



**T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OTOİMMÜN TİROİDİTLİ HASTALARDA
SERUM ADROPİN, VASKÜLER ENDOTELYAL
BÜYÜME FAKTÖRÜ, C1Q/TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR
İLİŞKİLİ PROTEİN 9, YÜKSEK DUYARLIKLİ
C-REAKTİF PROTEİN VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Esra ÜLKER
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Suzan TABUR**

Eylül 2015

**T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OTOİMMÜN TİROİDİTLİ HASTALARDA
SERUM ADROPİN, VASKÜLER ENDOTELYAL
BÜYÜME FAKTÖRÜ, C1Q/TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR
İLİŞKİLİ PROTEİN 9, YÜKSEK DUYARLIKLİ
C-REAKTİF PROTEİN VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Esra ÜLKER
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Suzan TABUR**

Eylül 2015

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

Dr. Esra ÜLKER

14.09.2015

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof. Dr. Levent EMBEYLİ 7
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Tez Danışmanı
Yrd. Dç. Dr. Suzan TABUR

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT
2. Yrd. Dç. Dr. Suzan TABUR
3. Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ali EREN
4. Prof. Dr. Mehmet YILMAZ
5. Doç. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK

I.ÖNSÖZ

Gaziantep Üniversitesi İç Hastalıkları AnaBilim Dalı'ndaki eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen İç Hastalıkları AnaBilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. A. Mesut ONAT'a, tez çalışmamın oluşmasında ve yürütülmesinde her türlü desteği gösteren ve deneyimlerini esirgemeyen danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Suzan TABUR'a, Tıbbi Biyokimya AnaBilim Dalı'nda katkılarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Nur AKSOY'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım diğer tüm hocalarıma, tezimin yürütülmesinde yardımcı olan tüm araştırma görevlisi, hemşire ve personel arkadaşlarıma, aileme ve özellikle bu zorlu süreçte sabırla bana her türlü desteği gösteren eşime ve neşe kaynağım tatlı kızıma teşekkür ederim.

Dr. Esra ÜLKER

Gaziantep, 2015

II. İÇİNDEKİLER

I . ÖNSÖZ	I
II . İÇİNDEKİLER	II
III . ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR	VI
VI. TABLO LİSTESİ	VIII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Bezi ve Fonksiyonları	3
2.1.1. Anatomi ve Histoloji	3
2.1.2. Tiroid Hormon Sentezi	3
2.1.3. Tiroid Hormonlarının Genel Etkileri	5
2.2. Otoimmün Tiroid Hastalıkları (OİTH)	5
2.2.1. Hashimoto Tiroiditi	7
2.2.2. Graves Hastalığı	10
2.3. Adropin	12
2.4. C1q/Tümör Nekroz Faktör-İlişkili Protein 9 (CTRP9)	15
2.5. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)	16
2.6. Nitrik Oksit (NO)	18
2.7. Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α)	20
2.8. Yüksek-Duyarlıklı C-Reaktif Protein (hs-CRP)	21
2.9. Endotel ve Endotelyal Disfonksiyon	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Hastalar	26
3.2. Laboratuvar Testleri	26
3.3. İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR	29

5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR	48



III. ÖZET

OTOİMMÜN TİROİDİTLİ HASTALARDA SERUM ADROPİN, VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ, C1Q/TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR İLİŞKİLİ PROTEİN 9, YÜKSEK DUYARLIKLIL C-REAKTİF PROTEİN VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ

Dr. Esra ÜLKER
Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Suzan TABUR
Eylül 2015, 65 sayfa

Hashimoto tiroiditi (HT) ve Graves hastalığı (GH) en sık görülen otoimmün hastalıklardır. Son zamanlarda yeni çalışmalarda immün sistemin endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz patogeneğinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Adropin yeni keşfedilmiş bir peptid olup enerji homeostazı ve endotel fonksiyonlarının regülasyonu ile ilişkilidir. C1q/tümör nekroz faktör ilişkili protein 9 (CTRP9) özgün bir adipokin olup immünmodülatör ve vasküler etkileri vardır. Bu çalışmada, otoimmün tiroid hastalıkları (OİTH) ile adropin, CTRP9, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), nitrik oksit (NO), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği'nde takip edilen 35 GH'li hastayı, 35 HT'li hastayı ve 35 sağlıklı kişiyi inceledik. Tüm hastalarda ve kontrol grubunda biyokimyasal ve hormonal parametreler değerlendirildi. Adropin, CTRP9, TNF- α , NO ve VEGF analizleri immünoassay kitlerle çalışıldı.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, lipid profilleri ve tiroid hormon seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Serum adropin ve hs-CRP düzeyleri GH'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0,036$ ve $p=0,004$). HT'li hastalarda adropin seviyeleri kontrol grubuna oranla yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. GH ve HT gruplarında serum CTRP9, NO, VEGF ve TNF- α düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,05$).

Elde ettiğimiz veriler TNF- α , VEGF, CTRP9 ve NO seviyelerinin HT ve GH olanlarda anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar her iki hasta grubunda otoimmün tiroidite bağlı oluşan sistemik kronik inflamasyon varlığının endotelial disfonksiyon gelişimine katkısı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz gelişiminde geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak NO, TNF- α , VEGF ve CTRP9, OİTH'de takip ve prognoz değerlendirmesi açısından kullanılabilecek parametrelerdir. Adropin düzeylerindeki artış otoimmünite ile ilişkili olabilir ve OİTH değerlendirmesinde yararlı olabilir. Ancak OİTH ile adropin ve CTRP9 arasındaki etkileşim mekanizmasını tespit edecek başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Adropin, CTRP9, NO, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı

IV. ABSTRACT

SERUM ADROPIN, VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR, C1Q/TUMOR NECROSIS FACTOR-RELATED PROTEIN 9, HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN AND NITRIC OXIDE LEVELS IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

ÜLKER Esra, MD

Rhesidency Thesis, Department of Internal Medicine

Thesis Supervisor: Assist. Prof. Dr. Suzan TABUR

September 2015, 65 pages

Hashimoto's thyroiditis (HT) and Graves' disease (GD) are the most common autoimmune diseases. Recently, new studies demonstrated that the immune system plays an important role in the pathogenesis of endothelial dysfunction and atherosclerosis. Adropin is a new discovered peptide that associated in the maintenance of energy homeostasis and regulate endothelial function. C1q/tumor necrosis factor-related protein 9 (CTRP9) is novel adipokine that has an immunomodulatory and vascular effects. In this study, we aimed to evaluate the association between autoimmune thyroid diseases and levels of adropin, CTRP9, tumor necrosis factor- α (TNF- α), nitric oxide (NO), vascular endothelial growth factor (VEGF) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP).

We investigated 35 patients with GD, 35 patients with HT and 35 healthy controls that were followed by Endocrinology and Metabolism Clinic of Gaziantep University. All patients and control group were evaluated for biochemical and hormonal parameters. Adropin, CTRP9, VEGF, NO and TNF- α analysis was performed with immunoassay kits.

There were no statically significant differences between the groups in terms of age, sex, body mass index, lipid profile and thyroid hormone levels. Serum adropin and hs-CRP levels were significantly higher in patients with GD compared with healthy controls ($p=0,036$ and $p=0,004$ respectively). Although adropin levels were higher than in patients with HT than control subjects, it was not significant. Serum CTRP9, NO, VEGF and TNF- α levels were statically significantly higher in patients with GD and HT compared with healthy controls ($p<0,05$).

This study indicates that TNF- α , VEGF, CTRP9 and NO levels were high in patients with autoimmune thyroid diseases. We suggested that, systemic chronic inflammation caused by autoimmune thyroiditis could contribute to development of endothelial dysfunction in GD and HT patients. Also they could be used for follow-up patients with autoimmune thyroiditis and evaluate prognosis instead of traditionally risk factors for atherosclerosis. TNF- α , VEGF and NO probably have a role in the pathogenesis of autoimmune thyroiditis, and development of autoimmunity. Increased adropin levels may be associated with autoimmunity, and adropin can be useful to evaluate autoimmune thyroid diseases. However, further studies are necessary to establish the exact mechanism of adropin and CTRP9 interaction in autoimmune thyroid diseases.

Key words: Adropin, CTRP9, NO, Hashimoto thyroiditis, Graves disease

V. KISALTMALAR

ACE:	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
Akt:	Protein Kinaz B
AMPK:	Adenozin Monofosfat Aktive Edici Protein Kinaz
Anti Tg:	Anti Tiroglobulin Antikor
Anti TPO:	Anti Tiroid Peroksidaz Antikor
AT-2:	Anjiotensin 2
Anti TSH-R:	Anti TSH Reseptör Antikor
cGMP:	Siklik Guanozin Monofosfat
CRP:	C Reaktif Protein
CTRP9:	C1q/TNF ilişkili protein 9
DIT:	Diiyodotirozin
DM:	Diabetes Mellitus
EDHF:	Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör
EDRF:	Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör
eNOS:	Endojen Nitrik Oksit Sentaz
HIF-1α:	Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör-1 α
IFN:	İnterferon
Ig:	İmmünglobulin
IL:	İnterlökin
ICAM-1:	İntersellüler Adezyon Molekülü-1
iNOS:	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
MIT:	Monoiyodotirozin
Mİ:	Myokardial İnfarkt
NO:	Nitrik Oksit
NOS:	Nitrik Oksit Sentaz
OİTH:	Otoimmün Tiroid Hastalıkları
PGI2:	Prostasiklin

PIGF-1:	Plasental Büyüme Faktörü-1
PKA:	cAMP Bağımlı Protein Kinaz A
PTU:	Propiltiourasil
RA:	Romatoid Artrit
SLE:	Sistemik Lupus Eritematozus
sT3:	Serbest T3
sT4:	Serbest T4
TNF-α:	Tümör Nekroz Faktörü- α
T3:	Triiyodotirozin
T4:	Tiroksin
TBG:	Tiroksin Bağlayan Globulin
Tg:	Tiroglobulin
TRH:	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH:	Tiroid Stimülan Hormon
TSH-R:	TSH Reseptörü
TRab:	Anti TSH-R Antikorları
TPO:	Tiroid Peroksidaz
VCAM-1:	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1
VEGF:	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
vWF:	von Willebrand Faktör

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hashimoto Tiroditi Hastalarında Hipotiroidi Belirti ve Bulguları	10
Tablo 2. Graves Hastalarında Hipertiroidiye Bağlı Belirtiler	11
Tablo 3. Adropinin Sentezlendiği Ana Dokular ve Temel Görevleri	14
Tablo 4. CTRP9'un metabolik bozukluklarda ve kardiovasküler sistem üzerindeki etkileri	16
Tablo 5. Endotel Fonksiyonları ve Endotelin Salgıladığı Mediatorler	23
Tablo 6. Çalışma grupları arasında demografik verilerin istatistiksel analizi	29
Tablo 7. Çalışma grupları arasında laboratuvar bulgularının istatistiksel analizi	30
Tablo 8. Adropin, VEGF, hs-CRP, TNF- α , NO ve CTRP9 düzeyleri ve istatistiksel verileri	32

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tiroid hormonlarının sentez basamakları	4
Şekil 2. OİTH’de multifaktöriyel etyoloji	6
Şekil 3. NO sentez reaksiyonu	19
Şekil 4. Çalışma gruplarında adropin düzeylerinin karşılaştırması	31
Şekil 5. Çalışma gruplarında CTRP9 düzeylerinin karşılaştırması	33
Şekil 6. Çalışma gruplarında VEGF düzeylerinin karşılaştırması	34
Şekil 7. Çalışma gruplarında NO düzeylerinin karşılaştırması	35
Şekil 8. Çalışma gruplarında TNF- α düzeylerinin karşılaştırması	35

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanlarda ağırlıklı olarak Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı'ndan oluşan otoimmün tiroid hastalıkları (OİTH), en sık görülen otoimmün hastalıklardır. Her iki hastalıkta da tiroid antijenlerine karşı otoantikör gelişmekte ve bayanlarda erkeklere oranla 10 kat daha sık görülmektedir (1). Batılı ülkelerde hipertiroidizm ile sonuçlanan Graves hastalığı insidansı yaklaşık kadınlarda yılda 80/100000, erkeklerde ise 8/100000'dir. Batılı toplumlarda hipotiroidinin primer sebebi (iyodun yeterli alındığı bölgelerde) Hashimoto tiroiditi'dir. Hipotiroidinin insidansı yaklaşık kadınlarda yılda 498.4/100000, erkeklerde ise 2.2/100000'dir (2). OİTH gelişiminde risk faktörleri arasında sigara, alkol, ilaç, enfeksiyonlar, stres, iyot, selenyum ve D vitamini gibi çevresel faktörlerin yanında cinsiyet ve genetik faktörler rol oynamaktadır. Her iki hastalıkta da ortak olarak görülen anti Tg antikörler (anti Tg), anti tiroid peroksidaz antikör (anti TPO) ve anti TSH reseptör antikörleri (TRab) vardır (3). Anti tiroid antikörler yapıları gereği bazı insanlarda hipertiroidiye neden olurken bazılarında ise hipotiroidiye neden olabilmekte ve bunun altında genetik ve etkilendiği çevresel faktörler rol oynadığı düşünülmekte olup kesin etyoloji bilinmemektedir (4).

Endotel; vasküler tonus, homeostaz, vasküler düz kas proliferasyonu ve tromboz-trombolizis durumları arasında dengeyi sağlayan vazoaaktif kimyasalların üretimi gibi birçok önemli olayda rol oynar. Endotel disfonksiyonu sonucu bu dengelerde bozulma gelişir ve aterosklerotik süreçlerin gelişimine zemin hazırlar (5). Literatürde tiroid hormon fonksiyon bozuklukları ile endotel disfonksiyonu gelişimi arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (6-8). Tiroid fonksiyon bozuklukları ile gelişen hiperlipidemi ve kronik inflamatuvar belirteçlerin endotelde endojen Nitrik Oksit Sentaz (eNOS) üretimini azalttığı ve inhibitör olarak rol oynadıkları üzerinde durulmaktadır (5, 9).

Adropin 76 aminoasitten oluşan lipid metabolizmasında düzenleyici olarak görev yapan ve enerji homeostazının devamında önemli rolü bulunan yeni bir metabolik hormondur. Literatürde adropinin asıl görevinin bozulmuş glukoz

toleransını, insülin direncini ve dislipidemiği önlemek olduğu üzerinde durulmaktadır (10).

C1q/TNF ilişkili protein-9 (CTRP-9), C1q/TNF süper ailesine aittir. Adiponektin paralogları olarak tanımlanırlar. Bütün üyeler immün komplement C1q'a homolog C-terminal globüler alan taşır ve bunların üç boyutlu yapıları çarpıcı bir şekilde tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ile benzerdir. C1q/TNF ailesi üyelerinin bağışıklık, endokrin, iskelet, vasküler, duyu sistemlerinde çeşitli önemli rolleri vardır. CTRP9'un NO aracılığı ile endotel bağımlı damar gevşetici ajan olarak davrandığı, in vitro olarak vasküler yapı oluşumunu hızlandırdığı belirtilmiştir (11, 12).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), tüm vücutta vasküler sistem boyunca dizilmiş endotel hücreleri için bilinen en özgül mitojen ve vaskülogenez ile anjiogenezde önemli bir mediatördür. Tiroid hastalıklarının büyük kısmında VEGF düzeylerinin değişimleri, tiroid bezinde anjiogenezden temel sorumlu etken olduğunu göstermektedir. Foliküler hücrelerden VEGF'nin salınmasını düzenleyen en önemli faktör tiroid dokusu için tiroid uyarıcı hormon (TSH) dur. Ayrıca otoimmün tiroid hastalarında interlekin-1 α (IL-1 α) ve TNF- α gibi bazı sitokinlerin VEGF'yi uyardığı gösterilmiştir (8, 13).

Nitrik Oksit (NO), endotel kaynaklı vazodilatör faktörlerden en önemlisi olup vasküler tonusun ve vasodilatasyonun ayarlanmasında önemli rol oynar. Vazomotor disfonksiyon olarak ifade edilen endotel disfonksiyonu, aterosklerozun yapısal değişikliklerinden oldukça önce oluşur. Tiroid patolojilerinde artan NO düzeyleri tiroid hücresine komşu endotelde mikrovasküler değişikliklerin gelişmesinde rol oynadığı bildirilmektedir (7, 14).

