* olarak irisin konsantrasyonunu arttırdığını göstermişlerdir (196).

İrisin seviyesindeki azalma ile artmış kan üre ve kreatinin düzeyleri arasında da negatif korelasyon görülmüştür. Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda azalmış dolaşan irisin seviyeleri tespit edilmiştir (232). Nedeni protein bağlı üremik bir toksin olan indoxylsulphate gibi görünse de KBH'de irisin düşüşünün altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. İndoxylsulphate, iskelet kası hücrelerinde FNDC5 ekspresyonunu ve hücre kültür ortamında irisin düzeylerini azaltmaktadır (200). Bu nedenle irisinin kardiyovasküler hastalığı olan KBH hastalarında tedavi edici bir ajan olabileceği yönünde görüşler de mevcuttur (200).

Kalp yetmezlikli hastalardan alınan iskelet kası biyopsisinde FNDC5 ekspresyonunun kalp yetmezliğindeki fonksiyonel kapasite ile ilişkili olduğu ve FNDC5 ekspresyonundaki bu azalmanın kalp yetmezlikli hastalarda aerobik performansı düşürebileceği gözlenmiştir (234).

İrisin sirkülasyonunun doğrudan kas kitlesiyle ve östradiol seviyesiyle ilişkili olduğu ve orta yaş kadınlarda yaş ile ters ilişkili olduğu da rapor edilen bilgiler arasındadır. Tablo 6'da yapılan çalışmalar sonucu metabolik parametrelerle irisin düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 6. Metabolik Parametreler İle İrisin Korelasyonu

Metabolik Parametre	İrisin ile korelasyon	Referanslar
BMI	Pozitif korelasyon (Tip 2 DM kohort)	Liu ve ark. (2014)
	Pozitif korelasyon (nondiyabetikler)	Liu ve ark. (2013)
	Pozitif korelasyon (kesitsel)	Park ve ark. (2014)
	Pozitif korelasyon	Stengel ve ark. (2013)
	Pozitif korelasyon	Crujeiras ve ark. (2014)
	↑ (kilo kaybından önce ve sonra)	de la Iglesia ve ark. (2013)
	Negatif korelasyon (nondiyabetikler)	Moreno-Navvarete ve ark. (2013)
	Negatif korelasyon	Choi ve ark. (2013)
	↓ (obez ve zayıf)	Polyzos ve ark. (2014)
	↓ (obez ve zayıf)	Aydın ve ark. (2013)
	Korelasyon yok	Huh ve ark. (2012)
	Korelasyon yok	Gouni-Berthold ve ark. (2013)
TİP 2 DM	↓ (Tip 2 DM ve zayıf)	Kurdiova ve ark. (2014)
	↓ (Tip 2 DM ve zayıf)	Choi ve ark. (2013)
	↓ (Tip 2 DM ve zayıf)	Liu ve ark. (2013)
	↓ (renal yetmezlikli tip 2 DM ve tip 2 DM)	Liu ve ark. (2014)
GDM	↑ (öncesinde GDM olan ve GDM olmayan)	Ebert ve ark. (2014)
Metabolik sendrom	↑ (metabolik sendrom ve zayıf)	Park ve ark. (2013)
HOMA-IR	Pozitif korelasyon	Park ve ark. (2013)
	Pozitif korelasyon	Ebert ve ark. (2014)
	Negatif korelasyon (kızlarda)	Al-Daghri ve ark. (2013)
NAFLD	Fark yok (NAFLD obez ve obezler)	Polyzos ve ark. (2014)
	↓ (NAFLD obez ve obezler)	Zhang ve ark. (2013)
KBH	↓ (KBH ve kontrol)	Wen ve ark. (2013)
	↓ (evre 5 KBH ve evre 1 KBH)	Ebert ve ark. (2014)

Egzersiziz sağlıklı bir yaşam için dönüm noktası olduğu ve birçok metabolik ve kardiyovasküler hastalığın primer ve sekonder önlenmesi için bir savunma aracı olduğu birçok bilim adamı tarafından kabul edilmiştir. İrisinin de egzersiz kaynaklı bir molekül olduğu göz önüne alındığında egzersizle irisin seviyeleri arasındaki ilişkiyi kanıtlamak için birçok çalışma yapılmıştır. İrisin düzeyleri egzersiz sonrası yükselir (2). İrisin gıda alımı ya da aktivitede değişiklik olmadığı halde enerji harcanmasını arttırmaktadır. Kronik dayanıklılık eğitiminin iskelet kası

mitokondriyal biyogenezi uyardığı (235, 236) ve bu işlevin PGC-1a aktivitesi ve ekspresyonuyla düzenlendiği gösterilmiştir (236-238). Aslında PGC-1a'nın (PGC1-a1 olarak da bilinir (239)) birçok dokuda mitokondriyal biyogenezin ana regülatörü olduğu gösterilmiştir (237, 238). Benzer şekilde iskelet kası PGC1-a1 aşırı ekspresyonu da birçok dokuda egzersizin koruyucu etkilerini taklit etmektedir (240, 241).

İnsanlarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmasına rağmen (2, 195, 224) kronik eğitimin farelerde irisin üretimini arttırdığı gösterilmiştir (2). Plazma irisin konsantrasyonlarının farelerde ve yaşlı insanlarda kısa süreli egzersiz eğitiminden sonra yükseldiği rapor edilmiştir (2). Bostrom ve ark. (2) 10 haftalık dayanıklılık eğitiminden sonra yaşlı yetişkinlerde dolaşan irisin düzeylerinin yaklaşık iki kat arttığını bildirmişlerdir ve bu artış iskelet kasında FNDC5'in mRNA ekspresyonundaki artışıyla orantılıdır. Huh ve ark. (195) ile Pekkala ve ark. (214) ise sırasıyla 8 haftalık aralıklı sürat çalışmasından ve 21 haftalık kombine dayanıklılık ve kuvvet eğitiminden sonra irisin seviyesinde artış bulamamışlardır. Ayrıca Timmons ve ark. (224) da hem dayanıklılık eğitiminin hem de direnç eğitiminin sağlıklı yetişkinlerde iskelet kasında FNDC5 mRNA ekspresyonunu arttırmadığını göstermişlerdir. Ancak ilginç bir bulgu olarak genç yetişkinlerde değil de, egzersiz eğitilmiş yaşlı yetişkinlerin bir alt kümesinde sedanter muadilleriyle kıyaslandığında FNDC5 ekspresyonunun arttığını rapor etmişlerdir (224). Son yayımlanan randomize klinik çalışma sonuçları (n=102) orta yaşlı katılımcıların (30-60 yaş) 26 haftalık eğitimden sonra kontrollerle karşılaştırıldığında dayanıklılık eğitiminin de direnç eğitiminin de dolaşan irisin konsantrasyonlarını arttırmadığını göstermiştir (242). Kronik eğitime ek olarak irisin artmış yağlanma, yağsız kütle ve plazma açlık glukozunu içeren bir dizi fenotipik özelliklerden de etkilenecek gibi gözükmektedir (193, 197, 200, 203, 224).

Bütün bu veriler ışığında yazarlar genel olarak irisinin sağlıklı bireylerde pozitif korelasyon (195, 197, 217), hastalıklı bireylerde ise negatif korelasyon (6, 203) gösterdiği sonucuna varmışlardır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta Seçimi

Çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Bu çalışma kapsamında kullanılan kitler ve malzemeler FÜBAP tarafından temin edildi.

Çalışmaya, 1 Aralık 2013-31 Ekim 2014 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve klinikte yatan, tiroid disfonksiyonu olup tedavi başlanması gereken toplam 55 hastayla (15 subklinik hipotiroidi, 10 subklinik hipertiroidi, 13 klinik hipotiroidi, 17 klinik hipertiroidi) sağlıklı kontrol grubunu oluşturan 17 birey olmak üzere toplam 72 denek dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarındaki katılımcılar, çalışma hakkında bilgilendirildi ve katılımcıların yazılı onamları alındı. Çalışmaya alınan bireylerin adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, tanı tarihleri ile gerekli tedavi sonrası ötiroid duruma geldikleri kontrol tarihleri çalışma formlarına kaydedildi. Tüm katılımcıların öyküleri alındı ve sistemik fizik muayeneleri yapıldı.

Çalışmadan DM, KBH, konjestif kalp yetmezliği gibi ağır sistemik hastalığı olanlar dışlandı.