TNF- α , bağışıklık sisteminde, hücre regülasyonunda, koagülasyonda, hücre proliferasyonunda, apoptozda ve inflamasyonda önemli rollere sahip bir sitokindir. Vasküler endotel, TNF- α 'nın en bilinen hedefidir. TNF- α endotel hücrelerinin bazı adezyon moleküllerini artırarak inflamatuvar sitokinlerin damar duvarına adezyonunu artırır. Ayrıca eNOS'u uyarır ve NO sentezini artırır. Artmış NO seviyesi ile birlikte myosit kaybı gerçekleşir. Endotelde apoptoza neden olur (15, 16).

Bu çalışmada amacımız OİTH'lerde tiroid fonksiyonları, tiroid otoantikorları ve lipid profilinin değerlendirilmesi ile plazma adiponin, serum CTRP-9, NO, VEGF, TNF- α ve yüksek duyarlılık CRP (hs-CRP) düzeylerinin tespiti ve bu parametreler ile tiroid otoimmünitesi ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi ve Fonksiyonları

2.1.1. Anatomi ve Histoloji

Tiroid bezi 25-30 gr. ağırlığında sağ lob, sol lob ve bu yapıları bağlayan isthmus ve bazen piramidal lobdan oluşur. Tepe kısmı tiroid kartilaj orta ve alt 1/3'ünün birleşim yeri hizasında, tabanı 5. veya 6. trakea halkası ya da 1. göğüs omuru hizasındadır. Önemli komşulukları yanlarda strap kaslar, arkada paratiroid bezleri ve özofagustur. İç kısımda fibröz kapsül, dışta ise boyun derin fasyasının devamı olan pretrakeal lamina ile sarılmıştır. Tiroid bezinin arterleri; süperior ve inferior tiroid arter ile %10 oranında ima tiroid arterdir. Venleri; süperior, orta ve inferior tiroid venlerinden oluşur. Lenfatik drenajı; prelarengeal, pretrakeal, paratrakeal ve derin servikal lenf nodları ile ductus thoracicus'a ve innervasyonu vagal sinirden çıkan parasempatik sinirler ve süperior, orta ve inferior servikal ganglionlardan çıkan sempatik sinirlerle olur (17).

Tiroid bezi, etrafı tek sıra epitel ile çevrili, lümeni hematoksilin-eozin boyanma ile pembe görünen ve kolloid ile dolu foliküllerden oluşur. Folikül hücreleri tiroglobulin (Tg) sentezler. Tiroid bezinde foliküler hücreden başka parafoliküler hücreler (C hücreleri) bulunur. C hücreleri kalsitonin salgılayarak vücut kalsiyum dengesinde rol alırlar (18).

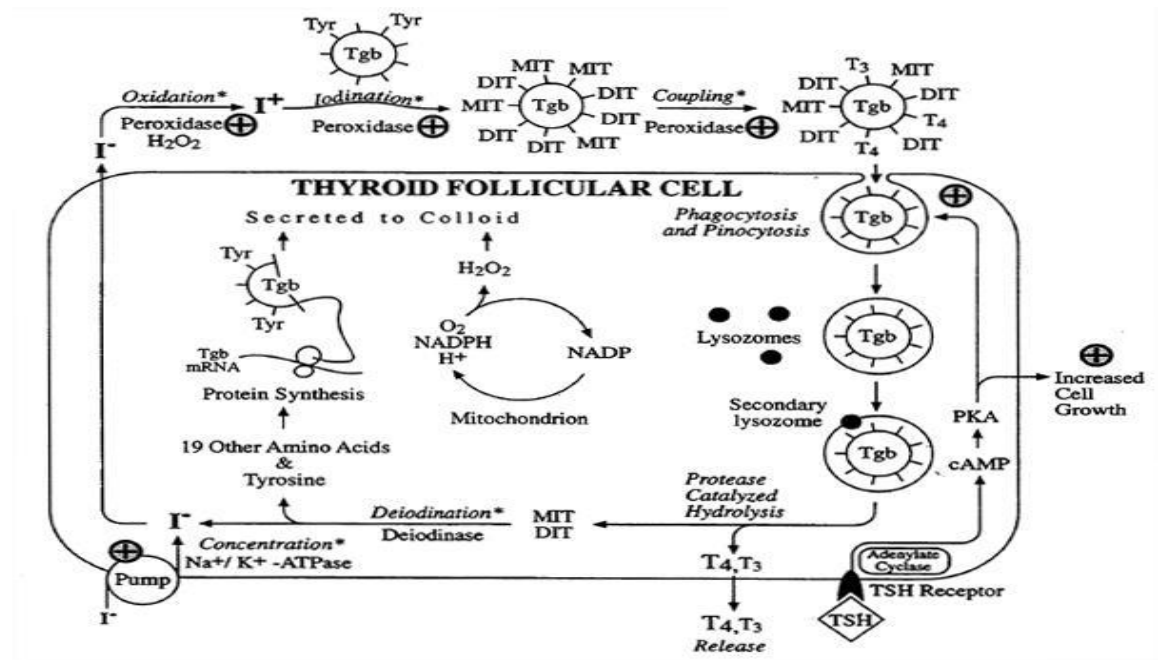
2.1.2. Tiroid Hormon Sentezi

Hipotalamus, hipofiz ve tiroid bezi arasındaki feed-back mekanizması tiroid hormon salınımını düzenler. Hipotalamus, Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH) salgılayarak hipofizin TSH üretimini sağlar. Bunun sonucunda TSH tiroid bezini uyarır ve tiroid hormonunun salgılanmasını sağlar. Salgılanan tiroid hormonu hem hipofiz hem de hipotalamus üzerinde negatif feed-back etki ile aksı tamamlar (19).

Tiroid hormonlarının sentezinde ilk basamak plazmada bulunan iyodun aktif transportla tiroid hücreleri tarafından alınmasıdır. Aktif transport tiroid hücre membranında bulunan 'Na/I symporter' adlı protein ile sağlanır. Daha sonra hücre içinde organifikasyon adı verilen iyodun tiroid peroksidaz (TPO) ile okside edilmesi gerçekleşir. Oluşan elementer iyot belli seviyeye ulaşınca tirozin aminoasidinin aromatik zincirine bağlanır. Bu olay sonucu tirozine bir iyodun bağlanması ile monoiyodotirozin (MIT), iki iyodun bağlanması ile diiyodotirozin (DIT) adı verilen inaktif moleküller oluşur. Son olarak eşleşme (coupling) aşamasında MIT ve DIT birleşerek triiyodotirozini (T3), iki DIT birleşerek tiroksini (T4) oluşturur (Şekil 1) (20).

Normal insanda tiroid bezi günde 100 nmol T4, 5 nmol T3 ve 5 nmol'den daha az miktarda reverse T3 salgılar. Vücutta dolaşan T3'ün çoğunluğu periferel dokularda T4'ün deiyodinasyonu ile oluşmaktadır. T3 ve T4 büyük oranda plazma proteinlerine bağlı olarak dolaşımda bulunur. Tiroksin bağlayan globulin (TBG), transtiretin (tiroksin bağlayan prealbumin; TBPA) ve albümin tiroid hormonlarını taşıyan ana proteinlerdir (20).

T3'ün hormon reseptörlerine afinitesi T4'e oranla 4-10 kat daha fazladır. T3'ün hücresel etkileri ile tiroid hormonlarının biyolojik aktivitelerinin büyük kısmı gerçekleşir (21).



Şekil 1. Tiroid hormonlarının sentez basamakları (22)

2.1.3. Tiroid Hormonlarının Genel Etkileri

Tiroid hormonları, ısı üretimini ve oksijen tüketimini arttırmırlar. Na-K ATPaz enziminin stimölasyonu ile kalorijenik etkinin baēlantılı olduēu sanılmaktadır. Beyin, dalak ve testis dışındaki tüm dokularda bu etkiler görölür. Tiroid hormonları, kalpte pozitif inotrop ve kronotrop etki gösterirler. Hipertiroidide kardiyak debi ve kalbin kontraktilitesi ile hızı artar, hipotiroidide ise azalır. Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın devam ettirilmesini saēlarlar. Ciddi hipotiroidilerde mekanik ventilasyon gerektirecek derecede hipoventilasyon oluşur. Beta adrenerjik reseptör sayısını arttırmırlar ve katekolaminlerin postreseptör etkilerini şiddetlendirirler. Hipertiroidide katekolaminlere duyarlılık belirgin şekilde artar (21).

Hipertiroidide gastrointestinal sistem motilitesi artar ve ishal ortaya çıkar. Hipotiroidide ise motilite azalır ve konstipasyon oluşur. Hepatik glukoneogenez, glikojenolizis, intestinal glukoz emilimini ve lipolizi artırırlar. Hipertiroidide artmış olan oksijen ihtiyacını karşılamak için eritropoez hızlanır. Ancak hemodilüsyon ve eritrosit turnoverında hızlanma nedeniyle kan hacminde artış olmaz. Tiroid hormonları eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarını artırarak dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırırlar (21).

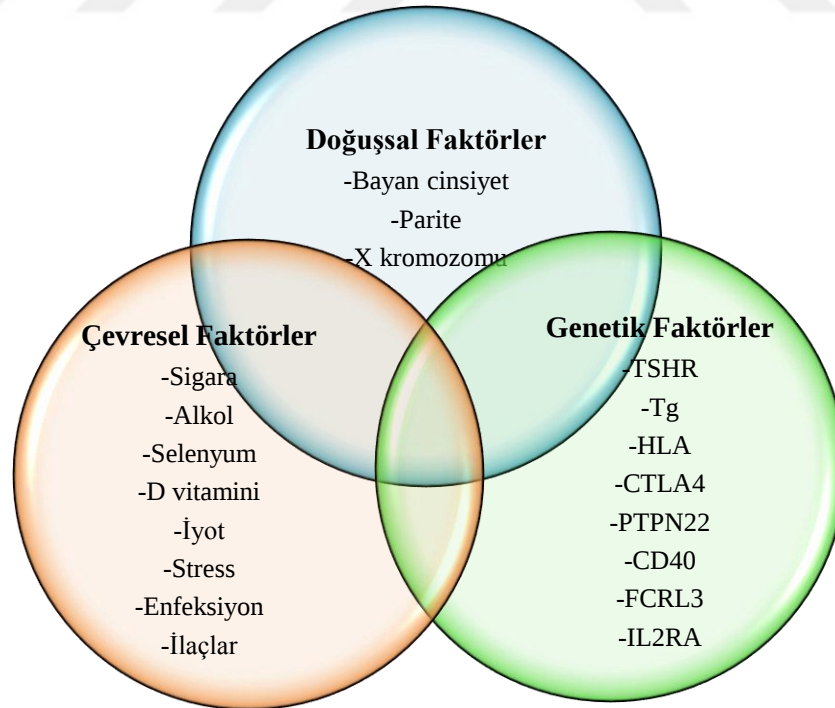
Tiroid hormonları, yapısal proteinlerin sentezini arttırsa da hipertiroidide protein turnoverı artar ve kas dokusunda kayıp olur. Kas kontraksiyonu ve relaksasyonu hipertiroidide hızlanır, hipotiroidide ise yavaşlar. Sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için tiroid hormonları gereklidir. Fetal dönemde tiroid hormon eksikliği mental retardasyona yol açarken erişkinlerde hipertiroidi hiperaktiviteye, hipotiroidi ise hareketlerde yavaşlamaya yol açar. Normal iskelet gelişimi için tiroid hormonlarına ihtiyaç vardır. Kemik rezorbsiyonunu ve kemik turnoverını arttırmırlar. Uzun süreli hipertiroidilerde osteopeni, hafif hiperkalsemi ve hiperkalsiüri olur. İdrarda hidroksiprolin ve piridinolin artar (21).

2.2. Otoimmün Tiroid Hastalıkları (OİTH)

Doniach ve arkadaşları tarafından Hashimoto tiroiditi olan hastaların serumlarında anti Tg antikorlarının gösterilmesiyle tiroid otoimmünitesi ortaya konmuştur (23). Graves hastalığının otoimmün bir hastalık olduēu ise TSH reseptörlerine (TSH-R) özgül bir immünglobulin G (IgG) olduēu anlaşılan uzun etkili bir stimölatörün bu hastaların kanında gösterilmesi ile kabul görmüştür (24).

OİTH, çevresel ve genetik faktörlerin gelişiminde rol oynadığı tiroid antijenlerine karşı oluşan otoimmünite durumudur. Son on yılda OİTH etyolojisini aydınlatmak için bazı ilerlemeler görülmektedir. Bunlar arasında bayan cinsiyetin X kromozom inaktivasyonu ve fetal mikrokimerizm nedeniyle predispozan faktör olduğu ve etyolojide rol oynayan TSH-R, Tg, insan lökosit antijenleri (HLA), sitotoksik T lenfosit ilişkili protein-4 (CTLA-4), protein tirozin fosfataz non-reseptör tip 22 (PTPN22), farklılaşma kümesi 40 (CD40), Fc reseptör benzeri protein-3 (FCRL3) ve IL-2 reseptör α (IL2RA) gibi genlerin sayısının artışı sayılabilir.

OİTH ,bir tarafta Hashimoto hipotiroidisi diğer tarafta Graves hipertiroidisi arasındaki durumları kapsamaktadır. Bu iki hastalıkta benzer otoimmün hastalıklara ve çevresel faktörlere duyarlı genlere sahiptir. Çevresel faktörler arasında sigara, alkol, ilaç, enfeksiyonlar, stres, iyot, selenyum ve D vitamini sayılabilir. Ayrıca bayan cinsiyet, X kromozom inaktivasyonu ve gebelik doğuştan sahip olunan nedenler arasındadır (3, 25). OİTH etyolojisinde rol oynayan faktörler Şekil 2’de belirtilmiştir.



Şekil 2. OİTH’de multifaktöriyel etyoloji

OİTH' ye sahip bireylerde Tg, TPO ve TSH-R karşı gelişen antikorlar bulunmuştur. Hashimoto tiroiditinde TPO ve Tg major antijenler olmasına karşın bu antijenlere karşı gelişen antikorlar Graves hastalarının %70'inde görülmektedir. Ters durumda TSH-R Graves hastalığında ana antijen iken benzer şekilde bazı Hashimoto tiroiditi hastasında da TSH-R'ye karşı antikor oluştuğu görülmüştür (25).

Her iki hastalıkta ilk bulunan antikorlardan Anti TPO'nun hedefi tiroid hormon sentezi yapan tiroisit apikal membranında yerleşmiş bir protein olan TPO'dur (26). TRab günümüzde farklı tip epitoplara bağlama şekillerine göre stimulan, blokan veya nötral olmak üzere sınıflandırılmakta olup bu farklılık biyolojik aktivitelerine yansımaktadır (27). Stimulan anti TRab Graves hastalığında hipertiroideye neden olmasına rağmen bazı Hashimoto hipotiroidili hastalarda blokan TRab'a rastlanılmıştır. Bu nedenle rolleri kesin bilinmemektedir (3). Anti Tg, Hashimoto tiroiditi olan %90'dan daha fazla hastada bulunmakta olup Graves hastalarının da %40-70'inde serum örneklerinde düşük düzeylerde bulunmaktadır (28). Ayrıca anti Tg genel popülasyonda klinik olarak ötiroid bireylerde yaklaşık %20 oranında bulunmakta olup subklinik OİTH ile anlamlı olabileceği hakkında fikir vermektedir (3). Pendrin, iyodun tiroisit apikal membranından foliküler lümene transportunda ve organifikasyonu kolaylaştırmada görev alır. Pendrin geninde birbiri ardına görülen varyasyonlar tiroid otoimmünitesi ile ilişkili bulunmuştur (29). Anti Pendrin antikorları Hashimoto hastalarının % 97,5'inde, Graves hastalarının % 74'ünde bulunmuş kontrol grubunda ise bulunmamıştır (30).

2.2.1.Hashimoto Tiroiditi

Hashimoto tiroiditi (kronik otoimmün tiroidit, kronik lenfositik tiroidit), ilk kez 1912 yılında Dr. Hakuru Hashimoto tarafından "Struma Lymphomatosa" olarak adlandırıldı. Yazarın dört hastada tanımladığı; tiroid dokusunun plazma hücreleri ve lenfositlerce infiltrasyonu, lenfoid folikül formasyonu, parankimde fibrozis ve diffüz guatr ile giden klinik durum Hashimoto tiroiditi olarak tanımlanmıştır. OİTH arasında en sık görülen ve hipotiroideye en sık neden olan tiroid bezinin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize bir hastalıktır (31, 32). Yıllık insidansı %0,03-0,15 olarak bildirilmektedir. Kadınlarda klinik hastalık görülme prevalansı en az %2 ve tiroid otoantikorları pozitifliği %10'dan fazladır. Erkeklerde bu oranlar yaklaşık 10 kat daha azdır (31).

Etyolojide genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. İkiz kardeşlerle yapılan çalışmalarda monozigot ikizlerde hastalığın birlikte görülme oranı %55 bulunmuştur. Ayrıca yine monozigot ikizlerde tiroid antikorları konkordans oranı %80 iken dizigot ikizlerde %40 tespit edilmiştir (33). Kardeşler arasında tekrar görülme riski %20'nin üzerindedir (34). Günümüzde Hashimoto tiroiditi ile ilişkilendirilmiş çok sayıda gen (HLA-DR ailesi, CD40, CTLA-4, PTPN22, CD25 gibi immün sistem düzenleyici genler ve Tg, TSH-R gibi tiroid spesifik antijenler) mevcuttur. Çevresel faktörler arasında yüksek iyot alımı, enfeksiyonlar, stres, gebelik, sigara kullanımı, selenyum eksikliği ve hepatit C örnek olarak gösterilmektedir (31).

Tiroid bezinde karakteristik olarak normal folikül yapısının yerini lenfoid germinal merkezler oluşturan bol lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonunun aldığı görülür. Tiroid follikülerinin büyük kısmı dejenere olmuştur. Bazı folikül hücreleri sitoplazması genişleyerek eozinofilik karakter kazanmıştır. Bu hücrelere Askanazi veya Hurtle veya oksifilik hücreler denilmektedir (31). Patogeneizde supresör T hücrelerindeki defekt sonucunda yardımcı T hücreleri baskılanamaz ve aktive olurlar. Aktive olan yardımcı T hücreleri B lenfositleri uyarır ve birçok sitokin salgılanır. Bu sitokinler tiroisitlerde MHC-II yüzey antijenlerinin oluşmasını sağlar. Böylece aktive olmuş CD4, CD8 T lenfositler, B lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar tarafından inflamatuvar yanıt başlatılır. Sonuçta hücrel immün cevap olarak tiroid mikrozomal ve Tg antijenlerine karşı antikorlar üretilmektedir (35,36).

Hashimoto tiroiditinin fibröz, fibröz-atrofik, Riedel tiroiditi ve IgG4 tiroiditi gibi farklı histopatolojik varyasyonları vardır. Fibröz varyantında; tiroid kapsülüne ulaşmayan ancak tiroidin geniş kısmına yayılan kolloid stroma ve fibrozis vardır. Klinik olarak hipotiroidizm, anti Tg artışı ve sert guatr izlenmektedir (37). Fibröz-atrofik varyantında; lenfositik infiltrasyon, parankimal atrofi ve bol miktarda fibröz doku ile karakterize çok küçük boyutlarda tiroid bezi görülmektedir (38, 39). Bu varyant klinik olarak miksödem ve yüksek anti Tg düzeyleri ile ilişkilidir. Atrofik tiroiditli hastaların %10'unda anti TSH-R bulunmuştur (40). Riedel tiroiditi; tiroid bezinin tamamını veya bir kısmını tutan fibröz-inflamatuvar süreç, fibrozisin kapsül dışındaki komşu dokulara uzanımı, inflamatuvar hücrelerin granülom, onkositom, lenfoid folikülleri ve dev hücreler olmadan infiltrasyonu, oklüziv flebit ve neoplazi olmaması ile karakterizedir (41). IgG4 tiroiditi ise son zamanlarda Hashimoto tiroiditinin özgün bir subtipi olarak tanımlanmış olup tiroid bezinin lenfoplazmositik

infiltrasyonu, fibrozis, serumda IgG4 artışı ve tiroide IgG4 pozitif plazma hücrelerinin artışı ile karakterizedir. Diğer tiplere oranla bu hastalıkta klinikte hızlı ilerleme, dolaşımda daha çok tiroid otoantikor varlığı ve subklinik hipotiroidizm izlenmektedir (42).

Klinik tanı difüz guatr, anti TPO ve anti Tg gelişimine veya sitolojik olarak lenfositik infiltrasyonun gösterilmesine dayanır. Bununla birlikte hastalarda guatr ile birlikte ötiroidizm, guatr ile birlikte subklinik hipotiroidizm, hipotiroidizm, adolesan guatr, ağrısız tiroidit (sessiz tiroidit), ağrısız postpartum tiroidit, birbirini izleyen hipotiroidizm ve hipertiroidizm gibi farklı klinik tabloların oluşabildiği raporlanmıştır (31).

Tiroid bezi diffüz olarak büyür ve sert lastik kıvamındadır. Trakea, özofagus ve larengeal sinire bası nadirdir. Guatr asimetrik olabilir ve ötiroid bir hastada soliter veya multinodüler guatrla karıştırılabilir. Tiroid lojunda ağrı veya hassasiyet genellikle yoktur. Tiroid büyümesi genellikle asemptomatik olmakla birlikte semptomatik hastalarda boyunda bir rahatsızlık hissi olabilir. Hastalarda hipotiroidiye bağlı çeşitli klinik belirti ve bulguları tespit edilebilir (Tablo 1). %2-4 olgu hipertiroidizm ile kendini gösterir ve buna Hashitoksikozis adı verilir. Bunun nedeni hastalığın başlangıcında tiroid dokusunun dekstrüksiyonuyla salınan tiroid hormonlarıdır. İlerleyen dönemlerde artan doku harabiyeti ötiroid ve daha sonra hipotiroidi aşamasına geçişe neden olabilir (43).

Laboratuar bulguları hastalığın evresine göre değişiklik gösterir. Tiroid fonksiyonlarının kademeli olarak kaybı görülmektedir. İleri evrelerde atrofiye giden tiroid bezi yetersizliğine bağlı bulgular oluşur. TSH yükselmesinden sonra serum T4 sonra T3 düzeylerinde azalma olur ve bezin radyoaktif iyot uptake kapasitesi azalır. Subklinik hipotiroididen aşık ar hipotiroidiye geçiş yılda %3-5 oranında görülmektedir (44, 45).

Hashimoto hipotiroidisinin toksik olmayan nodüler guatr, Graves hastalığı ve tiroid maligniteleri ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Özellikle tiroid bezinde ani büyüme ve ağrı durumlarında tümör varlığı araştırılmalıdır (21). Hashimoto tiroiditi ve tiroid lenfomasının arasında yakın ilişki olduğu ve ayrıca hastalarda tiroid papiller kanseri riskinde artış olduğu bildirilmektedir (46-48).

Hashimoto tiroiditi olan hastalarda diğer otoimmün hastalıkların prevalansı artmıştır. Bunlar; Sjögren sendromu, progresif sistemik skleroz, sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA), pernisiyöz anemi, myastenia gravis,

viteligo, çölyak hastalığı, otoimmün hepatit, renal tübüler asidoz, diabetes mellitus (DM), hipoparatiroidizm, Addison hastalığı, primer biliyer siroz ve alopesia areata' dır (49).

Tablo 1. Hashimoto Tiroiditi Hastalarında Hipotiroidi Belirti ve Bulguları

BELİRTİLER	BULGULAR
Yorgunluk, halsizlik	Kuru-kaba cilt, ekstremitelerde soğukluk
Ciltte kuruma	Yüz, el ve ayaklarda şişlik (miksödem)
Üşüme	Alopesi
Saç dökülmesi	Bradikardi
İştahsızlık, kilo alma, kabızlık	Periferik ödem (gode bırakmayan)
Seste kabalaşma	Reflekslerde yavaşlama
Cinsel isteksizlik	Karpal tünel sendromu
Konsantrasyon zorluğu	Seröz efüzyon (perikard, plevra, orta kulak)
Dispne	
Menoraji, oligomenore, amenore	
İşitme azlığı	
Parestezi, kramp	

Hashimoto tiroiditi olan birçok hastada, hastalık asemptomatik ve guatr küçük olduğundan tedaviye gerek yoktur. Ancak büyük guatr ve TSH yüksekliği ile hipotiroidi varlığında tiroid hormon tedavisi uygulanır. L-tiroksin dozu, serum TSH düzeyini düşük-normal (0,3-1 μ U/ml) olacak şekilde ayarlanmalıdır. Bunun için genelde, kadınlarda 75-125 μ g/gün, erkeklerde 125-200 μ g/gün dozunda L- tiroksin verilmesi gerekir. Tiroid hormon tedavisi altında büyüyen guatr, ağrı ve bası belirtilerinin oluştuğu durumlarda nadiren cerrahi tedavi gerekebilir (21).

2.2.2. Graves Hastalığı

Graves hastalığı; tirotoksikoz, guatr ve oftalmopati birlikteliği ile karşımıza çıkan otoimmün tiroid hastalığıdır. Bununla birlikte bu üç bulgu her hastada gözlenmeyebilir. Graves hastalığı, TSH-R'e karşı gelişmiş otoantikorların TSH ile yarışarak reseptörlere bağlanıp aktivasyon oluşturmaları ile tiroid hormonlarının sentez ve salınımlarında artış (hipertiroidizm) ve foliküler hücrelerde hipertrofi (guatr) sonucu gelişir. Oftalmopati ise en sık tiroid dışı bulgusu olup klinikte %50 hastada görülmektedir (50).

Günümüzde kesin etiyoloji tam bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile tiroid antijenlerine karşı immün tolerans kaybı ve bunun

sonucunda tiroide karşı immün reaksiyonların sorumlu olduğu düşünülmektedir. Graves hastalığında sorumlu duyarlı genler immün sistem düzenleyici genler (HLA-DR, CTLA4, CD40, PTPN22) ve tiroid spesifik genler (TSH-R, Tg) olarak sınıflandırılabilir. Çevresel faktörler arasında iyot alımı, enfeksiyonlar, sigara ve fiziksel stres sayılabilir (51). Graves hastalığında lenfoid foliküler yapılar venlerin çevresinde yoğun olmasına rağmen Hashimoto tiroiditinde saptanan düzeyden daha azdır. Lenfositlerin çoğu, Th2 ağırlıklı T lenfositlerdir. IL-4 başta olmak üzere IL-5, IL-10, IL-13 ekspresyonu yapmaktadırlar.

Graves hastalığı iyot eksikliği bulunmayan bölgelerde en sık gözlenen tirotoksikoz nedenidir. Çoğu otoimmün tiroidit hastalığı gibi kadınlarda 5/1 oranında daha sık görülür. Çocukluk çağıda dahil hayatın herhangi bir çağında görülebilir ve en sık 5. ve 6. dekadlarda pik yapar (52).

Graves hastalarında tiroid bezi ile birlikte göz, cilt ve eklem bulguları görülebilir. Hipertiroidiye bağlı oluşan belirtiler aşamalı olarak gelişmekte ve hastalar en sık sinirlilik, uyuma zorluğu, yorgunluk, iştah artmasına rağmen kilo kaybı, tremor ve çarpıntı ile doktora başvurmaktadır. Diğer sık görülen belirtiler Tablo 2’de gösterilmiştir. Bayanlarda özellikle menstrüel düzensizlikler, erkeklerde libido azalması, erektil disfonksiyon ve jinekomasti görülebilir. Yaşlılarda bu belirtiler daha az görülürken apati ve letarji ön planda olup atrial fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği gibi kardiovasküler tutulum bulgularına rastlanılabilir (53).

Tablo 2. Graves Hastalarında Hipertiroidiye Bağlı Belirtiler (53)

BELİRTİLER	SIKLIK (%)
Sinirlilik	80-95
Çarpıntı	65-99
Aşırı terleme	50-90
Sıcak intoleransı	40-90
Kilo kaybı	50-85
Çabuk yorulma	45-85
Dispne	65-80
Yorgunluk, Bitkinlik	50-80
Oligomenore	45-80
İştah artışı	10-65
Diare	10-30

Graves hastalarında spesifik bulgular arasında bir veya birkaçına rastlanılabilir. Bunlar; guatr, oftalmopati, dermopati ve clubbing-distal falankslarda şişmedir. Oftalmopati özellikle retroorbital yağlı dokularda inflamasyon ve genişleme ile karakterizedir. Bunun sonucunda proptosis (ekzoftalmus) ve venöz genişlemeye bağlı şişlik oluşur. Oküler kaslarda hipertrofi sonucu diplopi gibi görme bozuklukları oluşabilir. Graves hastalarının yaklaşık %50'sinde hafif veya orta derecede oftalmopati bulguları izlenirken yaklaşık %3-4'ünde ciddi oftalmopati (optik nöropati gibi) bulguları izlenmektedir. Dermopati nadir olarak gode bırakmayan pretibial miksödem şeklinde izlenmekte ve genelde oftalmopatiye eşlik etmektedir (54).

Laboratuvar bulgularında serumda TSH tespit edilemeyecek kadar baskılanmakta ve serum T4 ve T3 değerleri artmaktadır. Total T4 ve T3 değerleri TBG gibi çeşitli faktörlerden etkilendiği için serum sT3 ve sT4 düzeyleri daha değerlidir. Tirotoksikoz şüphesinde ilk TSH değerleri bakılması gerekirken daha doğru tanı için sT4 ve sT3 ile birlikte değerlendirme önerilmektedir (55). TRab, Graves hastalığı tanısında patognomonik olup diğer tirotoksikozu neden olan hastalıkların ayırıcı tanısında çok değerlidir (56, 57). Ayrıca çoğu hastada serum anti TPO ve anti Tg pozitifliği bulunabilir ancak tanı açısından yarırsızdır. Radyoaktif iyot alımı artmıştır.

Graves hastalığı tedavisi hastaların yaşı, hipertiroidi düzeyi, guatr boyutları, oftalmopati varlığı ve şiddeti, hastaların kişisel tercihleri gibi çeşitli parametreler uygun şekilde ayarlanarak düzenlenmelidir. Antitiroid ilaçlar genelde ilk tedavi seçeneği olup amaç hastayı ötiroid hale getirmektir. Ötiroid durum sağlandıktan sonra diğer tedavi seçenekleri (uzun süreli antitiroid medikal tedavi, radyoaktif iyot tedavisi ve cerrahi tedavi gibi) düşünülebilir. Eğer kontrendikasyon yoksa beta blokör ilaçlar tirotoksikoz belirtilerini hafifletmek için kullanılabilir. Hipertirodinin tedavisi için en sık kullanılan antitiroid ilaçlar tioüre grubu olup propiltiourasil ve metimazol kullanılan ajanlardır. Bu ilaçlar iyot organifikasyonunu ve iyodotirozinlerin eşleşmelerini inhibe ederek hormon sentezini azaltırlar (53).

2.3. Adropin

Adropin, lipid metabolizmasında düzenleyici olarak görev alan yeni bir metabolik hormondur. İlk defa 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından karaciğer ve beyin dokusundan izole edilmiştir (58). Adropin, ateşe vermek anlamına

gelen ‘adura’ ve yağlar anlamına gelen ‘penguins’ kelimelerin sentezinden ortaya çıkmış bir terimdir ve literatürde bu isim ile kullanılmaktadır. Adropin ‘Energy Homeostasis Assosiated (Enho) Gene’ olarak adlandırılan gen ile kodlanmakta ve enerji homeostazının sürdürülmesini sağlamaktadır.

Adropin düzeyleri beslenme ile regüle edilmekte olup bunun kanıtı Kumar ve arkadaşları tarafından fareler üzerinde yapılan çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada yüksek yağlı gıdalar ile beslenen farelerde kısa dönemde kontrol grubuna oranla adropin düzeyleri hızla artmış tam tersine aç bırakılan farelerde ise azalmıştır (58). Karaciğerden adropin mRNA ekspresyonu, trigliserit ve kolesterol metabolizmasında görev alan nükleer bir reseptör olan LXR-Alpha (liver X receptor alpha) tarafından düzenlenmektedir (58).