2.2. Laboratuvar Analizleri

Hastalardan tanı anında ve gerekli görülen rutin medikal tedavi sonrasında kontrol amaçlı olarak başvurduklarında ötiroid duruma geldiklerinde özel bir saat veya açlık/tokluk koşulu aranmadan 2 ml. venöz kan örnekleri alındı. Serum irisinin düzeylerinin analizi için hastalardan alınan venöz kan örnekleri aprotininli tüplere konularak 5000 rpm'de 3 dk. santrifüj edildi. Santrifüjden sonra elde edilen serum örnekleri ependorf tüplere konularak çalışmaya kadar Fırat Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı Kliniği'nde bulunan derin dondurucuda -20°C'de saklandı.

Serum örnekleri, çalışma günü oda sıcaklığına getirilerek eritildikten sonra Fırat Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile Ref: E20140728016 Lot: 20140728 olan Eastbiopharm Human IRISIN ELISA hazır ticari kitleri kullanılarak üretici firmanın kataloğunda belirtildiği gibi çalışıldı. Çalışılan bu numuneler kitlerin temin edildiği

Üretici firma tarafından kurulan Elisa Cihazında (ELX 800) okutuldu. Kitlerin intra-assay CV<%10, inter-assay CV<%12; lm aralığı 0,05 µg/ml-15 µg/ml; sensitivitesi 0,023 µg/ml idi.

2.3. İstatistiksel Analizler

İrisin düzeyi sonuçları yapılan diğer çalışmalarda ng/ml olarak verildiğinden ve bu çalışmalarla kıyaslanabilmesi açısından µg/ml'den ng/ml birimine çevrildi. Elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 18.0, Chicago, IL, USA) programına yüklendi. Çalışmada sonuçlar ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Demografik veriler ve sayısal veriler nonparametrik testlerle değerlendirildi. Grupların kendi içinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm sayısal değerlerinin karşılaştırılması için Wilcoxon testi, hasta gruplarının kontrol grubuyla karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis test ya da Mann Whitney test kullanıldı. Sayısal olmayan değerler ise chi-square testleri ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri Pearson testi ile yapıldı ve p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Toplam 72 deneğin %20,8'i subklinik hipotiroidi, %18,1'i klinik hipotiroidi, %13,9'u subklinik hipertiroidi, %23,6'sı klinik hipertiroidi ve %23,6'sı kontrol grubundaydı. Deneklerin %72,2'si kadın, %27,8'i erkekti. Deneklerin yaş ortalaması $46,93 \pm 17,35$ 'ti.

Hasta gruplarının ve çalışma grubunun yaş, cinsiyet, tedavi öncesi TSH, sT3, sT4, irisin düzeyleriyle tedavi sonrası TSH, sT3, sT4, irisin düzeyleri Tablo 7, 8, 9, 10, 11'de gösterildi.

Tablo 7. Kontrol grubunun demografik özellikleri

Kontrol Grubu (n=17) (%23,6)	
Yaş (yıl)	31,88±11,18
E/K (n/n)	6/11
TSH (mIU/L)	2,13±0,96
sT3 (pg/mL)	2,85±0,60
sT4 (ng/dL)	1,22±0,17
İrisin (ng/ml)	3636,06±2014,24

Tablo 8. Subklinik hipotiroidi grubunun demografik özellikleri

Subklinik Hipotiroidi (n=15) (%20,8)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p* Değeri
Yaş (yıl)	43,13±14,97		
E/K (n/n)	3/12		
TSH (mIU/L)	13,09±7,88	2,75±1,52	p=0,001
sT3 (pg/mL)	2,91±0,63	3,04±0,70	p=0,691
sT4 (ng/dL)	1,07±0,13	1,19±0,15	p=0,055
İrisin (ng/ml)	3984,67±1561	3173,67±843,74	p=0,570

* (2-tailed samples) Wilcoxon p değeridir.

Tablo 9. Klinik hipotiroidi grubunun demografik özellikleri

Hipotiroidi (n=13) (%18,1)	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	p* Değeri
Yaş (yıl)	56,85±17,89		
E/K (n/n)	1/12		
TSH (mIU/L)	14,34±8,28	3,44±1,68	p=0,001
sT3 (pg/mL)	2,67±0,52	3,00±0,72	p=0,023
sT4 (ng/dL)	0,79±0,095	1,12±0,16	p=0,001
İrisin (ng/ml)	3506,85±1179,03	3901,46±1343,31	p=0,221

* (2-tailed samples) Wilcoxon p değeridir.

Tablo 10. Klinik hipertiroidi grubunun demografik özellikleri

Hipertiroidi (n=17) (%23,6)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p* Değeri
Yaş (yıl)		51,35±14,58	
E/K (n/n)		7/10	
TSH (mIU/L)	0,01±0,00	0,71±0,17	p<0,001
sT3 (pg/mL)	9,02±4,24	3,53±0,79	p<0,001
sT4 (ng/dL)	3,04±1,14	1,20±0,20	p<0,001
İrisin (ng/ml)	3795,94±2658,52	3295,82±1492,12	p=0,332

*(2-tailed samples) Wilcoxon p değeridir.

Tablo 11. Subklinik hipertiroidi grubunun demografik özellikleri

Subklinik Hipertiroidi(n=10) (%13,9)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p* Değeri
Yaş (yıl)		57,80±15,41	
E/K (n/n)		3/7	
TSH (mIU/L)	0,10±0,17	0,89±0,37	p=0,005
sT3 (pg/mL)	3,56±0,42	3,58±0,50	p=0,878
sT4 (ng/dL)	1,23±0,20	1,25±0,26	p=0,646
İrisin (ng/ml)	2503,50±1032,59	2919,90±1143,88	p=0,074

*(2-tailed samples) Wilcoxon p değeridir.

Kontrol grubunun yaş ortalaması subklinik hipotiroidi, hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve hipertiroidi hasta gruplarından düşük ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla; p=0,023, p<0,001, p<0,001, p<0,001). Hipertiroidi hasta grubunun yaş ortalaması subklinik hipertiroidi grubunun yaş ortalamasından düşüktü, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0,315). Subklinik hipotiroidi hasta grubunun yaş ortalaması hipotiroidi hasta grubunun yaş ortalamasından düşük ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,047). Subklinik hipotiroidi hasta grubunun yaş ortalaması subklinik hipertiroidi hasta grubundan düşük ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,030). Hipotiroidi hasta grubunun yaş ortalaması hipertiroidi hasta grubunun yaş ortalamasından büyük ve istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,346).

Subklinik hipotirodi hasta grubunda tedavi öncesi irisin düzeyleri (3984,67±1561,62 ng/ml) ve tedavi sonrası irisin düzeyleri (3173,67±843,74 ng/ml) arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,570). Ancak tedavi öncesi serum irisin düzeyleriyle yaş arasında pozitif korelasyon vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (r=0,567, p=0,028). Tedavi sonrası irisin düzeyleriyle yaş negatif yönde korele ve istatistiksel olarak anlamlıydı (r=-0,804, p<0,001). Tedavi öncesi TSH düzeyleriyle tedavi öncesi irisin düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı ve istatistiksel olarak

anlamlıydı ($r=-0,671$, $p=0,006$). Tedavi öncesi TSH düzeyleriyle tedavi sonrası irisin düzeyi arasındaysa anlamlı fark yoktu ancak pozitif yönde koreleydi ($p=0,475$, $r=0,200$). Tedavi sonrası TSH düzeyiyle tedavi öncesi ve sonrası irisin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (sırasıyla $p=0,980$, $p=0,713$). Tedavi sonrası sT4 düzeyiyle tedavi sonrası irisin düzeyi negatif korele ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=-0,535$, $p=0,04$). Tedavi sonrası sT4 ile tedavi öncesi irisin düzeyleri pozitif korele fakat istatistiksel olarak anlamsızdı ($r=0,061$, $p=0,830$). Tedavi öncesi sT4 düzeyiyle tedavi öncesi irisin ve tedavi sonrası irisin düzeyleri arasındaysa anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,139$, $p=0,368$).

Hipotiroidi hasta grubunda tedavi öncesi serum irisin düzeyleri $3506,85 \pm 1179,03$ ng/ml iken tedavi sonrası $3901,46 \pm 1343,31$ ng/ml'ydi ve istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına karşın negatif korelasyon gösteriyordu ($p=0,221$, $r=-1,223$). İstatistiksel olarak anlamlı olmayan bir şekilde yaş ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası irisin düzeyleri arasında pozitif korelasyon (sırasıyla $p=0,458$, $p=0,922$); tedavi öncesi TSH düzeyi ile tedavi öncesi ve sonrası irisin düzeyleri arasında pozitif korelasyon (sırasıyla $p=0,239$, $p=0,289$); tedavi sonrası TSH düzeyiyle tedavi öncesi ve sonrası irisin düzeyi arasında negatif korelasyon (sırasıyla $p=0,061$, $p=0,071$); tedavi sonrası sT4 düzeyleriyle tedavi öncesi ve sonrası irisin düzeyleri arasında negatif korelasyon (sırasıyla $p=0,627$, $p=0,457$) bulundu.