Adropin 76 aminoasitten oluşmakta ve moleküler ağırlığı 4499,9 Da’dır. Aminoasit dizileri insan ve farelerde tamamen aynıdır. Yarılanma ömrü tam olarak bilinmemekle birlikte peptid hormon olması nedeniyle birkaç dk. olarak kabul edilmektedir. Literatürde normal adropin kan konsantrasyon değerleri farklılık göstermekte olup bunlar $3,1 \pm 1,3$ ng/mL, 3,4 - 4,5 ng/mL ve yaklaşık 10 ng/mL dir (59-61). İnsan sütünde ise yaklaşık konsantrasyon değerleri 9-14,5 ng/mL dir (59).

Adropin ilk olarak karaciğer ve beyin dokularından sentez edilmiştir (58). Daha sonra adropinin karaciğer sinüzoidal hücrelerinde ve beyinde nöronlarda, nöroglial hücrelerde, purkinje hücrelerinde, pia mater’de ve vasküler boşluklarda immünolojik reaktivitesi gösterilmiştir (62). Aynı çalışmada serebellumda nöroglial hücrelerde, purkinje hücrelerinde, granüler tabakada ve vasküler boşluklarda immünohistokimyasal reaktivitesi gösterilmiştir. Böbrekte glomerüllerde, peritübüler intestisyum hücrelerinde ve peritübüler kapillerde, kalpte endokard, myokard ve epikard tabakalarında ve pankreasta seröz asiner hücrelerde de immünolojik reaktivitesi ortaya konmuştur (62, 63). Ayrıca sütte ve peynir altı suyunda da bulunmuştur (64).

Umbilikal vende ve koroner arter endotelial hücrelerinde adropin ekspresyonu gösterilmiştir. Endotel hücrelerinin adropin ile işlem görmesi sonucu daha fazla proliferasyon, migrasyon, kapiller artış ve daha az permeabilite görülmüştür. Aynı zamanda TNF- α ile indüklenen apoptoza bağlı hücre ölümüne daha dirençli oldukları gözlenmiştir. Ayrıca adropin, eNOS ve Akt (protein kinaz B) fosforilasyonu stimüle etmekte ve NO biyoyararlanımını artırmaktadır (65).

Son zamanlarda adropinin obezite, obezite ilişkili insülin direnci, obezitenin sebep olduğu non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, diyabet, yaşlanma, aterogenez, obstrüktif uyku apne sendromu ve başka birçok metabolik hastalık ile ilişkisini tespit amacı ile çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar ile elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

Adropinin transgenik aşırı salınımı veya sistemik adropin tedavisi uygulanması diyete bağlı gelişen obezite, insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransını önler. Aynı zamanda adropin, vücut ağırlığı veya kilo kaybı etkilerinden bağımsız olarak obezitenin metabolik stres komponentlerini azaltmaktadır (58).

Adropin, VEGFR-2 ekspresyonunu belirgin düzeylerde upregüle etmektedir. Endotelial hücrelerde VEGFR-2 ekspresyonunun engellenmesi aynı zamanda adropine cevap olarak artan eNOS fosforilasyonunu da bloke eder (65).

Metabolik strese yanıt olarak dolaşımda adropin seviyeleri artarak insülin direncini ve glukoz intoleransını azaltmaktadır (58, 61, 66). Asıl görevi bozulmuş glukoz toleransını, insülin direncini ve dislipidemi önlemektir (10). Adropinin sentezlendiği ana dokular ve temel görevleri Tablo 3'te gösterilmiştir (10).

Tablo 3. Adropinin Sentezlendiği Ana Dokular ve Temel Görevleri

Sentez Yerleri
-Beyin (vasküler boşluk, pia mater, nöroglial hücreler, nöronlar) -Serebellum (vasküler boşluk, Purkinje ve nöroglial hücreler, granüler tabaka) -Koroner arter endotelial hücreleri -Kalp (endokard, myokard, epikard) -Böbrek (glomerüller, peritübüler interstisyel hücreler, korteks, Henle kulbu ve medüller peritübüler interstisyel hücreler) -Karaciğer (sinüzoidal hücreler) -Pankreas (seröz asinüsler) - -Düz kas -İnce barsak (Paneth hücreler) -Umbilikal ven
Temel Görevler
-NO biyoyararlanımını artırma -Lipojenik gen ekspresyonunu azaltma -Dislipidemi azaltma -Hepatosteatozu azaltma -Bozulmuş glukoz toleransını azaltma -İnsülin direncini azaltma -Makrobesinlere metabolik adaptasyon, apoptoz düzenlenmesi ve enerji homeostazi

2.4. C1q/Tümör Nekroz Faktör İlişkili Protein 9 (CTRP9)

CTRP ailesi, C terminalinde C1q komplemanına benzeyen globüler alan ve kollajene benzeyen fibröz alanlar içeren yapısal olarak adiponektine büyük benzerlik gösteren (paralog) proteinlerden oluşmaktadır (67).

CTRP'ler arasında aminoasit dizilimleri adiponektine en yakın paralog CTRP9 olup aynı adipokinler gibi adipoz dokudan bol miktarda salgılanmaktadır (11). CTRP9 adiponektin ile heterotrimer oluşturur ve vasküler endotel hücreleri ile kardiyak myositlerde Adipo R1 reseptörünü paylaşır.

CTRP9'un obezite ile ilişkili metabolik bozukluklarda ve kardiovasküler sistem üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (Tablo 4). CTRP9, adenovirüs aracılı sistemik dağılımı bozulmuş glukoz toleransında iyileşmelere yol açmakta ve kan glukoz seviyelerini azaltmaktadır (11). Myositlerde CTRP9 proteini adenosin monofosfat aktive edici protein kinaz (AMPK) ve Akt gibi sinyal moleküllerini fosforilasyon yoluyla aktive eder ve insülin aracılı glukoz uptake'ni artırır (11). CTRP9 transgenik faresinde diyetle oluşan kilo alımına dramatik direnç geliştiği, insülin direncinde ve hepatosteatozda azalma ile birlikte iskelet kasında AMPK aktivasyonunda ve yağ oksidasyonunda artış gözlenmiştir. Bu sonuçlar CTRP9'un obezite durumunda kasta AMPK aktivasyonu yoluyla metabolik disfonksiyon gelişimini engellediğini ortaya koymaktadır (68).

Son çalışmalarda CTRP9'un kardiovasküler sistem üzerinde yararlı etkileri olduğu raporlanmıştır. Adipo R1/ AMPK/ eNOS yolağını aktive ederek aortik halkalarda endotel bağımlı gevşemeyi artırmaktadır (12). Ayrıca Adipo R1 veya AMPK'dan bağımsız olarak cAMP bağımlı protein kinaz A (PKA) aracılığı ile damar düz kas proliferasyonunu azaltmakla birlikte remodelingi önlemektedir (69).

Yabani tip sıçanlara intravenöz yolla CTRP9 tedavisi verilmesi ile AMPK aktivasyonu yolu ile myokardial infarkt (Mİ) sonrası kardiyak myositlerde iskemi-reperfüzyon sonrası yanıt olarak gelişen apoptozda azalma ve infarkt sahasında küçülme gösterilmiştir (70). Diyabetik farelerde CTRP9 tedavisi ile oksidatif stres inhibisyonu ile benzer etkiler gözlenerek kardiyak fonksiyonu arttırmıştır (71). Bununla beraber Mİ sonucu dolaşımda serbest yağ asitleri seviyesinde artış ve tersine adipoz doku ile kanda CTRP9 seviyesinde azalma izlenmiştir. CTRP9 seviyelerinin tekrar düzeltilmesi ile Mİ sonucu artan oksidatif stres azalmış, sol ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu azalarak kardiyak fonksiyon artmıştır (72).

Tablo 4. CTRP9'un metabolik bozukluklar ve kardiovasküler sistem üzerindeki etkileri

-Bozulmuş glukoz toleransını azaltma	-AMPK ve Akt fosforilasyonunu artırma
-Kan glukoz düzeylerini azaltma	-Protein kinaz A aktivasyonunu artırma
-Diyete bağlı kilo alımını azaltma	-eNOS aktivitesini artırma
-İnsülin direncini azaltma	-PKA aktivasyonunu artırma
-Hepatosteatozu azaltma	-p42/44 MAPK aktivasyonunu artırma
-İnsülin aracılı glukoz uptake'ni artırma	-Düz kas proliferasyonunu azaltma
-Yağ oksidasyonunu artırma	-Remodelingi önleme
-Düz kasta endotel bağımlı gevşemeyi artırma	- Oksidatif stresi azaltma
	- Mİ sonrası apoptozu azaltma

2.5. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

VEGF bilinen en etkili anjiogenezi uyarıcı faktörlerden birisi olup anjiogenezi kontrolünde önemli rol oynar. Anjiogenezi ve lenfanjiogenezi uyarıcı büyüme faktörlerini kodlayan VEGF gen ailesi tarafından altı farklı glikoprotein kodlanmaktadır. Bunlar: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasental büyüme faktörü-1 (PlGF-1) dir (73). Son olarak yılan zehirinde de VEGF' nin yapısına çok benzeyen sv-VEGF (VEGF -F) isimli molekül tespit edilmiştir (74).

VEGF, tüm vücuda dağılmış, vasküler sistem boyunca dizili endotel hücreleri için bilinen en özgül mitojendir, vaskülogenez ve anjiogeneze önemli bir mediatördür (13). Anjiogenik etkilerine ilave olarak, endotelyal hücrelerin migrasyon aktivitesini uyarmakta ve kemotaksiste önemli roller almaktadır (75,76). VEGF ayrıca NO salınımını uyarır, buda hipotansiyona neden olur. Ayrıca von-Willebrand faktörün (vWf) salgılanmasını artırır ve prostasiklin (PGI2) üretimini uyarır. Vasküler permeabiliteyi histamin ve bradikininden daha fazla artırabilir. Monositler gibi bazı kan hücreleri için güçlü bir kemotaktik ajandır. Ek olarak, insan deri epitel hücrelerinin yaşlanmasını geciktirici etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Yararlı etkilerinin yanında artmış VEGF ekspresyonu neoanjiogenezi ile karakterize oküler hastalıklar, RA, psöriazis ve kontakt dermatit gibi bazı hastalıkların progresyonuna neden olur. Tümör büyümesine ve hematogen yolla yayılmasına yardım eder (77).

İn situ hibridizasyon ve Northern blot analizi ile VEGF/VPF gen ekspresyonlarının, mide mukozası, karaciğer, kalp, adrenal gland, böbrek ve akciğer

gibi birçok erişkin dokusunda bulunduğu gösterilmiştir (78). VEGF ekspresyonu lokal doku oksijen konsantrasyonu tarafından kontrol edilir. Ayrıca çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler de tümör hücrelerinde VEGF ekspresyonunu artırarak dolaylı yoldan anjiogenezi uyarırlar (79, 80).

VEGF ailesi üyeleri VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 (Flt-1, Flk/KDR ve Flt-4) adında tirozin kinaz hücre membren reseptörlerine bağlanırlar. VEGFR-1 ve VEGFR-2 başlıca endotelial hücrelerden salgılanırlar (78).

VEGF-A literatürde yer alan birçok makalede sadece VEGF (human VEGF) olarak bildirilmektedir (76, 81). VEGF-A geni, kromozom 6p21.3 lokalizasyonunda kodlanmıştır. VEGF nin farklı izoformları mevcut olup VEGF₂₀₆ orijinal karakteristik formudur ve yaklaşık 34-46 kDa ağırlığında homodimerik bir glikoproteindir. VEGF₁₆₅ ise hücre yüzeyindeki veya ekstrasellüler matriksteki proteoglikanlara ve heparine bağlanma özelliği olan biyolojik aktivite ve miktar bakımından dominant izoformudur (81). VEGF-A'nın etkileri lokal konsantrasyonuna göre değişmektedir. Düşük fizyolojik konsantrasyonlarda kardiyovasküler hemostaz, endotel hücre devamlılığı, PGI₂ ve NO üretimi için gereklidir. Böylece vazodilatasyon, antitromboz ve düz kas hücre proliferasyonunun baskılanması meydana gelmektedir. Daha yüksek konsantrasyonlar anjiyogenik ve vaskülogenik etkiler için önemlidir. VEGF-A'nın up-regülasyonu yeterli perfüzyon ve endotel bütünlüğünü sağlamaktadır. VEGF-A ve diğer aile üyelerinin aterogenezin başlatılmasında rollerinin olmadığı, aterogenez sırasında sürekli VEGF-A yüksekliğinin büyüyen lezyonlarda hipoksi ve inflamasyona sekonder olduğu bildirilmiştir (82, 83).

VEGF-B, 167 aminoasitli bir proteindir ve VEGFR-1' e bağlanarak monositlerin aktivasyonunda rol alır (84). VEGF-B, iskelet kasında ve çok fazla miktarda kalpte salınmaktadır. VEGF-B, endotel hücrelerde VEGFR-1' e bağlanarak plazminojen aktivatör inhibitör ve plazminojen aktivatörün artışına neden olur. Bu olay VEGF-B' nin, hücre adezyonu, migrasyonu ve ekstrasellüler matriks degradasyon ve regülasyonunda görevli olduğunu düşündürmektedir (85).

VEGFR-2 ve VEGFR-3 reseptörleri aracılığı ile etkisini gösteren VEGF-C ve VEGF-D molekülleri ise embriyonel ve postnatal dönemde lenfanjiogeneizde rol oynamaktadırlar. Parapoks virüs ailesinden olan Orf virüsü tarafından sentezlenen VEGF-E ise VEGFR-2 reseptörüne bağlanarak anjiogenezi uyarmaktadır (80). VEGF-A ile %46 oranında benzerlik gösteren PlGF-1 ise VEGFR-1 reseptörü

aracılığı ile etki göstermekte ve VEGF-A ile heterodimer oluşturarak onun etkisini artırmaktadır. PIGF-1 plasenta başta olmak üzere kalp, akciğer ve tiroid dokularından salgılanmaktadır (86).

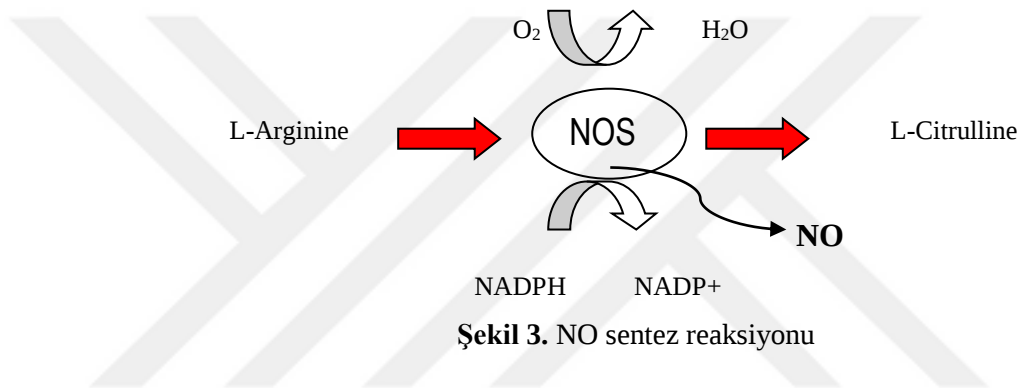
Kan damarlarının gelişiminin düzenlenmesinde tanımlanmış çok sayıda sitokin ve pozitif veya negatif regülatörler tanımlanmıştır. Bununla birlikte güncel olarak tiroid patolojilerinin büyük kısmında VEGF düzeylerinin değişimleri, tiroid bezinde anjiogenezden temel sorumlu etkenin VEGF olduğunu göstermektedir. Ayrıca foliküler hücrelerden VEGF'nin salınmasını düzenleyen çok sayıda farklı faktörler mevcuttur. Bu faktörlerden en önemlileri diğer dokularda hipoksi olmakla birlikte tiroid dokusu için TSH önemli bir VEGF düzenleyicisidir. Antitiroid tedavi altındaki Graves hastalarında ve bazı Hashimoto hastalarında TSH veya TSH-R'e karşı gelişen IgG artışı sonrası TSH-R uyarılarak adenilat siklaz ve protein kinaz C yolağı ile tiroid foliküler hücrelerinden VEGF sentezine neden olur. Sonrasında VEGF reseptörleri (Flt-1, KDR) uyarılarak endotel hücrelerinde proliferasyon, vasküler lümende ve kan akımında artış meydana gelir. Ayrıca otoimmün tiroid hastalarında IL-1 α ve TNF- α gibi bazı proanjiogenetik sitokinlerin VEGF yi uyardığıda bilinmektedir (8).