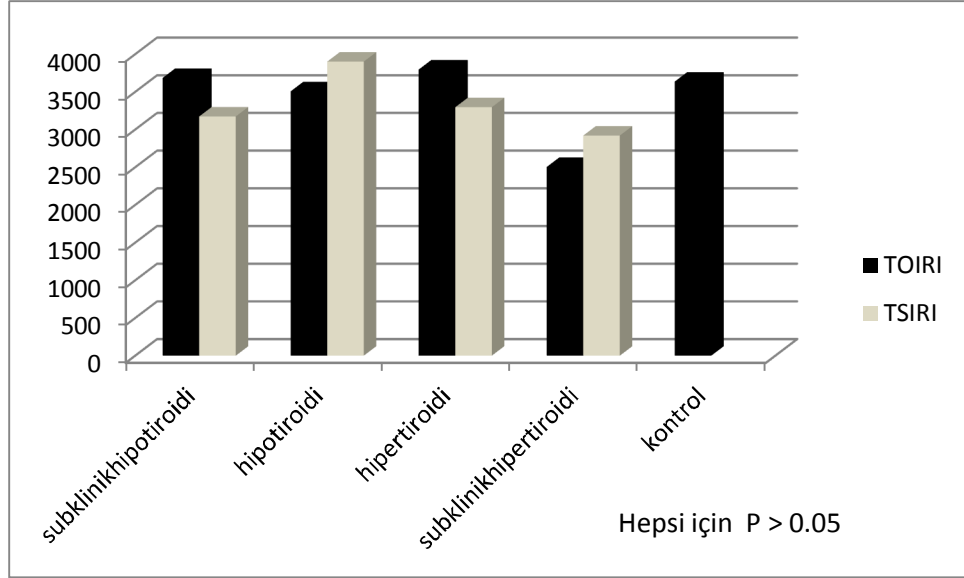
Hipertiroidi hasta grubunda tedavi öncesi ($3795,94 \pm 2658,52$ ng/ml) ve sonrası irisin düzeyleri ($3295,82 \pm 1492,12$ ng/ml) arasında negatif korelasyon vardı, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,332$, $r=-0,970$). Yaşla tedavi öncesi irisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($r=0,522$, $p=0,031$). Tedavi sonrası irisin düzeyiyle yaş yine pozitif korele ancak istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0,088$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın tedavi öncesi TSH ile tedavi öncesi ve sonrası irisin düzeyleri arasında pozitif korelasyon (sırasıyla $p=0,557$, $p=0,846$); tedavi öncesi sT4 düzeyleriyle tedavi öncesi ve sonrası irisin düzeyleri arasındaysa negatif korelasyon (sırasıyla $p=0,593$, $p=0,379$) vardı. Tedavi sonrası sT4 düzeyiyle tedavi sonrası irisin düzeyi pozitif korele ($p=0,782$, $r=0,072$), tedavi öncesi irisin düzeyi ise negatif korele ($p=0,775$, $r=-0,075$); tedavi sonrası TSH düzeyi de tedavi sonrası irisin düzeyiyle pozitif korele

($p=0,266$, $r=0,286$), tedavi öncesi irisin düzeyiyle negatif korele ($p=0,397$, $r=-0,220$) idi, ancak bu bulguların hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Subklinik hipertiroidi hasta grubundaysa tedavi öncesi irisin düzeyleri $2503,50 \pm 1032,59$ ng/ml, tedavi sonrası irisin düzeyleri $2919,90 \pm 1143,88$ ng/ml idi ve yine istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşılık negatif yönde korelasyon vardı ($p=0,074$, $r=-1,784$). Yaşla tedavi sonrası irisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif korelasyon bulundu ($r=-0,758$, $p=0,011$). Yaşla tedavi öncesi irisin düzeyi arasında pozitif korelasyon olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,751$). Tedavi sonrası TSH düzeyiyle tedavi öncesi ve sonrası irisin düzeyleri arasında negatif korelasyon vardı, istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,446$, $p=0,829$). İstatistiksel olarak anlamlı olmayan bir şekilde tedavi öncesi TSH düzeyiyle tedavi öncesi irisin düzeyi pozitif koreleyken tedavi sonrası irisin düzeyi negatif koreleydi (sırasıyla $p=0,749$, $p=0,366$). Tedavi öncesi sT4 düzeyiyle tedavi öncesi irisin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon vardı ($r=0,705$, $p=0,023$). Tedavi öncesi sT4 düzeyi ve tedavi sonrası irisin düzeyi arasındaysa istatistiksel anlamı olmayan pozitif korelasyon ($p=0,266$); tedavi sonrası sT4 düzeyiyle tedavi öncesi ve sonrası irisin düzeyleri arasında da yine istatistiksel olarak anlamlı olmayan sırasıyla negatif ve pozitif korelasyon (sırasıyla $p=0,385$, $p=0,701$) vardı.

Kontrol grubunda yaş ile serum irisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon bulundu ($r=0,535$, $p=0,027$).

Subklinik hipotiroidi, hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, hipertiroidi hasta gruplarının tedavi öncesi irisin düzeyleriyle kontrol grubunun irisin düzeylerinin kendi arasında karşılaştırılması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edilemedi (Kruskal-Wallis test p değeri $p=0,337$). Hipotiroidik (subklinik ve klinik hipotiroidi) hasta grubu ve hipertiroidik (subklinik ve klinik hipertiroidi) hasta grubunun tedavi öncesi serum irisin düzeylerinin kontrol grubundaki irisin düzeyleriyle kendi içinde karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamadı (Kruskal-Wallis test p değeri $p=0,266$). Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum irisin düzeyleri şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Grupların Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum İrisin Düzeyleri

Gerekli tedavinin verilmesi nedeniyle subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, sublinik hipertiroidi ve klinik hipertiroidi hasta gruplarında tedavi öncesi ve sonrası TSH düzeyleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif korelasyon olduğu bir kez daha kanıtlanmış oldu (Wilcoxon test p değeri sırasıyla $p=0,001$, $r=-3,408$; $p=0,001$, $r=-3,180$; $p=0,005$ $r=-2,803$; $p<0,001$, $r=-3,623$). Tedavi öncesi ve sonrası sT4 düzeyleri ise hipotiroidi ve hipertiroidi hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olup negatif korelasyon gösteriyordu (Wilcoxon test p değeri sırasıyla $p=0,001$, $r=-3,181$; $p<0,001$, $r=-3,621$). Subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi gruplarında ise yine negatif korelasyon vardı, ancak istatistiksel olarak anlamsızdı (Wilcoxon test p değeri sırasıyla $p=0,055$; $p=0,646$). Tedavi öncesi ve sonrası sT3 düzeyleri de hipotiroidi ve hipertiroidi hasta gruplarında negatif yönde korelasyon gösteriyordu ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Wilcoxon test p değeri sırasıyla $p=0,023$, $r=-2,276$; $p<0,001$, $r=-3,621$). Subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi gruplarında ise negatif korelasyon olmasına karşılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Wilcoxon test p değeri sırasıyla $p=0,691$; $p=0,878$).

4. TARTIŞMA

Tiroid disfonksiyonları toplumda sık görülen, kronik, çoğu zaman ömür boyu tedavi gerektiren, özellikle yaşlılarda mortalite ve morbiditeyle ilişkili olabilen önemli endokrin bozukluklardır. Çeşitli nedenlerden kaynaklanan bu bozukluklar sonucu dolaşımdaki tiroid hormonlarının konsantrasyonları değişmekte ve bu değişim sonucu metabolik değerlerin bozulmasıyla hastalar hafif dereceden ciddi şikayet ve komplikasyonlara kadar uzanan geniş bir yelpazede karşımıza gelebilmektedir. Bu nedenle her geçen gün, tiroid hastalıklarının da içinde bulunduğu DM, KBH, obezite gibi kronik ve metabolik hastalıkları önleyici ve tedavi edici yeni ajanlar keşfedilmeye çalışılmakta ve bunlara yönelik çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Metabolik hastalıkları önleyici ve tedavici ajan olarak önerilen bu moleküllerden birisi de irisindir.

İrisin yaklaşık 2 yıl önce Bostrom ve ark. (2) tarafından FNDC5'in proteolizi sonucu ortaya çıkan, egzersiz duyarlı ve PGC-1a bağımlı yeni bir adipomyokin olarak karakterize edilmiştir. 12587 Da ağırlığında olan ve 112 aminoasitten oluşan iris in enerji metabolizmasının düzenlenmesinde kritik bir role sahiptir. İrisinin egzersiz sırasında enerji harcanması ve termogenez artışıyla sonuçlanan beyaz adipoz dokunun kahverengileşmesine neden olduğu düşünülmektedir. İnsanlardaki ve klinik hastalıklar üzerindeki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte tanımlandığından bu yana iris inin, özellikle obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıkların patogenezinin aydınlatılmasına ve bu hastalıklarda yeni tedavi metodlarının geliştirilmesine katkısıyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır.

Çalışmaların çoğu tip 2 DM hastalarında iris in düzeylerinin düşük olduğunu göstermektedir (6, 203, 217). Değişmiş enerji harcanması, yüksek metabolik dengesizlik prevalansı ve anormal enerji dengesinin olduğu KBH'de de hastaların yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü seviyelerinden bağımsız olarak istirahatte düşük iris in düzeylerine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Park ve ark. (193) tarafından yapılan son bildiri ise dolaşan iris in seviyelerinin insülin direnci ve metabolik sendrom belirtileriyle ilişkili olduğunu göstermiştir. İris in total enerji harcanmasını arttırarak vücut ağırlığını düşürür, diyet ilişkili insülin direncini azaltır ve böylece obezite ve insülin direncini azaltır (2).

Biz de bu çalışmamızda metabolik durumu etkileyen ve enerji dengesi üzerine önemli etkileri olan tiroid hastalıklarında, tanı konulduğundaki serum irisin düzeyleriyle gerekli medikal tedavi sonrası ötiroid durum sağlandığındaki serum irisin düzeylerini araştırdık. Bu amaçla yeni tanı alan ve tedavi başlanması uygun olan 15 subklinik hipotiroidi, 13 klinik hipotiroidi, 10 subklinik hipertiroidi, 17 klinik hipertiroidi olmak üzere toplam 55 hasta ile sağlıklı kontrol grubunu oluşturan 17 birey çalışmaya dahil edildi.

Deneklerin %72,2'si kadın, %27,8'i erkekti ve tüm gruplarda kadın sayısı daha fazlaydı. Kontrol grubunun yaş ortalaması subklinik hipotiroidi, hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve hipertiroidi hasta gruplarından düşük ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla; $p=0,023$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Subklinik hipotiroidi hasta grubunun yaş ortalaması hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi hasta grubundan düşük ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,047$; $p=0,030$).

Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve klinik hipertiroidi hasta gruplarında tanı konulduğundaki serum irisin düzeyleri ile gerekli tedavi sonrası ötiroid hale geldiklerindeki serum irisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,570$; $p=0,221$; $p=0,074$; $p=0,332$). Kontrol grubunun irisin düzeylerinin ve hasta gruplarının tedavi öncesi serum irisin düzeylerinin kendi aralarında karşılaştırılması sonucunda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,337$). Hipotiroidik (subklinik+klinik) hasta grubu ve hipertiroidik (subklinik+klinik) hasta grubunun tedavi öncesi serum irisin düzeyleri ve kontrol grubunun irisin düzeylerinin kendi aralarında karşılaştırmalarında da anlamlı fark yoktu ($p=0,266$).

Kontrol grubunda yaş ile serum irisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korelasyon bulundu ($r=0,535$, $p=0,027$). Subklinik hipotiroidi hasta grubunda tedavi öncesi serum irisin düzeyleriyle yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ($r=0,567$, $p=0,028$); tedavi sonrası irisin düzeyleriyle yaş arasında negatif korelasyon ($r=-0,804$, $p<0,001$); tedavi öncesi TSH düzeyleriyle tedavi öncesi irisin düzeyleri arasında negatif korelasyon ($r=-0,671$, $p=0,006$); tedavi sonrası sT4 düzeyiyle tedavi sonrası irisin düzeyi arasında da negatif korelasyon ($r=-0,535$, $p=0,04$) tespit edildi. Hipertiroidik hasta grubunda yaşla tedavi öncesi irisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon

bulundu ($r=0,522$, $p=0,031$). Subklinik hipertiroidi hasta grubundaysa yaşla tedavi sonrası irisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif korelasyon ($r=-0,758$, $p=0,011$); tedavi öncesi sT4 düzeyiyle tedavi öncesi irisin düzeyi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ($r=0,705$, $p=0,023$) vardı.

İrisin ile tiroid hormonları arasındaki ilişki üzerine şimdiye kadar yapılan ve yayımlanmış tek bir çalışma olduğundan elde ettiğimiz bulguları karşılaştırabileceğimiz çalışmalar sınırlıydı. Tiroid disfonksiyonu olan hastalarda serum irisin konsantrasyonu ve bunun serum CK seviyeleriyle korelasyonunu değerlendiren, şimdiye kadar bu konuyla ilgili yapılan ilk ve tek çalışma Ruchala M. ve ark. tarafından yapılmıştır (243). Bu çalışmada ortalama serum irisin düzeyleri sınırdan bir istatistiksel anlamlılıkla ($p=0,0726$) hipotiroidide ($117,30$ ng/ml) hipertiroidili ($161,95$ ng/ml) hastalara göre daha düşük bulunmuş, irisin ve TSH düzeyleri arasında negatif korelasyon ($r=-0,4924$, $p=0,0230$), bunun yanısıra serbest T4 düzeyleri ve irisin arasında pozitif korelasyon ($r=0,4833$, $p=0,0360$) saptanmış ve CK düzeyleri ile irisin, serbest T4, serbest T3 konsantrasyonları arasında negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0,7272$, $p=0,0140$; $r=-0,9636$, $p<0,0001$; $r=-0,8838$, $p=0,0007$) olduğu bulunmuştur (243). Bizim çalışmamızda da her ne kadar klinik hipertirodisi olan hastalarda tedavi öncesi serum irisin düzeyleri ($3795,94\pm 2658,52$ g/ml) klinik hipotiroidisi olan gruba göre ($3506,85\pm 1179,03$ ng/ml) hafif yüksek olarak görünse de anlamlı değildi. Hipotiroidi grubunda tedavi öncesi serum irisin düzeyi $3506,85\pm 1179,03$ ng/ml'den tedavi sonrası $3901,46\pm 1343,31$ ng/ml'ye yükselse de istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0,221$). Hipertiroidi hasta grubunda tedavi öncesi serum irisin düzeyi $3795,94\pm 2658,52$ ng/ml'den tedavi sonrası $3295,82\pm 1492,12$ ng/ml'ye düşmüş olarak bulunsa da istatistiksel olarak anlamsızdı ($p=0,332$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşılık subklinik hipotiroidi hasta grubunda tedavi öncesi serum irisin düzeyleri $3984,67\pm 1561$ ng/ml'den tedavi sonrası $3173,67\pm 843,74$ ng/ml'ye düşmüş ($p=0,570$); subklinik hipertiroidi grubunda ise tedavi öncesi serum irisin düzeyleri $2503,50\pm 1032,59$ ng/ml'den tedavi sonrası $2919,90\pm 1143,88$ ng/ml'ye yükselmiş ($p=0,074$) olarak bulundu.

Çalışmamız, her ne kadar tiroid disfonksiyonu olan hastalarda tanı konulduğundaki ve uygun tedaviler sonrası ötiroid durumdaki serum irisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamasa da bu bağlamda yapılan

çalışmaların ilki olması açısından önemlidir. Genel olarak yazarlar irisinin sağlıklı bireylerde pozitif korelasyon (195, 197, 217) hastalıklı bireylerde ise negatif korelasyon (6, 203) gösterdiği sonucuna varmış olsalar da, bizim çalışmamızda kontrol grubuyla hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası serum irisin düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu.

İrisinin egzersizle indüklendiği ve yağ dokusunun kahverengileşmesini uyardığı gösterilmiştir. Adipoz dokunun kahverengileşmesinin ise insülin duyarlılığını arttırdığı ve kilo alımını azalttığı hipotez edilmektedir ve bu nedenle irisin antiobezite tedavisi için muhtemel terapötik bir molekül haline gelmiştir (6). Bu sonuç 3 haftalık serbest tekerlekle çalışan farelerden elde edilen iskelet kas FNDC5 mRNA seviyelerinin sedanter farelerle karşılaştırıldığında yaklaşık 2,8 kat arttığı bulgusuna dayalıdır. Ayrıca artmış FNDC5 ekspresyonu yaklaşık 2,5 kat artmış PGC-1a mRNA seviyelerine eşlik etmektedir. Bu bilgilere ek olarak FNDC5 ve PGC-1a ekspresyon düzeyleri 10 haftalık dayanıklılık eğitiminden önce ve sonra insanlardan alınan kas biyopsilerinde incelenmiştir ve her iki gen ekspresyonunun da eğitimden sonra yaklaşık 2 kat arttığı gösterilmiştir (2). Son yayımlanan randomize klinik çalışmaların sonuçları ise (n=102) orta yaşlı katılımcıların (30-60 yaş) 26 haftalık eğitimden sonra kontrollerle karşılaştırıldığında dayanıklılık eğitiminin de direnç eğitiminin de dolaşan irisin konsantrasyonlarını arttırmadığını göstermiş (242). Bu nedenle dolaşan irisin konsantrasyonlarında zamanla ilişkili değişikliklerin zaman uyumlu kontrollerin yokluğunda dikkatle yorumlanması gerekmektedir.