2.6. Nitrik Oksit (NO)

NO, endotelden salınan önemli ve güçlü bir mediatördür. İlk olarak 1980 yılında izole tavşan aortasında asetilkoline bağlı dilatasyonun ancak sağlam endotel hücrelerinin varlığında gerçekleşebileceğini gösterdiler. Endotele bağlı bu gevşeme endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) aracılığıyla gerçekleşmektedir. Endotel devamlılığı bozulduğunda ise asetilkoline bağlı vazodilatasyonun yetersiz kaldığı görülmüştür. Daha sonraki yıllarda ise EDRF ve NO'un benzer farmakolojik yapılarından dolayı EDRF, NO olarak tanımlanmıştır (87, 88).

NO, L-arginin aminoasidinden NOS aracılığı ile sentezlenmektedir (Şekil 3). NO daha sonra damar düz kaslarına geçerek hücre içi guanilat siklaz enzimine bağlanır ve bu enzimi aktive ederek siklik guanozin monofosfat (cGMP) yapımını artırır. Sarkoplazmik retikulumda cGMP ile kalsiyum konsantrasyonu azaltılarak düz kasta gevşemeye meydana gelir. Endotelden NO ve PGI₂ gibi vazodilatörler ile endotelin ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF) gibi vazokonstriktör maddelerde salınmaktadır. Vasküler tonus bu faktörlerin ve sempatik sinir sisteminin dengeli çalışmasına bağlıdır (14).

NOS enziminin 3 izoformu tanımlanmış olup, bunlar beyin dokusundaki nöronal NOS, endoteldeki eNOS ve makrofajlardaki indüklenbilir NOS (iNOS)'tur. Nöronal ve endotelial izoformlar ayrıca yapısal NOS olarakta adlandırılır. Yapısal NOS izoformları hücre içi kalsiyum ile regüle olurlar. Hücre içi kalsiyum düzeyi artınca, kalmodülin (kalsiyum bağlayıcı protein) kalsiyuma bağlanır ve bu oluşan kompleks NOS aktivitesini ve NO sentezini artırır (89, 90). İndüklenbilir izoformlar ise vasküler düz kas hücreleri, makrofajlar, renal tübüler epitelyal hücreler, Kupffer hücreleri, hepatositler ve endotelial hücreler gibi birçok hücrede bulunurlar ve kalsiyum-kalmodülin kompleksinden bağımsız olarak görev yaparlar (91).



Şekil 3. NO sentez reaksiyonu

Hemodinamik faktörlere bağlı endotel cevabı endotelden salınan maddelerin haricinde akım hızı ve basınçta düz kas tonüsünü etkilemektedir. Akım hızındaki artış (shear stress) iyon kanallarını (kalsiyum, potasyum ve sodyum) etkileyerek eNOS enzimini aktive eder ve NO sentezini uyarır. Vasküler yapılar akım hızındaki artışa yanıt olarak dilate olur ve bu durum akıma bağlı dilatasyon olarak tanımlanır. Egzersiz, asidoz, hipoksi, basınç artışı ve gerilme ise endotelden NO'nun açığa çıkmasını azaltır. NO'nun azalması veya kaybı öncelikle ateroskleroz için zemin hazırlamaktadır (14).

NO vazodilatör etkisinin yanında vasküler zedelenme, inflamasyon ve tromboza karşı da koruyucudur. Lökositlerin endotele adezyonunu inhibe eder, vasküler düz kas hücrelerinin non-proliferatif konumda kalmasını sağlar ve trombosit agregasyonunu sınırlar (92, 93).

Tiroid bezinden salgılanan başlıca NOS izoformu ve NO kaynağı nitrik oksit sentaz 3 diğer adıyla eNOS'tur (94). NO, iyot yetmezliği olan TSH'dan bağımsız gelişen guatrın erken dönemlerinde görülen mikrovasküler değişikliklerde

NO/hipoksiyle indüklenabilir faktör-1 α (HIF-1 α)/VEGF yolağında önemli rol almaktadır. İyot eksikliğinde tiroitte aktive olan ryanodin reseptörleri endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımına yol açmaktadır. Artan kalsiyum ile eNOS fosforilize olarak NO salgılanmasını artırdığı ve NO'nun ise HIF-1 α yı aktive ve stabilize ettiği varsayılmaktadır. HIF-1 α , VEGF-A geninde hipoksiye yanıt elementi (HRE) bölgesine bağlanarak VEGF mRNA sentezi ile VEGF-A artışına yol açmaktadır. Salınan VEGF-A tirosite bitişik endotelial hücreye geçerek mikrovasküler değişikliklere yol açmaktadır (7).

2.7. Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α)

İnflamasyonda önemli rol oynayan TNF- α , ilk kez 1970 yılında immün hücreler tarafından üretilen, tümör hücre proliferasyonunu baskılayan ve tümör regresyonunu sağlama kapasitesi olan bir sitokin olarak tanımlanmıştır (95). TNF- α membrana bağlı pro-TNF şeklinde sentezlenerek TNF- α dönüştürücü enzim yardımıyla salınmaktadır. TNF- α çözünür halde bulunan ve hücre yüzeyinde TNF reseptör I (TNFRI-p55) ve TNF reseptör II (TNFRII-p75) adında iki ayrı homotrimerik reseptöre bağlanan bir moleküldür. Pro-TNF molekülü de TNFRII yoluyla biyolojik olarak aktive gösterebilmektedir. TNF- α 'nın üretiminde en önemli kaynak aktive makrofajlar olsa da, fibroblastlar, astrositler, Kupffer hücreleri, düz kas hücreleri, keratinositler ve tümör hücreleri gibi değişik hücrelerdende salınmaktadır (96). TNF- α reseptörleri farklı şekillerde etki gösterir. Tip I reseptör sitotoksik aktiviteyi ve fibroblast proliferasyonunu artırır. Tip II reseptör T hücre proliferasyonuna neden olur (97).

TNF- α 'nın genel olarak proinflatuar ve prokoagulan etkileri vardır. Makrofaj, monosit ve nötrofil aktivasyonu ve kemotaksisine yol açar. Lenfosit ve doğal öldürücü hücrelerinin aktivasyonu, proliferasyonu ve diferansiyasyonuna yol açar. Endotel hücrelerinde sitokin üretimini artırır. Hipotalamus-pitüiter-adrenal aksı kortikotropin salıcı hormon ile uyarır, hipotalamusu etkileyerek inflamasyonda görülen ateşe yol açar ve iştahı baskılar. Karaciğerde akut faz yanıtını uyarır ve C reaktif protein (CRP) ile birlikte çeşitli maddelerin üretimini artırır. TNF- α vücut ağırlığının düzenlenmesinde leptine benzer şekilde adipostat olarak rol oynar ve çeşitli dokularda insülin direncine yol açar (15, 16).

TNF- α hücre regülasyonu, farklılaşması, profilerasyonu, apoptozis, immün fonksiyon modülasyonu, inflamasyon, viral replikasyon, alerji, artrit, septik şok, insülin direnci ve diğer pek çok patolojik durumlarda rol alır. Ayrıca otoimmün hastalıklarda önemli rol oynar. RA, ankilozan spondilit, psöriatik artrit, Crohn gibi hastalıkların tedavisinde TNF- α antagonistlerinin yüksek oranda etkin olduğu bilinmektedir (98).

İnterferon (IFN), IL-2, substans P, bradikinin, immün kompleksler, platelet aktivatör faktör gibi uyarılar TNF- α sentezini arttırırken, IL-6, TGF- β , prostoglandin E2, kortikosteroid ise TNF- α sentezini inhibe eder (15, 16).

TNF- α ve IFN- γ 'nın organ spesifik otoimmün hastalıklarda yıkıcı etkisi olduğu Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı tanısı alan bireylerde TNF- α , IFN- γ , IL-10 yanıtlarının kontrol grubuna göre artmış olduğu bildirilmiştir (99). IFN- γ ve TNF- α ; tiroid epitel hücreleri üzerinde yer alan HLA sınıf 2 yapılarının, adezyon moleküllerinin oluşumuna katkıda bulunur ve antijen sunumu, Graves hastalığı ve diğer otoimmün hastalıkların patogeneğinde aktif rol oynar. TNF- α tiroid içinde yer alan epitel, lenfosit ve fibroblastlar tarafından da sekrete edilir (100-102). Yapılan bazı çalışmalarda Graves hastalarında TNF- α serum düzeylerinde artış saptanmıştır (103, 104). OİTH'de TNF- α ve reseptörleri, sitotoksik etki ile tiroid yıkımına yol açarlar. İnsanlara TNF- α ve diğer sitokinlerin verilmesi ile ötiroid hasta sendromuna benzer şekilde hormon düzeylerinde değişiklikler saptanmıştır (105).

2.8. Yüksek-Duyarlıklı C-Reaktif Protein (hs-CRP)

CRP, karaciğerde sentezlenen pentamerik 125.000 molekül ağırlıklı, bir akut faz reaktan proteinidir. Karaciğer hücrelerince CRP oluşumu transkripsiyon evresinde IL-6 tarafından uyarılır ve bu uyarıyı IL-1B artırarak etki gösterir (106). CRP inflamatuvar, enfeksiyöz, neoplastik durumlarda ve doku hasarında spesifik olmayan bir akut faz reaktanı olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. CRP normal olarak plazmada konsantrasyonu 5 mg/L değerinin altında bulunur ve 5-10 mg/L konsantrasyon ve üst değerlerinde aşırı inflamasyon veya enfeksiyon göstergesidir. Sağlıklı genç erişkin gönüllülerde ortalama CRP konsantrasyonu 0,8 mg/L, 90. persentilde 3 mg/L, 99. persentilde ise 10 mg/L ölçülmüş olup akut faz olaylarında konsantrasyonu 10.000 kata kadar artabilir (107).

CRP çoğunlukla inflamatuvar ve enfeksiyöz süreçlerin rutin tespitinde kullanılan nefelometrik ve immünotürbüdimetrik teknikler ile ölçülmektedir. 1990'lı

yılların ortalarında daha duyarlı immünokimyasal tekniklerle ölçülen daha duyarlı hs-CRP kullanılmaya başlanmıştır. Genel olarak hs-CRP'nin ölçüm değerleri 0,11-0,31 mg/L aralığındadır (108). Geleneksel CRP ve hs-CRP aynı antite olmakla birlikte aralarındaki fark esas olarak ölçüm aralıkları ve duyarlılıklarından kaynaklanmaktadır. Bu fark düşük düzeylerde (subklinik) inflamasyonunda saptanabilmesine ve hs-CRP'nin ateroskleroz gibi kronik hastalıkların inflamatuvar yapısının araştırılmasında giderek artan oranda kullanılmasına imkan sağlamıştır (109).

CRP'nin inflamatuvar tepkimelerde çok sayıda önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Endotel hücrelerinde CRP, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve E-selektin gibi hücre adezyon bileşiklerinin ve MCP-1'in ekspresyonunu sağlar. Ayrıca CRP, okside ve kısmi yıkıma uğramış LDL kolesterole bağlanarak kompleman uyarılmasını gerçekleştirir ve LDL kolesterolün makrofajlarca alımını kolaylaştırır (110, 111).

Son yıllarda çeşitli prospektif epidemiyolojik çalışmada hs-CRP'nin akut Mİ, inme ve periferik arter hastalıkları gibi oluşabilecek vasküler olayların öngörüsünde belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (112-115). Ayrıca hs-CRP obezite, metabolik sendrom, diyabet ve hipertansiyon ile ilişkilidir (116-118).

Özellikle subklinik hipotiroidili hastalarda daha fazla olmak üzere farklı tiroid hastalıklarında, CRP düzeylerinin genel olarak sistemik inflamasyon ile ilişkili yüksek düzeylerde olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (119-121).

2.9. Endotel ve Endotelyal Disfonksiyon

Endotel, damar duvarının iç yüzeyini döşeyen tek katlı hücrelerden oluşur ve stratejik bir konumda olan endotel dolaşan kan elemanları ve lokal dokular arasında doğrudan arayüz olarak hareket etmekte ve damar tonusu, hücre adezyonu, geçirgenlik, koagülasyon ve inflamasyon gibi olayları regüle etmektedir (122). Endotelin trombosit agregasyonunun inhibisyonu, koagülasyon aktivasyonunun inhibisyonu, fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturmak, ayrıca doku ve dolaşım arasında madde alışverişi, vasküler tonusun düzenlenmesi, lökosit ve trombosit adezyonu gibi görevleri vardır (123). Bu özelliklerinin yanında çeşitli organlarda farklılaşarak, akciğerde gaz değişiminin sağlandığı alveoler endotel hücreleri, miyokard fonksiyonunun kontrolü veya dalak ve karaciğerde fagositoz

yapan endotel hücreleri gibi o organa özgü fonksiyonların yerine getirilmesinde rol alabilir (124).

Endotelden birçok önemli mediatörler salgılanmaktadır. Bunlar; NO, PGI₂, tromboksan A₂, anjiotensin 2 (AT-2), endotelin, EDHF, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE), selektinler, ICAM-1, VCAM-1, monosit kemoatraktan protein (MCP-1), IL-8, vWF, fibronektin, trombospondindir (122). Endotelden salgılanan PGI₂ trombosit salgılanmasını, aktivasyonunu ve agregasyonunu ayrıca monositlerin endotel ile etkileşimini inhibe eder. NO' da benzer şekilde trombosit adhezyon, aktivasyon ve agregasyonunu inhibe eder (125, 126). Endotel fonksiyonları ve mediatörleri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Endotel Fonksiyonları ve Endotelin Salgıladığı Mediatörler

Fonksiyonları			
-Vasküler tonüs regülasyonu		-Vasküler hücre büyümesi regülasyonu	
-Trombosit adhezyonu regülasyonu		-Lökosit adhezyonu regülasyonu	
-Tromboz ve fibrinoliz regülasyonu		-Doku ve dolaşım arasında madde alışverişi	
-Koagülasyon düzenlenmesi		-İnflamasyon cevabı	
-Seçici geçirgen bariyer oluşturma		-Lipid oksidasyonu	
Mediatörler			
-NO	-PGI ₂	-Tromboksan A ₂	-AT-2
-Endotelin	-EDHF	-ACE	-Selektinler,
-ICAM-1	-VCAM-1	- MCP-1	-IL-8
-vWF	-Fibronectin	-Trombospondin	

Endotel tabakasının normal fonksiyonları EDRF ve endotel kaynaklı konstriktör faktör maddeler arasındaki dengeye bağlıdır. Bu denge bozulduğunda endotel disfonksiyonu gelişir (122). Patofizyolojik olarak adezyon molekülleri salınımında, pro-inflamatuar ve pro-trombotik faktörlerin sentezinde, oksidatif strese artış ve vasküler tonus düzenlenmesinde bozulma görülmesi sonucu endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma başta olmak üzere çeşitli fonksiyonel sorunlar meydana gelir (127). Endotel bağımlı vazodilatasyondaki bozulma esas olarak endotel disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır (128). Endotel disfonksiyonu, hipertansiyon,

koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalıkları, DM ve obezite gibi çok sayıda klinik durumla ilişkilendirilmiştir (9).

Günümüzde endotelial disfonksiyonunun aterosklerotik sürecin erken döneminde olduğu ve aterosklerotik plak formasyonuna, progresyonuna ve komplike olmasına katkıda bulunduğu belirtilmektedir. Major kardiovasküler risk faktörleri varlığında endotel NO biyoyararlanımında bozulma ile sonuçlanan oksidatif stres oluşabilir (129). Farklı çalışmalarda ateroskleroza yönelik herhangi bir klinik bulgusu olmayan ancak kardiovasküler riskli hastaların endotelial disfonksiyondan etkilendikleri, asetilkolin ve bradikinin gibi vazodilatörlere cevap yeteneğinde bozulma ile gösterilmiştir (130).