İrisinin keşfini takiben yapılan çalışmalar irisin/FNDC5'in egzersize yanıtını araştırmış ve irisinin egzersize yanıtı yaşlı ve genç bireyler arasında farklılık göstermiştir. Ancak fiziksel aktivite ve sedanter bireyler üzerinde irisin etkileri tam olarak bilinmemektedir. Genel olarak egzersize yanıt egzersizin şiddeti, süresi, modu, yaş, beslenme durumu ve vücut kompozisyonunu gibi internal ve eksternal faktörlere bağlıdır (244). Ayrıca egzersizin farklı tiplerine göre irisin düzeylerini araştıran bazı çalışmaların sonuçları da kısmen çelişkili olup etkileri şimdiye kadar sadece son derece seçici bir hasta popülasyonunda gösterilmiştir. BMI, yaş, serbest yağ kitlesi, dolaşımdaki ve karaciğerdeki yağ oranları, hatta kullanılan ilaçlar gibi birçok parametrenin serum irisin düzeyini etkileyebileceği ve bu hormonun düzenlenleyici mekanizmalarını daha da karmaşık hale getirebileceği

düşünülmektedir. Bunlara ek olarak kaslar irisin eksprese eden primer organ olarak bilinmesine rağmen muhtemel irisin kaynağı olabilecek doku ve organlarla ilgili çalışmalar da son derece sınırlıdır. Ayrıca insanlarda kas-irisin-hedef doku ile ilgili potansiyel bir feedback mekanizmasının varlığını ve bunun diğer organ ve sistemler üzerine olan etkilerini gösteren bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

İrisin ile ilgili şu ana kadar yapılan çalışmaların çoğu irisinin egzersiz kaynaklı adipoz doku kahverengileşmesine etki ettiği ve buna bağlı olarak termogenez artışına neden olduğuyla ilgilidir. Bu nedenle irisin keşfi vücut ağırlığının düzenlenmesinde altta yatan mekanizmaların anlaşılmasına daha çok katkı sağlamaktadır. Obezite, DM ve anoreksia nevroza gibi büyük ölçüde değişmiş vücut ağırlığıyla ilişkili metabolik hastalıkların tedavi stratejileri için yol gösterici bir ajan olarak düşünülen irisin molekülünün anormal enerji dengesinin olduğu tiroid hastalıklarında da muhtemel yararı olabileceği kanaatindeyiz. Çalışmamız az sayıda hasta içerdiğinden, hastaların BMI, kan lipid profilleri, egzersiz durumları gibi bazı özellikleri çalışmaya dahil edilmediğinden kısmen sınırlı bir çalışma olmuştur. Çalışmamızın sınırlılıkları ve irisin düzeyini etkileyebilecek başka fenotipik-genotipik farklılıklar ile interensek-ekstresek faktörler bulunabileceğinden tiroid hastalıklarında serum irisin düzeyleriyle ilgili daha kapsamlı ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid: thyroid deficiency in the Framingham study. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1386-1388.
2. Boström P, Wu J, Jederchowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463-468.
3. Roberts MD, Bayless DS, Company JM, Jenkins NT, Padilla J, Childs TE, et al. Elevated skeletal muscle irisin precursor FNDC5 mRNA in obese OLETF rats. *Metabolism* 2013; 62: 1052-1056.
4. Swick AG, Orena S, O'Connor A. Irisin levels correlate with energy expenditure in a subgroup of humans with energy expenditure greater than predicted by fat free mass. *Metabolism* 2013; 62: 1070-1073.
5. Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1alpha- dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mech* 2012; 5: 293-295.
6. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100: 96-101.
7. Oyar O. Boyun Ultrasonografisi. İzmir: E.Ü. Basımevi, 2000: 64.
8. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. *Anatomy of the thyroid gland*. New York: McGraw-Hill Book Company, 1983.
9. İliçin G, Biberoglu K, Süleyman G, Ünal S. İç Hastalıkları 2. Baskı. Güneş Kitabevi, 2005: 2189.
10. Demir R. *Tiroid Bezi, Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş*. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 499-504.
11. Greenspan FS. *Basic and Clinical Endocrinology*. Appleton and Lange Norwalk 1991: 188-244.

12. Beers MH, Berkow R. Thyroid Disease. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Seventeenth Edition. İstanbul: Nobel Yayıncılık, 1999: 81-99.
13. Jackson IM. Thyrotropin-releasing hormone. N Engl J Med 1982; 306: 145-155.
14. Masters PA, Simons RJ. Clinical use of sensitive assays for thyroid-stimulating hormone. J Gen Intern Med 1996; 11: 115-127.
15. Magner JA. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology and bioactivity. Endocr Rev 1990; 11: 354-385.
16. Benvenga S. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. The Thyroid: Fundamental and Clinical Text, 9th ed. Braverman LE, Utiger RD (Eds). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 97.
17. Bartalena L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. Endocr Rev 1990; 11: 47-64.
18. Greenspan FS. The thyroid gland. Basic & Clinical endocrinology. Editors: Greenspan, Strewler. Fifth edition. Appleton & Lange, 1997.
19. Van Herle AJ, Vassart G, Dumont JE. Control of thyroglobulin synthesis and secretion. N Engl J Med 1979; 301: 239-249.
20. Lee Goldman, Dennis Ausiello. Thyroid. Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia: WB Saunders Comp, 2010.
21. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. Thyroid 2000; 10: 321-330.
22. Kopp P. Thyroid hormone synthesis. Braverman LE, Utiger RD (Eds). The Thyroid: Fundamental and Clinical Text, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 52.
23. Ahmed OM, El-Gareib AW, El-Bakry AM, Abd El-Tawab SM, Ahmed RG. Thyroid hormones states and brain development interactions. Int J Devl Neuroscience 2008; 26: 147-209.

24. Arvan P, Di Jeso B. Thyroglobulin structure, function, and biosynthesis. Braverman LE, Utiger RD (Eds). *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 97.
25. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Gerry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Rev* 2002; 23: 38-89.
26. Bianco AC, Larsen PR. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. Braverman LE, Utiger RD (Eds). *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 109.
27. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2006; 116: 2571-2579.
28. Engler D, Burger AG. The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocr Rev* 1984; 5: 151-184.
29. Caldwell KL, Jones R, Hollowell JG. Urinary iodine concentration: United States National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2002. *Thyroid* 2005; 15: 692-699.
30. Becker DV, Braverman LE, Delange F, Dunn JT, Franklyn JA, Hollowell JG, et al. Iodine supplementation for pregnancy and lactation-United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2006; 16: 949-951.
31. Utiger RD. Iodine nutrition more is better. *N Engl J Med* 2006; 354: 2819-2821.
32. İşgör A. Tiroid fizyolojisi. İşgör A (ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1. Baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2000; 1: 69-122.
33. Koloğlu Endokrinoloji (Temel ve Klinik). Erdoğan G (ed). İstanbul: MN Medikal ve Nobel 2005: 169-172.
34. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları* 3. Baskı, İstanbul: Nobel Yay, 2012.
35. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. 6. Baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık, 1993: 2626-2663.

36. Ganong WF. Medikal Physiology. 1. Ed. San Fransisco: Appleton and Lange, 1993: 344-361.
37. Molvalılar S. İç Hastalıkları. Büyüköztürk K (Ed). Endokrin Hastalıklar. Cilt1. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2007; 365-382.
38. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medikal physiology. 9nd ed. Philadelphia: WB Saunders Com 1996: 944-954.
39. Welsh N, Svensson C, Welsh M. Content of adenine nucleotide traslocator mRNA in insülin-producing cells of different functional states. Diabetes 1989; 38: 1377-1380.
40. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insülin sensitivity and plazma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. Diabetologia 2003; 46: 459-469.
41. Özgen G. Ege Üniversitesi İç Hastalıkları Ders Notları; İzmir: Güven Kitapevi, 2008: 35-43.
42. Rehman SU, Cope DW, Senseney AD, Brzezinski W. Thyroid disorders in elderly patients. Southern Med J 2005; 98: 543-549.
43. Bossoni S, Cossi S, Marengoni A, De Martinis M, Calabrese P, Leonardi R, et al. The negative role of subclinical thyrotoxicosis on the outcome of hospitalized geriatric patients. J Endocrinol Invest 2002; 25: 64-65.
44. Bossoni S, Cossi S, Marengoni A, De Martinis M, Calabrese P, Leonardi R, et al. Low T3 syndrome and outcome in elderly hospitalized geriatric patients. J Endocrinol Invest 2002; 25: 73-74.
45. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid function, activities of daily living and survival in extreme old age: the 'Leiden 85-plus Study'. Ned Tijdschr Geneesk 2006; 150: 90-96.
46. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frölich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. JAMA 2004; 292: 2591-2599.

47. Carr D, McLeod DT, Parry G, Thornes HM. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotropin releasing hormone test using a sensitive thyrotropin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 28: 325-333.
48. Fatourech V. Subclinical hypothyroidism: how should it be managed? *Treat Endocrinol* 2002; 1: 211-216.
49. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-534.
50. Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 1-9.
51. Ross D. Subclinical hypothyroidism. Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1070-1078.
52. Surks M, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 1996; 100: 217-223.
53. Singer P. Primary hypothyroidism due to other causes. Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 745-754.
54. Cooper DS. Clinical practice. subclinical hypothyroidism. *N Eng J Med* 2001; 345: 260-265.
55. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: a clinician's perspective. *Ann Intern Med* 1998; 129: 135-138.
56. Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW. When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 399-415.
57. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1573-1575.

58. Kim G, Davis TF. Hypothyroidism. Beser GM, Thorner MO (eds). *Comprehensive clinical endocrinology*, Third Edition, London: Mosby, 2002: 145-149.
59. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the whickam survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481-493.
60. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-238.
61. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 581-585.
62. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T₄, 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: 489-499.
63. Geul KW, van Sluisveld IL, Grobbee DE, Docter R, de Bruyn AM, Hooykaas H, et al. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: association with serum lipids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 275-280.
64. Rivolta G, Cerutti R, Colombo R, Miano G, Dionisio P, Grossi E. Prevalance of subclinical hypothyroidism in a population living in the Milan metropolitan area. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 693-697.
65. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. *Arch intern Med* 1990; 150: 785-787.
66. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bacharach P. The aging thyroid. Increased prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly. *JAMA* 1979; 242: 247-250.

67. Lindeman RD, Schade DS, LaRue A, Romero LJ, Liang HC, Baumgartner RN, et al. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 703-709.
68. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-278.
69. Rosenthal MJ, Hunt WC; Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly. Microsomal antibodies as discriminant for therapy. *JAMA* 1987; 258: 209-213.
70. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up abnormal TSH concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin endocrinol (Oxf)* 1991; 34: 77-83.
71. Wilson S, Parle JV, Roberts LM, Roalfe AK, Hobbs FD, Clark P, et al. Prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its relation to socioeconomic deprivation in the elderly: a community- based cross-sectional survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4809-4816.
72. Çoban E, Yazıcıoğlu G, Özdoğan M. Platelet activation in subject with subclinical hypothyroidism. *Med Sci Monit* 2007; 13: 211-214.
73. Robert LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, Parle JV. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006; 145: 573-581.
74. Squizzato A, Gerdes VE, Brandjes DP, Büller HR, Stam J. Thyroid Diseases and cerebrovascular diseases. *Stroke* 2005; 36: 2302-2310.
75. Kabadi UM. 'Subclinical hypothyroidism'. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch Intern Med* 1993; 153: 957-961.
76. Vanderpump MP, Tunbridge WM. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 839-847.
77. TEMD. Tiroid Hastalıkları Tam Ve Tedavi Klavuzu, 2013.

78. Haddow JE, Palomaki GE, Alan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-555.
79. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4591-4599.
80. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.
81. Alagöl MF. Tiroid hastalıkları. Sencer E (ed). *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapları, 2001.
82. Jameson JL, Weetmann AP. Tiroid bezi hastalıkları. Braunwald E, Fauci A, Kasper DL (eds). *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. Sağlık Y (çev. ed) 15. Baskı, Nobel Tıp kitabevleri & McGraw-Hill Companies, 2004: 2061-2069.
83. Schmid C, Zwimpfer C, Brandle M, Krayenbühl PA, Zapf J, Wiesli P. Effect of thyroxine replacement on serum IGF-I, IGFBP-3 and the acid-labile subunit in patients with hypothyroidism and hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 706-711.
84. Kek PC, Ho SC, Khoo DH. Subclinical Thyroid disease. *Singapore Med J* 2003; 44: 595-600.
85. Maxine AP, Stephen JM (eds). Michael W. Rabow, Associate (Ed). *Current Med Diagnosis & Treatment*, 2013.
86. Fauci A, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition, 2010.
87. Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993; 14: 348-399.
88. Cutler AT, Benezre-Obeiter R, Brink SJ. Thyroid function in young children with Down syndrome. *Am J Dis Child* 1986; 140: 479-483.

89. Yunis KA, Nasr MR, Lepejian G, Najjar S, Daher R. False-negative primary neonatal thyroid screening: the need for clinical vigilance and secondary screening. *J Med Screen* 2003; 10: 2-4.
90. Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr* 1972; 81: 912-915.
91. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992; 327: 94-98.
92. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995; 273: 808-812.
93. Mehta V, Savino JA. Surgical management of the patient with a thyroid disorder. *Clin Geriatr Med* 1995; 11: 291-309.
94. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992; 92: 631-642.
95. Zulewski H, Müller B, Exer P, Miserez AR ve Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 771-776.
96. Doucet J, Trivalle C, Chassagne P, Perol MB, Vuillermet P, Manchon ND, et al. Does age play a role in clinical presentation of hypothyroidism? *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 984-986.
97. Yuan PQ, Yang H. Hypothyroidism increases Fos immunoreactivity in cholinergic neurons of brain medullary dorsal vagal complex in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289: 892-899.
98. Caraccio N, Dardano A, Manfredonia F, Manca L, Pasquali L, Iudice A, et al. Long-term follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta 1a or 1b therapy: predictive factors of thyroid disease development and duration. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4133-4137.

99. Sarvghadi F, Hedayati M, Mehrabi Y, Azizi F. Follow up of patients with postpartum thyroiditis: a population-based study. *Endocrine* 2005; 27: 279-282.
100. Hansen D, Bennedbaek FN, Hoier-Madsen M, Hegedüs L, Jacobsen BB. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 245-251.
101. Frey HM, Haug E. Influence of dopaminergic inhibition on serum levels of thyrotrophin and prolactin in patients with hypothyroidism before and after prolonged oral administration of TRH. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983; 104: 183-188.
102. Tonacchera M, Agretti P, De Marco G, Perri A, Pinchera A, Vitti P, Chiovato L. Thyroid resistance to TSH complicated by autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4543-4546.
103. Alberti L, Proverbio MC, Costagliola S, Romoli R, Boldrighini B, Vigone MC, et al. Germline mutations of TSH receptor gene as cause of nonautoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2549-2555.
104. Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 885-902.
105. Weiss M, Milman B, Rosen B, Zimlichman R. Quantitation of thyroid hormone effect on skin perfusion by laser Doppler flowmetry. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 680-682.
106. Klein I, Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 51-62.
107. Graettinger JS, Muenster JJ, Checchia CS, Grissom RL, Campbella JA. A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hypothyroidism. *J Clin Invest* 1958; 37: 502-510.
108. Shafer RB, Prentiss RA, Bond JH. Gastrointestinal transit in thyroid disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 852-855.
109. William F Ganong. *Ganong's Review of Medical Physiology*, 20. Edition Part IV 2002: 308-321.

110. Aikawa JK. The nature of myxedema: alteration in the serum electrolyte concentrations and radiosodium space and in the exchangeable sodium and potassium contents. *Ann Intern Med* 1956; 44: 30-39.
111. Van Wyk J, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in Juvenile hypothyroidism, an example of hormone overlap pituitary feedback. *J Pediatr* 1960; 57: 416.
112. Cavaliere H, Abelin N, Medeiros-Neto G. Serum levels of total testosterone and sex hormone binding globulin in hypothyroid patients and normal subjects treated with incremental doses of L-T4 or L-T3. *J Androl* 1988; 9: 215-219.
113. Das KC, Mukherjee M, Sarkar TK, Dash RJ, Rastogi GK. Erythropoiesis and erythropoietin in hypo and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 211-220.
114. Green ST, Ng JP. Hypothyroidism and anaemia. *Biomed Pharmacother* 1986; 40 (9): 326-331.
115. Hines JD, Halsted CH, Griggs RC, Harris JW. Megaloblastic anemia secondary to folate deficiency associated with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1968; 68: 792-805.
116. Irvine WI. The association of atrophic gastritis with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 4: 351.
117. Laroche CM, Cairns T, Moxham J, Green M. Hypothyroidism presenting with respiratory muscle weakness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 472-474.
118. Jauregui R, Lilker ES, Bayley A. Upper airway obstruction in euthyroid goiter. *JAMA* 1997; 278: 2163-2166.
119. Alfonso A, Christoudias G, Amaruddin Q, Herbsman H, Gardner B. Tracheal or esophageal compression due to benign thyroid disease. *Am J Surg* 1981; 142: 350-354.
120. Ward MJ, Davies D. Riedel's thyroiditis with invasion of the lung. *Thorax* 1981; 36: 956-957.
121. Alp H, Molvalilar S (ed). *Endokrin Hastalıklar*. Bayrak Matbaacılık, 1987.