Bununla birlikte yukarıda endotelin patofizyolojisinde bahsettiğimiz gibi endotel disfonksiyonu, ateroskleroz gelişimi ile aterosklerotik risk faktörleri arasında mekanik bir bağlantı olarak değerlendirilmektedir. Son zamanlarda, ateroskleroz ve endotelial disfonksiyon patogeneğinde immün sistemin önemli rol oynadığı gösterilmektedir. Sistemik otoimmün hastalıklarda aterosklerotik süreçlerin yüksek prevalansı bu hipotezi desteklemektedir (131).

Tiroid hormonları vasküler endoteli aktive ederek adezyon moleküllerinin metabolizmasını yavaşlatmakta ve bunun sonucunda dolaşımda adezyon molekülleri artmasına neden olmaktadır. Vasküler hücrelerde adezyon moleküllerinin artışı ile inflamatuvar süreçte belli dokuların hedef alınmasında ve yanıt oluşturulmasında önemli rol oynamaktadır (132). Akut ve kronik inflamasyon bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyona neden olmakta ve endotel disfonksiyonu düşük dereceli inflamasyon aracılığıyla ateroskleroza ve kardiovasküler olaylara neden olabilmektedir (133-135).

Birkaç çalışmada Hashimoto tiroiditi sonucu gelişen subklinik hipotiroidili hastalarda endotel disfonksiyonu, düşük dereceli inflamasyon, ateroskleroz gelişimi ve kardiovasküler olay prevalansında artış bildirilmektedir (121, 136, 137).

Literatürde subklinik hipertiroidi ile endotel disfonksiyonu arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (138, 139). Ayrıca Graves hastalığında hipertiroidi düzeyinden bağımsız otoimmün mekanizmalar ile endotel disfonksiyonu geliştiğini bildiren çalışmada mevcuttur (132).

Bununla birlikte literatürde Hashimoto tiroiditinde ve Graves hastalığında endotel disfonksiyon arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmamızda Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi hastalarında NO, CTRP9,

VEGF, hs-CRP, TNF- α ve adropin düzeylerini ölçerek bu parametrelerin inflamasyon, otoimmünite ve endotel disfonksiyonu durumlarındaki muhtemel rollerini tespit etmeyi amaçladık.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmamıza Eylül 2014 – Şubat 2015 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği'nde takip edilen ve çalışmaya alınmayı kabul eden 18-65 yaşları arasında 35 Hashimoto tiroiditi ve 35 Graves hastalığı tanılı hasta ve 35 sağlıklı kişi olmak üzere 105 kişi dahil edildi. Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulundan 09.06.2014/194 nolu etik kurul onayı alındı. Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından onaylanarak araştırma fonu tarafından desteklendi.

Çalışmaya malignitesi, romatolojik hastalığı, diğer kronik inflamatuvar hastalığı ve DM hastalığı olanlar ile gebeler dahil edilmedi.

Polikliniğe başvuran tüm vakalardan detaylı hikaye alındı, sistem sorgusu ve fizik muayene yapıldı. Hastaların boy ve kilosu not edilerek vücut kitle indeksi (BMİ) hesaplandı. Hastalar çalışmaya alınırken tam kan sayımı, rutin biyokimya testleri, TSH, sT4, sT3, tiroid otoantikorları, lipid parametreleri, , tiroid USG, tiroid sintigrafisi tetkikleri yapılarak kayıt altına alındı. Bu hastalarda plazma adropin, serum CTRP9, NO, VEGF, hs-CRP ve TNF- α düzeyleri Tıbbi Biyokimya AnaBilim Dalı'nda değerlendirildi.

3.2. Laboratuvar Testleri

Serum örnekleri bir gece açlık sonrası sabah aç karnına alınan kan örneklerinin 4 cc kadarı düz tüplere, 2 cc kadarı ise K3EDTA içeren tüplere ve 2 cc kadarı ise aprotininli tüplere aktarıldı. Tam kan sayımı, rutin biyokimya testleri, TSH, sT4, sT3, tiroid otoantikorları, lipid parametreleri, hs-CRP için alınan kanlar aynı gün bekletilmeden çalışıldı. Plazma adropin, serum CTRP9, NO, VEGF ve

TNF- α düzeyleri için çalışılacak kanlar 4000 rpm de 10 dk. santrifüj edilerek sırasıyla serum ve plazmaları ayrıldı ve çalışılncaya kadar -80 °C de saklandı.

Lipit profilleri Cobas C 502 cihazı, T3,T4 ve TSH, Anti Tg, Anti TPO Cobas e 602 cihazı ile (Roch modüler sistem C8000, İsveçre) ile çalışıldı.

hs-CRP düzeyleri nefelometrik yöntemle ile tayin edildi (Siemens Dade Behring BN II Nephelometer, USA).

TNF- α , saklanmış serum örneklerinde immunoenzimometrik yöntem ile çalışıldı (DİAsource ImmunoAssays S.A, Belgium). Tüm örnekler ve kalibratörler, TNF- α epitoplarına bağlanan monoklonal antikorlarla kaplı mikrolatelere eklendi. İki saat oda ısısında inkübasyon ve yıkama sonrasında anti TNF- α - horseradish peroksidaz (HRP) konjugat eklendi. Tekrar iki saat oda ısısında inkübasyon ve yıkama sonrasında kromogenik solüsyon eklenerek, 30 dakika ışıktan korunarak inkübe edildi. Son olarak stop solüsyon eklendikten sonra ortaya çıkan ürün 450 nm ve 490 nm dalga boyunda kolorimetrik olarak ölçüldü.

Serum VEGF düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA) (R&D Systems, Inc, USA, Canada) kiti ile çalışıldı. Tüm örnekler, kontroller ve standartlar monoclonal antikora spesifik VEGF mikrolate üzerine önceden kaplı mikrolatelere eklendi. Standartlar ve örnekler kuyuya pipetle konuldu ve immobilize antikor tarafından VEGF'nin hareket etmesi engellendi. İki saat oda ısısında inkübasyon sonrası bağlanmamış substratlar yıkandıktan sonra, enzim bağlı poliklonal antikor spesifik VEGF kuyuya eklendi ve tekrar yıkandı. Sonra substrat solüsyonu kuyuya eklendi ve 25 dk ışıktan korunarak inkübe edildi. Stop solüsyon eklendi. İlk adımda bağlanmış VEGF miktarı ile orantılı olarak renk değişimi gelişmesiyle, renk şiddeti 450 nm ve 490 nm dalga boyunda ölçüldü.

Serum CTRP9 düzeyleri ELİSA (BioVendor Laboratori Medicina, Czech Republic) kiti ile çalışıldı. Standartlar, kalite kontrolü ve örnekler, poliklonal anti-human CTRP9 antikor ile daha önce kaplanmış mikrotitrasyon kuyusuna eklendi. Oda ısısında 60 dakikalık inkübasyon sonrasında yıkanma ve daha sonra biyotin etiketli antikor solüsyonu eklendi. 60 dakika 300 rpm de karıştırıcıda çalkalanarak inkübe edildi. Tekrar yıkamadan sonra streptavidin- HRP konjugatı eklendi. 30 dakikalık inkübasyondan ve son yıkama adımından sonra substrat solüsyon eklendi. Reaksiyon asidik solüsyon eklenmesi ile durdurulur ve kalan sarı ürünün absorbansı ölçülür. Standart eğim, absorbans değerinin standart CTRP9 konsantrasyonuna karşı

grafığı çizilerek elde edilip ve bilinmeyen örneğin konsantrasyonu bu standart eğim kullanılarak belirlendi.

Plazma adropin düzeyleri ise enzyme immunoassay (EIA) (Phoenix Pharmaceuticals, Inc, USA) kiti kullanılarak ölçüm yapıldı. Primer antikor, biyotinilat peptit, standartlar, örnekler ve pozitif kontroller immünoplatelere eklendi. Oda ısısında iki saat inkübe edildi ve sonrasında yıkama işlemleri yapıldı. Biyotinilat peptid substrat solüsyonunu katalizleyen streptavidin-horseradish peroksidaz (SA-HRP) eklendi. Tekrar oda ısısında bir saat inkübe edildi ve sonrasında yıkama işlemleri yapıldı. TMB substrat solüsyonu eklendi. Tekrar oda ısısında bir saat inkübe edildi. Reaksiyon 2N HCl solüsyonu eklenerek durduruldu. Ortaya çıkan renk şiddeti 450 nm dalga boyunda hesaplandı.

Serum NO düzeyleri Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay (Cayman Chemical, USA) kiti kullanılarak elde edilmiştir. NO ölçümünde fotometrik yöntem kullanılmıştır. İlk olarak nitrat redüktaz yardımıyla nitrat nitrite dönüştürüldükten sonra Griess reaktifi yardımıyla nitritin mor renkli bir azot bileşiğine çevrilmesi sağlandı. Oluşan azot bileşiğinin 540 nm de fotometrik ölçümü yapıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip değişkenlerin (yaş, kilo, BMİ, açlık kan şekeri, kreatinin, sT3) ölçüm verileri ortalama±standart sapma, dağılımı normal olmayan veriler medyan (çeyrekler arası aralık=IQR) olarak verildi. Normal dağılıma sahip verilerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Student t testi, 2'den fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında One-Way ANOVA testi, farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferoni testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. Normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Mann Whitney-U Testi, 2'den fazla bağımsız grup karşılaştırılmasında Kruskall Wallis testi, farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek için Bonferoni düzeltilmeli Mann Whitney-U testi ile Post-Hoc ikili karşılaştırmalar yapıldı. Parametreler arasındaki herhangi bir ilişkiyi belirlemek için Spearmen korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 15 paket programı kullanıldı ve $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız otoimmün tiroiditli 70 hasta (35 Hashimoto tiroiditi ve 35 Graves hastalığı olan) ve 35 sağlıklı kontrol grubundan oluşan toplam 105 bireyle yapılmıştır.

Çalışmaya alınan kontrol grubu 28 kadın, 7 erkek hastadan; Hashimoto tiroiditli grup 33 kadın, 2 erkek hastadan ve Graves hastalığı olan grup 32 kadın, 3 erkek hastadan oluşmaktaydı. Yaş ortalamaları kontrol grubunda $38,9 \pm 7,3$, Hashimoto tiroiditli hastalarda $36,71 \pm 6,84$ ve Graves hastalığı olanlarda $36,9 \pm 8,1$ idi. BMİ ortalama değerleri kontrol grubunda $25,3 \pm 4,8$, Hashimoto tiroiditli hastalarda $27,7 \pm 5,1$ ve Graves hastalığı olanlarda $26,4 \pm 3,8$ idi.

Gruplar arasında demografik veriler değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışma grupları arasında demografik verilerin istatistiksel analizi

	Hashimoto Tiroiditi n=35	Graves Hastalığı n=35	Kontrol Grubu n=35	P
Yaş (yıl)†	36.71 ± 6.84	36.9 ± 8.1	38.9 ± 7.3	*0.920 **0.231 ***0.284
Cinsiyet (K/E)	33/2	32/3	28/7	*0.067 **0.167 ***0.642
BMİ (kg/m ²)†	27.7 ± 5.1	26.4 ± 3.8	25.3 ± 4.8	*0.093 **0.280 ***0.409

†ortalama değer± standart deviasyon

*Hashimoto Tiroiditi ve Kontrol Grubu arasındaki p değeri

**Graves Hastalığı ve Kontrol Grubu arasındaki p değeri

***Hashimoto Tiroiditi ve Graves Hastalığı arasındaki p değeri

Hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda lipid profilleri ve diğer metabolik belirteçler normal sınırlardaydı. Tablo 7’de görüleceği gibi her üç grubun kreatinin, ALT, açlık kan şekeri, trigliserid, LDL, HDL, sT3, sT4, TSH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (her bir değer için $p>0,05$).

Tablo 7. Çalışma grupları arasında laboratuvar bulgularının istatistiksel analizi

	Hashimoto Tiroiditi n=35	Graves Hastalığı n=35	Kontrol Grubu n=35	P
Kreatinin (mg/dl) †	0.7±0.1	0.6±0.2	0.7±0.2	*0.157 **0.090 ***0.552
ALT (U/L)	18.0±12.0	17.0±9.0	16.0±10.0	*0.221 **0.846 ***0.165
Açlık kan şekeri (mg/dl)†	88.2±7.3	87.5±8.1	84.6±9.4	*0.078 **0.181 ***0.676
Trigliserid (mg/dl)	115.0±101.0	118.0±78.0	125.0±80.0	*0.618 **0.967 ***0.860
LDL (mg/dl)	109.0±33.0	111.0±23.0	114.0±38.0	*0.755 **0.647 ***0.892
HDL (mg/dl)	52.0±25.0	55.0±10.0	52.0±28.0	*0.668 **0.249 ***0.176
fT3† (pg/dl)	3.1±0.4	3.2±0.6	3.3±0.3	*0.108 **0.706 ***0.407
fT4† (pg/dl)	1.2±0.3	1.1±0.4	1.2±0.3	*0.879 **0.176 ***0.245
TSH (uIU/mL)	2.1±1.4	2.2±2.4	1.7±1.2	*0.171 **0.125 ***0.505
Anti TPO (uIU/mL)	265.0±466.0	91.0±456.0	8.7±11.2	*<0.001 **<0.001 ***0.128
Anti TG (uIU/mL)	160.5±402.0	37.8±288.0	14.7±6.5	*<0.001 **<0.001 ***0.096

†ortalama değer±standart deviasyon

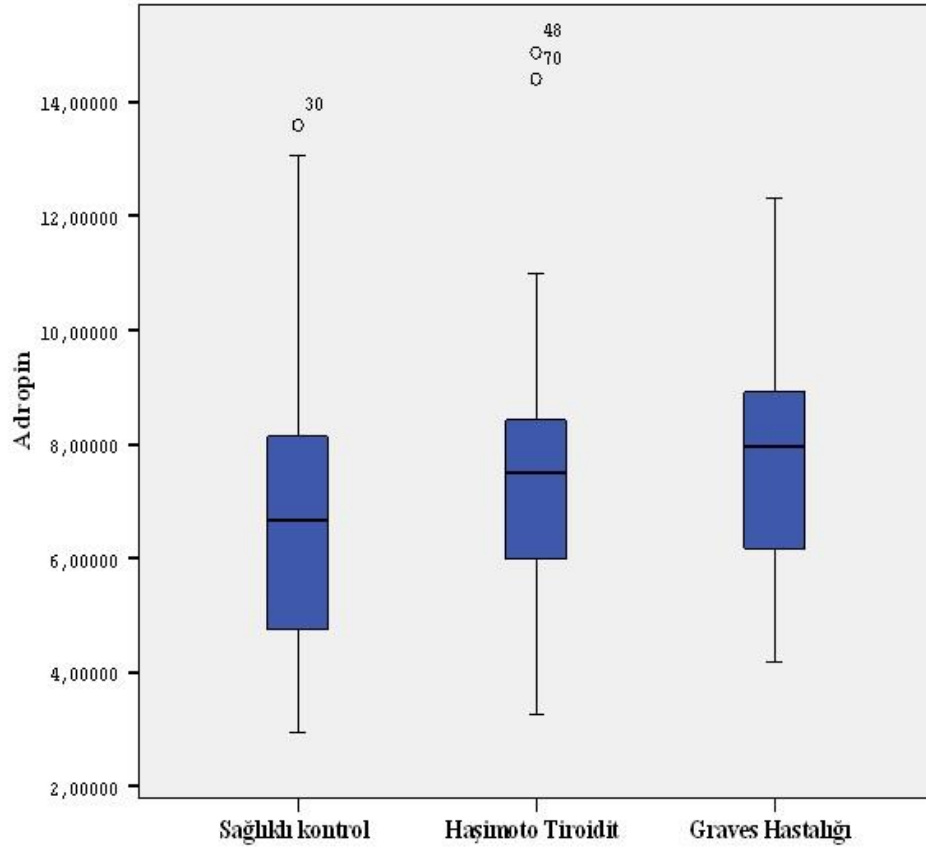
*Hashimoto Tiroiditi ve Kontrol Grubu arasındaki p değeri

**Graves Hastalığı ve Kontrol Grubu arasındaki p değeri

***Hashimoto Tiroiditi ve Graves Hastalığı arasındaki p değeri

Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı olan otoimmün tiroiditli her iki grupta da anti TPO ve anti Tg kontrol grubuna oranla anlamlı yüksekti (Tablo 7).