122. Skatrud J, Iber C, Ewart R, Thomas G, Rasmussen H, Schultze B. Disordered breathing during sleep in hypothyroidism. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 325-329.
123. Gottehrer A, Roa J, Stanford GG, Chernow B, Sahn SA. Hypothyroidism and pleural effusions. *Chest* 1990; 98: 1130-1132.
124. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-1218.
125. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990; 88: 631-637.
126. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med* 1987; 316: 764-770.
127. Mazafferri EL. Evaluation and management of common thyroid disorders in women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 507-514.
128. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1110-1115.
129. Tárraga López PJ, López CF, de Mora FN, Montes JA, Albero JS, Mañez AN, Casas AG. Osteoporosis in patients with subclinical hypothyroidism treated with thyroid hormone. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2011; 8: 44-48.
130. Faber J, Galløe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 350-356.
131. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4278-4289.

132. Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA, Lipscombe LL. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *BMJ* 2011; 342: 2238.
133. Caldwell G, Kellett HA, Gow SM, Beckett GJ, Sweeting VM, Seth J, Toft AD. A new strategy for thyroid function testing. *Lancet* 1985; 1: 1117-1119.
134. Shrier DK, Burman KD. Subclinical hyperthyroidism: controversies in management. *Am Fam Physician* 2002; 65: 431-438.
135. *Surgical Anatomy and Technique*. New York: Springer-Verlag 1995: 31-44.
136. Cooper DS. Approach to the patient with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3-9.
137. Braverman LE, Utiger RD. *The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*, Werner and Ingbar's, 9th ed. 2005; 22: 453-456.
138. Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PW, Hershman JM. Low serum thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) in older patients without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1991; 151: 165-168.
139. Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW. Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6077-6086.
140. Eggertsen R, Petersen K, Lundberg PA, Nyström E, Lindstedt G. Screening for thyroid disease in a primary care unit with a thyroid stimulating hormone assay with a low detection limit. *BMJ* 1988; 297: 1586-1592.
141. De Whalley P. Do abnormal thyroid stimulating hormone level values results in treatment changes? A study of patients on thyroxine in one general practice. *Br J Gen Pract* 1995; 45: 93-95.
142. Charkes ND. The many causes of subclinical hyperthyroidism. *Thyroid* 1996; 6: 391-396.

143. Rieu M, Bekka S, Sambor B, Berrod JL, Fombour JP. Prevalence of subclinical hyperthyroidism and relationship between thyroid hormonal status and thyroid ultrasonographic parameters in patients with non-toxic nodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 67-71.
144. Diez JJ. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. *Gerontology* 2003; 49: 316-323.
145. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1333-1337.
146. Ross DS. Subclinical thyrotoxicosis. *Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2. Ed. EL Mazzaferri, RS Bar, Kreisberg RA. St. Louis: Mosby-Year Book, 199: 89-106.
147. Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5489-5496.
148. Dörr M, Robinson DM, Wallaschofski H, Schwahn C, John U, Felix SB, Völzke H. Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 530-534.
149. Ringel MD, Mazzaferri EL. Subclinical thyroid dysfunction-can there be a consensus about the consensus? *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 588-590.
150. Walsh JP, Bremmer AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, Michelangeli V. Subclinical thyroid dysfunction and blood pressure: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 486-491.
151. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-1252.
152. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001; 142: 838-842.

153. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006; 295: 1033-1041.
154. Völzke H, Robinson DM, Schminke U, Lüdemann J, Rettig R, Felix SB, et al. Thyroid function and carotid wall thickness. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2145-2149.
155. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, Kurioka Y, Ishikawa T, Morii H, Nishizawa Y. Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4157-4161.
156. Faber J, Perrild H, Johansen JS. Bone Gla protein and sex hormone-binding globulin in nontoxic goiter: parameters for metabolic status at the tissue level. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 49-55.
157. Ross DS, Ardisson LJ, Nussbaum SR, Meskell MJ. Serum osteocalcin in patients taking L-thyroxine who have subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 507-509.
158. Harvey RD, McHardy KC, Reid IW, Paterson F, Bewsher PD, Duncan A, Robins SP. Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1189-1194.
159. Krakauer JC, Kleerekoper M. Borderline-low serum thyrotropin level is correlated with increased fasting urinary hydroxyproline excretion. *Arch Intern Med* 1992; 152: 360-364.
160. Loviselli A, Mastinu R, Rizzolo E, Massa GM, Veluzzi F, Sammartano L, et al. Circulating telopeptide type I is a peripheral marker of thyroid hormone action in hyperthyroidism and during levothyroxine suppressive therapy. *Thyroid* 1997; 7: 561-566.
161. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, Parle JV. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006; 145: 573-581.

162. Mercurio G, Panzuto MG, Bina A, Leo M, Cabula R, Petrini L, et al. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 159-164.
163. Biondi B, Fazio S, Cuocolo A, Sabatini D, Nicolai E, Lombardi G, et al. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4224-4228.
164. Franklyn JA, Daykin J, Betteridge J, Hughes EA, Holder R, Jones SR, Sheppard MC. Thyroxine replacement therapy and circulating lipid concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38: 453-459.
165. Brennan MD, Powell C, Kaufman KR, Sun PC, Bahn RS, Nair KS. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle. *Thyroid* 2006; 16: 375-380.
166. Gow SM, Caldwell G, Toft AD, Seth J, Hussey AJ, Sweeting VM, Beckett GJ. Relationship between pituitary and other target organ responsiveness in hypothyroid patients receiving thyroxine replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 364-370.
167. Sandalcı Ö, Moldovyalı S, Azizlerli H, Alagöl M, Orhan Y. Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji 2001: 129-149.
168. Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 239-253.
169. Vanderpump MP, Tunbridge WM. The epidemiology of thyroid diseases. Braverman LE, Utiger RD (eds). *Werner and Ingbar's the thyroid*, 7th edn. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996: 474-482.
170. Wang DH, Koehler SM, Mariash CN. Detecting graves' disease: presentations in young athletes. *Physician Sportsmed* 1996; 24: 35-40.
171. Wall JR, Strakosch CR, Bandy P, Bayly R. Nature of thyrotropin displacement activity in subacute thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 349-353.

172. Volpe R. Evidence that the immunosuppressive effects of antithyroid drugs are mediated through actions on the thyroid cell, modulating thyrocyte- immunocyte signaling. *Thyroid* 1994; 4: 217-223.
173. Atkins P, Cohen SB, Phillips BJ. Drug therapy for hyperthyroidism in pregnancy: safety issues for mother and fetus. *Drug Saf* 2000; 23: 229-244.
174. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, Ladenson PW, Daniels GH, Molitch ME, Ridgway EC. Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med* 1983; 98: 26-29.
175. Gürlek A, Cobankara V, Bayraktar M. Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 180-183.
176. Dolman KM, Gans RO, Vervaat TJ, Zevenbergen G, Maingay D, Nikkels RE, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 1993; 342: 651-652.
177. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. Wilson GM, Foster D, Kronenberg M, Larsen PR (Eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 2002.
178. Rees Smith B, McLachlan SM, Furmaniak J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr Rev* 1988; 9: 106-121.
179. Parveen Kumar, Michael Clark. *Clinical Medicine*, 2010.
180. Okamura K, Ikenoue H, Shiroozu A, Sato K, Yoshinari M, Fujishima M. Reevaluation of the effects of methylmercaptoimidazole and propylthiouracil in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 719-723.
181. Nicholas WC, Fischer RG, Stevenson RA, Bass JD. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. *Southern Med J* 1995; 88: 973-976.
182. Graham GD, Burman KD. Radioiodine treatment for Graves' disease. An assessment of its potential risks. *Ann Intern Med* 1986; 105: 900-905.
183. Winsa B, Rastad J, Larsson E, Mandahl A, Westermark K, Johansson H, et al. Total thyroidectomy in therapy-resistant Graves' disease. *Surgery* 1994; 116: 1068-1074.

184. Duzova H. Skeletal muscle, myokines and health. *Med-Science* 2012; 1: 211-231.
185. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 457-465.
186. Pardo M, Roca-Rivada A, Seoane LM, Casanueva FF. Obesidomics: contribution of adipose tissue secretome analysis to obesity research. *Endocrine* 2012; 41: 374-383.
187. Ferrer-Martinez A, Ruiz-Lozano P, Chien KR. Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. *Dev Dyn* 2002; 224: 154-167.
188. Teufel A, Malik N, Mukhopadhyay M, Westphal H. *Frcp1* and *Frcp2*, two novel fibronectin type III repeat containing genes. *Gene* 2002; 297: 79-83.
189. Novelle MG, Contreras C, Romero-Picó A, López M, Diéguez C. Irisin, two years later. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 746281.
190. Spiegelman BM. Banting Lecture 2012: Regulation of adipogenesis: toward new therapeutics for metabolic disease. *Diabetes* 2013; 62: 1774-1782.
191. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Kalayci M, Yilmaz M, Cakmak T, et al. A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. *Peptides* 2014; 61: 130-136.
192. Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, Sommerfeld M, Schwahn U, Brockmann B, et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS One* 2013; 8: 73680.
193. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4899-4907.
194. Vamvini MT, Aronis KN, Panagiotou G, Huh JY, Chamberland JP, Brinkoetter MT, et al. Irisin mRNA and circulating levels in relation to other myokines in healthy and morbidly obese humans. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 829-834.
195. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, Mantzoros CS. *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: 1725-1738.
196. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Huh JY, Berman R, Spenrath N, Krone W, Mantzoros CS. Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo. *PLoS One* 2013; 8: 72858.
 197. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity—correlation with body mass index. *Peptides* 2013; 39: 125-130.
 198. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belén Crujeiras A, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One* 2013; 8: 60563.
 199. Sharma N, Castorena CM, Cartee GD. Greater insulin sensitivity in calorie restricted rats occurs with unaltered circulating levels of several important myokines and cytokines. *Nutr Metab (Lond)* 2012; 9: 90.
 200. Wen MS, Wang CY, Lin SL, Hung KC. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2013; 8: 64025.
 201. Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell* 2012; 150: 366-376.
 202. Gerhard GS, Styer AM, Strodel WE, Roesch SL, Yavorek A, Carey DJ, et al. Gene expression profiling in subcutaneous, visceral and epigastric adipose tissues of patients with extreme obesity. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38: 371-378.
 203. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, 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: 769-778.
 204. Irving BA, Still CD, Argyropoulos G. Does irisin have a bright future as a therapeutic agent in humans? *Curr Obes Rep* 2014; 3: 235-241.
 205. Elsen M, Raschke S, Eckel J. Browning of white fat: does irisin play a role in humans? *J Endocrinol* 2014; 222: 25-38.

206. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008; 454: 463-469.
207. Ishibashi J, Seale P. *Medicine*. Beige can be slimming. *Science* 2010; 328: 1113-1114.
208. Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) 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: 7153-7164.
209. Kelly DP. *Medicine*. Irisin, light my fire. *Science* 2012; 336: 42-43.
210. Fain JN, Company JM, Booth FW, Laughlin MH, Padilla J, Jenkins NT, et al. Exercise training does not increase muscle FNDC5 protein or mRNA expression in pigs. *Metabolism* 2013; 62: 1503-1511.
211. Kraemer RR, Shockett P, Webb ND, Shah U, Castracane VD. A Transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. *Horm Metab Res* 2014; 46: 150-154.
212. Moraes C, Leal VO, Marinho SM, Barroso SG, Rocha GS, Boaventura GT, Mafra D. Resistance exercise training does not affect plasma irisin levels of hemodialysis patients. *Horm Metab Res* 2013; 45: 900-904.
213. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J* 2014; 281: 739-749.
214. Pekkala S, Wiklund PK, Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Horttanainen M, Pöllänen E, et al. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J Physiol* 2013; 591: 5393-5400.
215. Erickson HP. Irisin and FNDC5 in retrospect: An exercise hormone or a transmembrane receptor? *Adipocyte* 2013; 2: 289-293.
216. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides* 2014; 56: 94-110.

217. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J of Diabetes Complications* 2013; 27: 365-369.
218. Liu JJ, Liu S, Wong MD, Tan CS, Tavintharan S, Sum CF, Lim SC. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 208-213.
219. Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, Navas-Carretero S, Zulet MA, Martinez JA, Casanueva FF. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *Am J Hum Biol* 2014; 26: 198-207.
220. Park KH, Zaichenko L, Peter P, Davis CR, Crowell JA, Mantzoros CS. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism* 2014; 63: 233-241.
221. Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I, Cicek D. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides* 2013; 50: 13-18.
222. Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, Geladari EV, Mantzoros CS. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2014; 63: 207-217.
223. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on FNDC5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol* 2014; 592: 1091-1107.
224. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature* 2012; 488: 9-10.
225. Hojlund K, Bostrom P. Irisin in obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 303-304.
226. Staiger H, Böhm A, Scheler M, Berti L, Machann J, Schick F, et al. Common genetic variation in the human FNDC5 locus, encoding the novel muscle-derived “browning” factor irisin, determines insulin sensitivity. *PLoS One* 2013; 8: 61903.

227. Polyzos SA, Kountouras J, Shields K, Mantzoros CS. Irisin: a renaissance in metabolism? *Metabolism* 2013; 62: 1037-1044.
228. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Rahman S, Amer OE, Vinodson B, Sabico S, et al. Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects. *Eur J Clin Invest* 2014; 44: 119-124.
229. Ebert T, Focke D, Petroff D, Wurst U, Richter J, Bachmann A, et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 501-506.
230. Ebert T, Stepan H, Schrey S, Kralisch S, Hindricks J, Hopf L, et al. Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery. *Cytokine* 2014; 65: 153-158.
231. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes* 2014; 63: 514-525.
232. Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, Pan LL, Chen Z, Han HW, et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *J Hepatol* 2013; 59: 557-562.
233. Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, Panagiotakos D, Doumas M. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. *Lancet* 2013; 381: 394-399.
234. Lecker SH, Zavin A, Cao P, Arena R, Allsup K, Daniels KM, et al. Expression of the irisin precursor FNDC5 in skeletal muscle correlates with aerobic exercise performance in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 812-818.
235. Lanza IR, Short DK, Short KR, Raghavakaimal S, Basu R, Joyner MJ, et al. Endurance exercise as a countermeasure for aging. *Diabetes* 2008; 57: 2933-2942.
236. Baar K, Wende AR, Jones TE, Marison M, Nolte LA, Chen M, et al. Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *FASEB J* 2002; 16: 1879-1886.

237. Handschin C, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 coactivators, energy homeostasis, and metabolism. *Endocr Rev* 2006; 27: 728-735.
238. Kelly DP, Scarpulla RC. Transcriptional regulatory circuits controlling mitochondrial biogenesis and function. *Genes Dev* 2004; 18: 357-368.
239. Ruas JL, White JP, Rao RR, Kleiner S, Brannan KT, Harrison BC, et al. A PGC-1alpha isoform induced by resistance training regulates skeletal muscle hypertrophy. *Cell* 2012; 151: 1319-1331.
240. Wenz T, Rossi SG, Rotundo RL, Spiegelman BM, Moraes CT. Increased muscle PGC-1alpha expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 20405-20410.
241. Da Cruz S, Parone PA, Lopes VS, Lillo C, McAlonis-Downes M, Lee SK, et al. Elevated PGC-1alpha activity sustains mitochondrial biogenesis and muscle function without extending survival in a mouse model of inherited ALS. *Cell Metab* 2012; 15: 778-786.
242. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, et al. Irisin and exercise training in humans - results from a randomized controlled training trial. *BMC Med* 2013; 11: 235.
243. Ruchala M, Zybek A, Szczepanek-Parulska E. Serum irisin levels and thyroid function-newly discovered association. *Peptides* 2014; 60: 51-55.
244. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell metabolism* 2013; 17: 162-184.

6. ÖZGEÇMİŞ

1983 İzmir doğumluyum. İlk öğretim, orta öğretim ve lise eğitimimi İzmir’de tamamladım. 2001 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni kazandım ve 2007’de tıp fakültesinden mezun oldum. 2007 yılında mecburi hizmet için atandığım Muş Bulanık Güllüova Sağlık Ocağı’nda yaklaşık üç buçuk yıl hizmet verdim. 2011’de Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı’nda uzmanlık eğitime başladım ve aynı birimde eğitimimi tamamlamak üzere çalışmaya devam etmekteyim.