Adropin düzeyleri Graves hastalığı grubunda $7,9 \pm 2,8$ ng/mL, Hashimoto tiroiditi grubunda $7,5 \pm 2,6$ ng/mL ve sağlıklı kontrol grubunda $6,7 \pm 3,8$ ng/mL ölçüldü. Adropin düzeyleri otoimmün tiroiditli hastalarda sağlıklı gönüllülere oranla yüksek olup (Şekil 4) Graves hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre adropin düzeyleri anlamlı olarak yüksekti ($p=0,036$) (Tablo 8). Hashimoto tiroiditi grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre adropin düzeyleri yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,181$). Ayrıca Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı grupları arasında adropin düzeylerinde anlamlı farklılık yoktu.



Şekil 4. Çalışma gruplarında adropin düzeylerinin karşılaştırması

Benzer şekilde hs-CRP düzeyleri Graves hastalığı grubunda $0,3 \pm 0,3$ ng/mL, Hashimoto tiroiditi grubunda $0,2 \pm 0,3$ ng/mL ve sağlıklı kontrol grubunda $0,1 \pm 0,2$ ng/mL ölçüldü. Graves hastalarında hs-CRP seviyelerinin kontrol grubuna

oranla anlamlı yüksek olduğunu ($p=0,004$) ancak Hashimoto tiroiditi hastalarında ise kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlı düzeylere erişmediğini tespit ettik (Tablo 8).

Tablo 8. Adropin, VEGF, hs-CRP, TNF- α , NO ve CTRP düzeyleri ve istatistiksel verileri

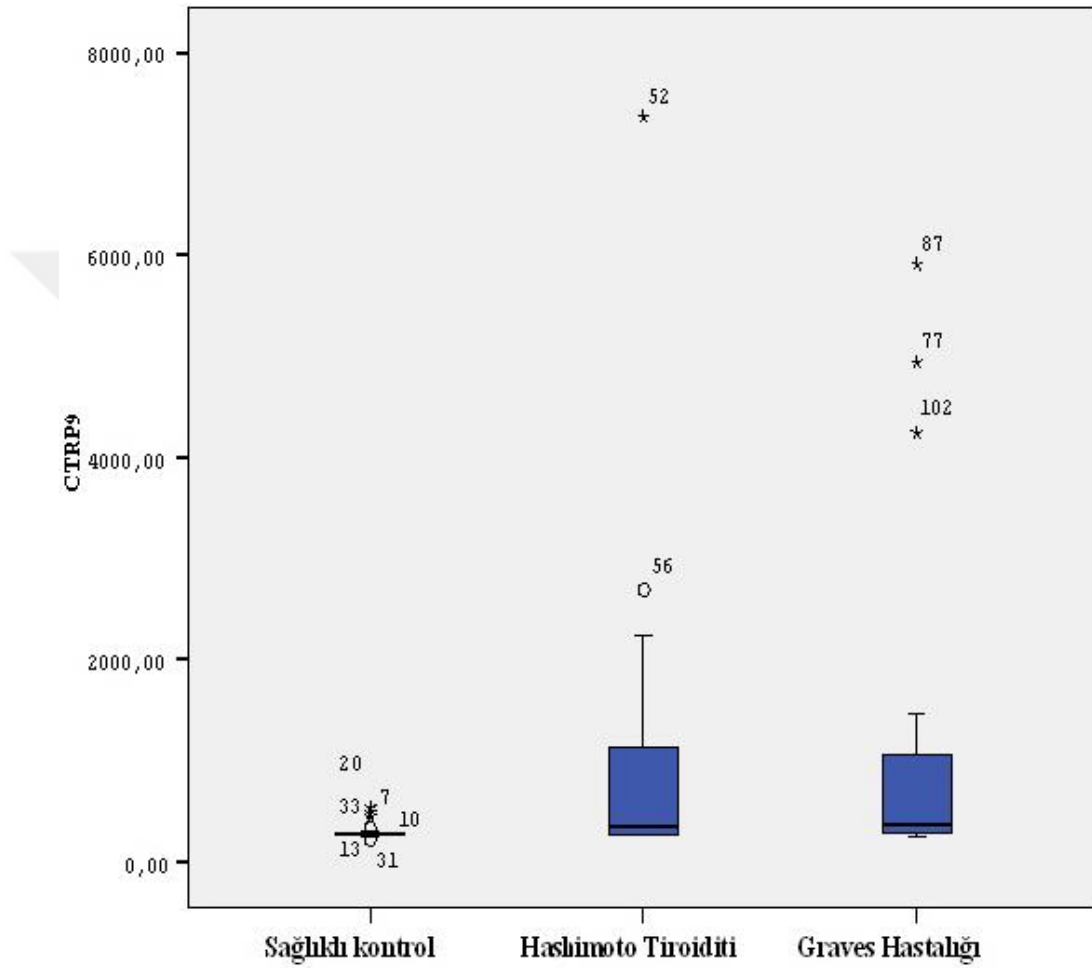
	HashimotoTiroiditi n=35	Graves Hastalığı n=35	Kontrol Grubu n=35	P
hs-CRP (mg/dl)	0.2 $\pm$ 0.3	0.3 $\pm$ 0.3	0.1 $\pm$ 0.2	*0.072 **0.004 ***0.341
VEGF (pg/mL)	403.9 $\pm$ 443.3	445.2 $\pm$ 352.0	283.6 $\pm$ 255.3	*0.021 **0.016 ***0.958
Adropin (ng/mL)	7.5 $\pm$ 2.6	7.9 $\pm$ 2.8	6.7 $\pm$ 3.8	*0.181 **0.036 ***0.388
TNF-α (pg/mL)	6.7 $\pm$ 2.6	6.5 $\pm$ 2.8	5.7 $\pm$ 2.0	*0.031 **0.014 ***0.773
NO (μM)	3.2 $\pm$ 0.5	3.3 $\pm$ 0.3	3.1 $\pm$ 0.3	*0.008 **0.001 ***0.492
CTRP9 (pg/mL)	350.0 $\pm$ 907.6	364.2 $\pm$ 814.6	275.4 $\pm$ 21.3	*0.023 **<0.001 ***0.581

*Hashimoto Tiroiditi ve Kontrol Grubu arasındaki p değeri

**Graves Hastalığı ve Kontrol Grubu arasındaki p değeri

***Hashimoto Tiroiditi ve Graves Hastalığı arasındaki p değeri

CTRP9 düzeyleri otoimmün tiroidit hastalarında yüksek olup (Şekil 5) Graves hastalığı grubunda $364,2 \pm 814,6$ pg/mL, Hashimoto tiroiditi grubunda $350,0 \pm 907,6$ pg/mL ve sağlıklı kontrol grubunda $275,4 \pm 21,3$ pg/mL ölçüldü. Tablo 8’de görüldüğü gibi CTRP9 düzeyleri Graves hastaları ve Hashimoto tiroiditi’nde sağlıklı gruba oranla anlamlı olarak yüksekti (sırası ile $p < 0,001$ ve $p = 0,023$).

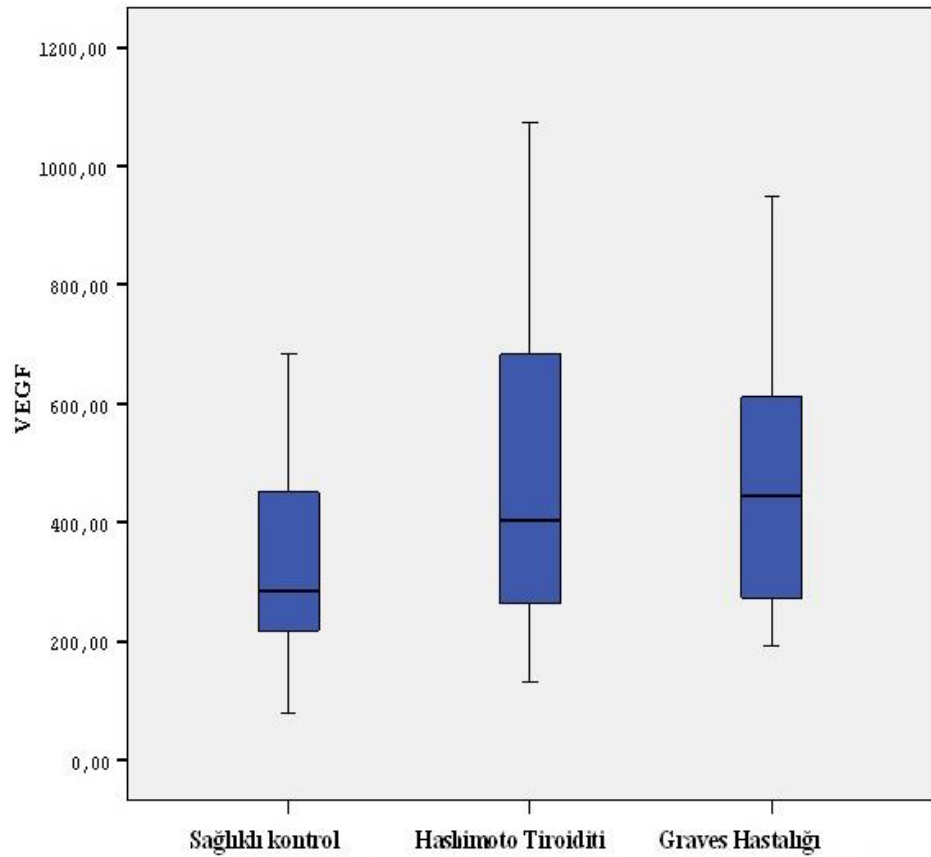


Şekil 5. Çalışma gruplarında CTRP9 düzeylerinin karşılaştırması

Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı gruplarının her ikisinde de VEGF düzeyleri sağlık kontrol grubuna oranla belirgin olarak yüksek olup (Şekil 6) istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p = 0,021$ ve $p = 0,016$). VEGF değerleri Tablo 8’de detaylı olarak verilmiştir.

CTRP9 ve VEGF bulguları ile benzer şekilde, Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı grubundan oluşan otoimmün tiroiditli hastalarda NO düzeyleri (sırası ile

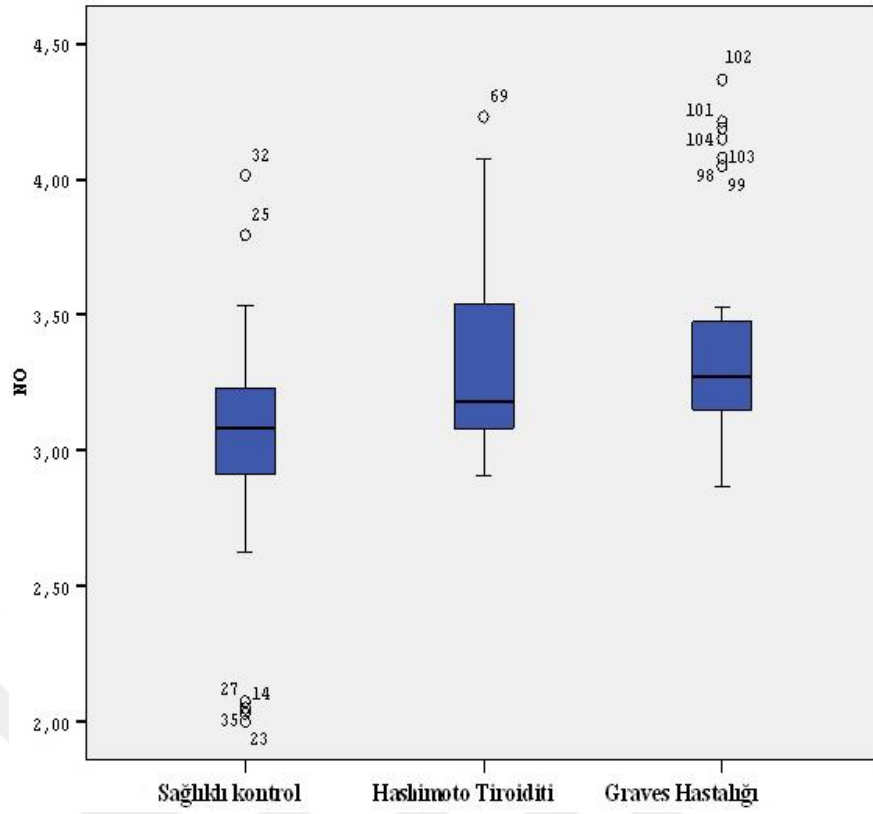
3,2±0,5 pg/mL ve 3,3±0,3 pg/mL) sağlıklı gruba (3,1±0,3 pg/mL) oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırası ile p=0,008 ve p=0,001) (Şekil 7).



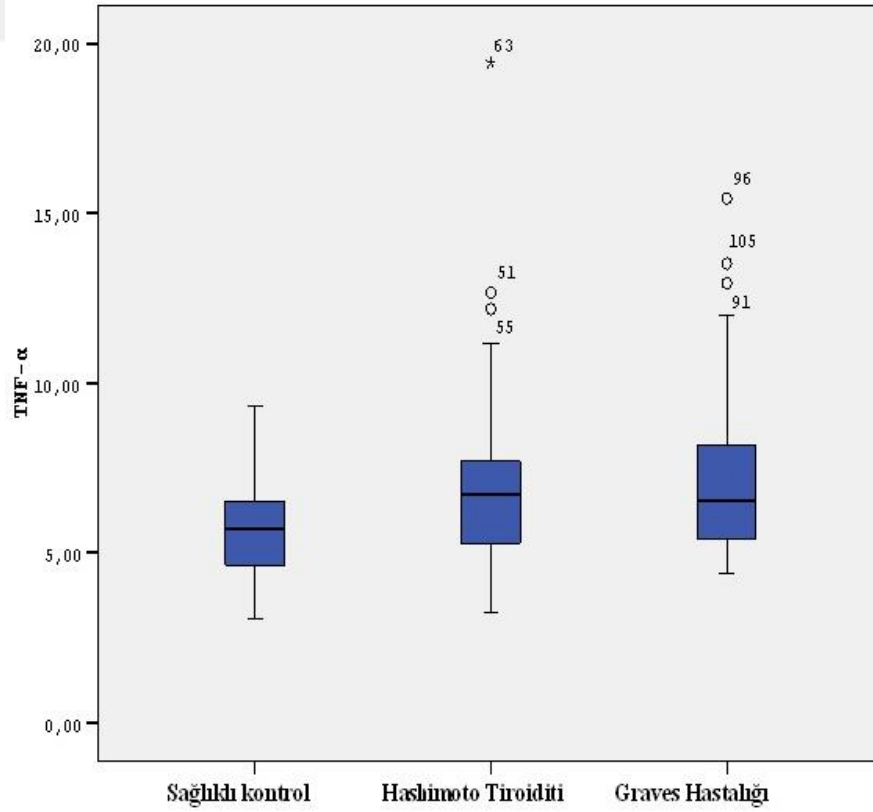
Şekil 6. Çalışma gruplarında VEGF düzeylerinin karşılaştırması

TNF- α düzeyleri otoimmün tiroidit hastalarında yüksek olup (Şekil 8) Graves hastalığı grubunda 6,5±2,8 pg/mL, Hashimoto tiroiditi grubunda 6,7±2,6 pg/mL ve sağlıklı kontrol grubunda 5,7±2,0 pg/mL ölçüldü. Tablo 8’de görüldüğü gibi TNF- α düzeyleri Graves hastaları ve Hashimoto tiroiditi’nde sağlıklı gruba oranla anlamlı olarak yüksekti (sırası ile p=0,014 ve p=0,031).

Tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde: CTRP9, VEGF, NO ve TNF- α düzeyleri otoimmün tiroiditli hastalardan oluşan gruplarda sağlıklı gönüllü gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu, adropin ve hs-CRP düzeylerinin ise Graves hastalarında sağlıklı gruba oranla anlamlı yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca otoimmün tiroiditli grupların kendi arasında tüm parametrelerde anlamlı farklılık bulunmamıştır.



Şekil 7. Çalışma gruplarında NO düzeylerinin karşılaştırması



Şekil 8. Çalışma gruplarında TNF-α düzeylerinin karşılaştırması

5. TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda otoimmün hastalıkların gelişmiş toplumların büyük problemi olduğu gösterilmiştir. OİTH, tiroid bezinde otoantijenlere karşı oluşan anormal immün yanıt ile karakterizedir ve sıklıkla diğer otoimmün hastalıklarla beraber görülür (140). OİTH, T hücre aracılı organ spesifik otoimmün bozukluklar olup otoimmün hastalıklar ve aynı zamanda tiroid bezine ait hastalıklar içinde en sık görülenidir. OİTH, Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı gibi tiroid parankiminde lenfositik infiltrasyon ile karakterize ana iki klinik durumu kapsar (141).

Sitokinler, hem immün sistem aracılı hem de direkt tiroid foliküler hücrelerine sitotoksik hasar vererek otoimmün tiroidit patogeneğinde rol alır. Tiroid foliküler hücrelerin içinde TNF- α , IFN- γ ve interleokinler gibi çok sayıda sitokin gösterilmiştir. Sonuç olarak T hücreleri aracılı salınan sitokinler, direkt tiroid hücre hasarı yaptığı gibi, bir endotelial disfonksiyon belirteci olan NO' nun ve PG' nin üretimini de stimüle eder ve böylece otoimmün tiroiditte inflamatuvar cevap artar (142).

Subklinik ya da klinik hipertiroidizm, fibrinolitik aktiviteyi azaltıp, hiperkoagülabilitate ve inflamatuvar belirteçler olan IL-6, IL-12, IL-18 artmasına yol açarak endotelial disfonksiyona neden olur ve kardiyovasküler olay riskini artırır (132, 143) . Tiroid hormonunun fazla salınması, vazodilatör ajanlara yanıtı artırarak periferik vasküler direnci azaltır, hipotiroidi ise periferik vasküler direncin azalması ve arteriyel hipertansiyon ile ilişkilidir. Aynı zamanda patogenezi tam bilinmemekle birlikte hipotiroidizm, oksidatif stresi artırması, lipid profilini olumsuz etkilemesi ve endotelial disfonksiyona aracılık etmesi sonucu ateroskleroz ve Mİ ile ilişkilidir (144, 145).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda immün yanıtın ateroskleroz oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir. Xiang ve arkadaşlarının (146) yaptığı vaka-kontrollü bir

çalışmada, lipoprotein seviyesi ve brakiyal arterden akım bağımlı dilatasyon değerlendirilerek, ötiroid Hashimoto tiroidit olan hastalarda endotelial disfonksiyonun olduğu gösterilmiştir. Stamatelopoulos ve arkadaşlarının (147) yaptığı vaka-kontrollü prospektif bir çalışmada, karotis arter intima-media kalınlığı incelenmiş ve ötiroid Hashimoto tiroiditi olan grupta kardiyovasküler risk profilinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu bağlamda, ötiroid Hashimoto tiroiditli hastalarda da kardiyovasküler riskin artmış olarak bulunması yukarıda bahsedildiği gibi, sadece hipertiroidi ya da hipotiroidi ile ilişkili değil tiroidite bağlı immün yanıt ile ilişkili görülmektedir.

Adropin, enerji homeostazı, insülin sensitivite regülasyonu ve vasküler endotelial fonksiyon ile ilişkili son zamanlarda tanımlanmış bir proteindir. Son yıllarda adropin düzeyleri obez hastalarda, obezite ilişkili insülin direncinde, obezitenin sebep olduğu non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında, diyabette, yaşlanmada, aterogeneze, obstrüktif uyku apne sendromunda ve başka birçok metabolik hastalıkta çalışılmıştır. Bazı çalışmalarda düşük bulunurken bazı çalışmalarda bunun tersi sonuçlar elde edilmiştir (61, 65, 148-154).

Yapılan çalışmalarda, düşük adropin seviyesi akut Mİ, koroner ateroskleroz ve kalp yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur (155-157). Tip 2 DM tanılı hastalarda brakial arterden endotel bağımlı dilatasyon bakılarak endotel disfonksiyonu değerlendirilmiş ve adropin seviyesi endotelial disfonksiyonu olan grupta düşük bulunmuştur ($p < 0.001$) (152). Fakat Aydın ve arkadaşlarının (158) Mİ olan hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada miyokardiyal kas hasarı sonrasında adropin seviyesinin troponin ile birlikte arttığı gösterilmiştir.

Lian ve arkadaşlarının (150) kalp yetmezliği bulunan hastalarda adropin düzeylerini ve kalp yetmezliği şiddeti ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada adropin düzeylerinin kalp yetmezlikli hastalarda anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yazar, adropinin seviyelerinin kalp yetmezliği şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve kalp yetmezliği patogeneğinde artmış adropin salınımının rolü olabileceğini belirtmiştir.

Lovren ve arkadaşlarının (65) yaptığı prelinik bir çalışmada, adropinin VEGFR-2-fosfoinozitol 3-kinaz-Akt ve VEGFR-2-extrasellüler sinyal düzenleyici kinaz 1/2 yolu aracılığı ile eNOS ekspresyonunun artmasında rol alan bir mediatör olarak endotel fonksiyonunun regülasyonunda rol aldığı saptanmıştır.

Wu ve arkadaşları (153) 392 koroner arter hastalığı şüphesi olan diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda yaptıkları prospektif çalışmada; hastalarda koroner anjiyografi sonuçları ve adropin düzeyleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak aterosklerozdan bağımsız olarak adropin seviyesi tüm hastalarda düşük bulunmuştur. Ayrıca diyabetik hastalarda adropin düzeyleri diyabetik olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0.001$).

Kuloğlu ve Aydın (63) çalışmalarında, diyabetik sıçanların böbrek doku örneklerinde diyabet şiddeti ile doğru orantılı olarak artmış adropin ve iNOS düzeyleri tespit etmiş olup adropinin diyabet patofizyolojisi ile ilişkisi olduğunu düşünmüşlerdir. Benzer şekilde Aydın ve arkadaşları (62), sıçanlarda adropin salınımının diyabet ile ilişkisini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada kontrol grubuna oranla diyabetik sıçanlarda anlamlı düzeyde artmış adropin düzeyleri tespit etmişlerdir.

Altıncık ve Sayın (159) adropin seviyesi ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere obez hastalar üzerinde yaptıkları diğer bir çalışmada obez hastalarda adropin seviyesi daha düşük olarak tespit edilmiş ancak hipertansiyon ile ilişki bulunmamıştır.

Butler ve arkadaşları (60) yaptıkları çalışmada, obezite ve insülin direnci ile düşük adropin seviyeleri arasındaki ilişkiyi ve kilo kaybı sonrası adropin seviyelerini incelemişler. BMİ değerleri 19,1-71,5 arasında olan 130 hasta ve Roux-en-Y operasyonu geçiren 19 obez hasta incelenmiştir. Adropin seviyelerinin BMİ ve yaşla negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Operasyon sonrası 3. ayda bakılan serum adropin seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir ($p<0.01$). Sonuçta adropinin obeziteyi azalttığı ve insülin direncini engellediği belirtilmiştir.

Çalışmamızda ki her üç grup hastada BMİ ortalama değerleri obez sınırları içerisinde değildi. Açlık kan şekeri ortalama değerleri ve lipid profilleri normal sınırlar arasındaydı. Literatürde adropin ve OİTH ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamakta olup bizim çalışmamızda adropin düzeylerinin Graves hastalığı olanlarda sağlıklı kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk ($p=0,036$). Ayrıca Hashimoto tiroiditli hasta grubunda adropin seviyeleri sağlıklı gruba oranla yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Adropinin otoimmünite ile ilişkili olarak arttığını ve OİTH değerlendirmesinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak otoimmün hastalıklar ile adropin ilişkisini

değerlendirecek ve tam olarak mekanizmayı açıklayacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığından oluşan OİTH, toplumda en sık görülen otoimmün hastalıklardır. Her iki hastalıkta da otoantikor üretimi önemli olup bayanlarda daha sık görülmektedir (1). Sitokinler başlıca immün hücreler tarafından üretilmekte olup aynı zamanda tiroid foliküler hücreleri ve inflamatuvar hücrelerden de salınmaktadır. Sitokinler T ve B lenfositler yoluyla inflamasyonu up-regüle ederek antikor oluşumuna ve doku hasarına yol açmakta olup OİTH gelişiminde önemli rol oynamaktadır (160). TNF- α 'nın tiroid içinde yer alan epitel, lenfosit, fibroblastlar tarafından da sekrete edildiğine dair çalışmalar mevcuttur (100, 102, 161). OİTH'nda TNF- α ve reseptörlerinin, sitotoksik mekanizmalar aracılığı ile tiroid yıkımına neden oldukları belirtilmektedir (105).

Türk popülasyonunda yapılan bir çalışmada TNF- α ve IL-6'nın bazı gen polimorfizminin Graves hastalığı etyopatogenezinde predispozan faktör olduğu belirtilmiştir (162).

Nielsen ve arkadaşlarının (99) çalışmasında, Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı olan bireylerde TNF- α , IFN- γ , IL-10 yanıtlarının kontrol grubuna göre artmış olduğu saptanmıştır. Yazarlar, Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı gibi organ spesifik otoimmün hastalıkların patogenezinde TNF- α , IFN- γ , IL-2 gibi Th1 hücresi tarafından salınan proinflamatuvar sitokinlerin sorumlu tutulabileceğini vurgulamışlardır.

Poplawska-Kit ve arkadaşları (163) 53 Hashimoto tiroiditi ve 28 gönüllü hastada IgG4, TNF- α , TGF- β 1, bazı kemokinler ve tiroid fonksiyon testlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında TNF- α düzeylerini IgG4 ile birlikte Hashimoto tiroiditi hastalarında anlamlı yüksek tespit etmişlerdir. Bunun sonucunda TNF- α 'nın IgG4 ilişkili hastalıkların fibroinflamatuvar sürecinde rol oynadığını belirtmişlerdir.

Alnaqdy ve Al-Maskari (164), Graves hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarından oluşan yaptıkları çalışmada serum TNF- α , IL-4, IFN- γ ve tiroid otoantikorları düzeylerini tespit etmişler. TNF- α düzeyleri Graves hastalığı olanlarda anlamlı yüksek bulunmuş ve bunun sonucunda sitokinlerin ve otoantikorların Graves hastalığı tanısında ve prognoz değerlendirmesinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Yapılan diğer bir çalışmada Graves hastalarında serum sitokin düzeyleri ölçülmüş olup sağlıklı kontrol grubuna oranla hasta grupta TNF- α ve diğer sitokin düzeyleri yüksek bulunmuştur (165). Ayrıca literatürde Graves hastalığı olanlarda

serum TNF- α düzeylerinin yüksek olduğunu belirten benzer çalışmalar mevcuttur (103, 104).

Türemen ve arkadaşları (166) otoimmün kaynaklı subklinik hipotiroidili hastalarda, endotel disfonksiyonu ve kronik inflamasyon varlığını araştırmak amacı ile yaptıkları çalışmada hasta grubunda sağlıklı gruba oranla yüksek serum TNF- α , IL-6 ve hs-CRP düzeyleri tespit etmişlerdir.

Literatürde OİTH'da TNF- α başta olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin hastalık etyopatogenezinde predispozan faktör oldukları, tanı ve prognoz değerlendirilmesinde kullanılabilecekleri belirtilmiş olup çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak otoimmün tiroidit hastalarında artmış TNF- α düzeylerini tespit ettik.

Yağ dokusu, endotelial disfonksiyon ile ilişkili adipokin olarak adlandırılan birçok biyoaktif moleküller salgılamaktadır. Bu moleküller pek çok kronik hastalık ile ilişkili bulunmuştur. Adipokinler, başta TNF- α , MCP-1, IL-6 olmak üzere çok sayıda proinflamatuvar mediatörü kapsamaktadır. CTRP9 ise paralog adiponektin olarak adlandırılan, vazodilatör, vasküloprotektif metabolik regülatuar bir proteindir (167).

CTRP9, obezite ile seviyesi düşen, kalp dokusunda yüksek oranda tespit edilen, kardiyak remodelingte yüksek oranda bulunan ve metabolik regülasyonda rolü olan bir adipokindir (72). CTRP9'un olan eNOS, AMPK ve AKT gibi kardiyak sağkalım kinazları aktive ederek kardiyoprotektif olduğu gösterilmiştir (168). CTRP9 down-regülasyonu, TNF- α aracılığı ile diyabetik hastalarda kardiyak hasarı artırmıştır (71).

Li ve arkadaşlarının (169) CTRP9' un matür plak stabilizasyonu üzerindeki etkisini araştırmak üzere yaptığı preklinik bir çalışmada, CTRP9' un plak stabilizasyonunu arttırdığı ve bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- α ' yı azalttığı gözlenmiştir. Aynı zamanda preklinik bir çalışmada, Tip 2 DM'li hastalarda brakial arterden endotel bağımlı dilatasyon bakılarak arteriyel sertlik değerlendirilmiş ve serum CTRP9 konsantrasyonunun arteriyel sertlik ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (170).

Hwang ve arkadaşlarının (171) yaptığı çalışmada, serum CTRP9'un düşük glikoz seviyeleri olması ve metabolik sendrom olmaması durumunda serum total adiponektin konsantrasyonundan bağımsız olarak artmış olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda BMİ ortalama değerleri obez sınırları içerisinde olmayan, açlık kan şekeri ortalama değerleri ve lipid profilleri normal sınırlar arasında olan

hastalarda CTRP9 düzeyleri Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı olan gruplarda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Bu nedenle CTRP9'un otoimmünite sonucu artmış olabileceğini düşündük. Literatürde CTRP9 ve otoimmün hastalıklar ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamakta olup bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

VEGF, anjiogenez ve lenfanjiogenezde önemli rol oynayan regülatör proteindir. Son çalışmalarda VEGF-VEGFR sinyal yolağının inflamatuvar hastalıklar ve kanser gibi üzere birçok hastalıkta etkisinin olduğu belirtilmiştir. Buna rağmen etki mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte çeşitli çalışmalar doğal immün sistem ve VEGF arasındaki korelasyonu adres göstermektedir (172-174). VEGFR-1 tirozin kinaz'ın kemik iliği hematopoetik hücrelerinde ve monosit ile makrofajların immünitesinde modülatör olduğu belirtilmiştir (174). Otoimmün bir hastalık olan dev hücreli arterit hastalarında VEGF'nin yeni damar oluşumunda etkili olduğu kanıtlanmıştır (175).

Che ve arkadaşlarının (176) çeşitli otoimmün hastalıklar ve VEGF prototipleri arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla yaptıkları meta-analizde: VEGF'nin Behçet hastalarında küçük damar formasyonu regülasyonunda rol oynadığı, dev hücreli arteritte arteriyel duvarı korumak için arterden VEGF salınımının artmış olduğu, akut sistemik bir vaskülit olan Kawasaki hastalığında koroner arterde lezyon gelişiminde VEGF'nin önermli rol oynadığı belirtilmiştir. Ayrıca kronik inflamatuvar cilt hastalığı olan psöriaziste, inflamatuvar hücreler ve proinflamatuvar sitokinler psöriatik lezyon ve aterosklerotik plak gelişiminde rol oynadığı ve VEGF'nin intimal hiperplazi, psöriatik lezyon ve ateroskleroz gelişiminde katkısı olduğu belirtilmiştir.

Ye Xiaozhen ve arkadaşlarının (177) Graves hastalığı ve Graves oftalmopatisi olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunda VEGF ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) düzeylerini araştırdığı çalışmada; kontrol grubuna oranla Graves hastaları ve Graves oftalmopatisi olanlarda VEGF ve FGF düzeylerinin anlamlı yüksek saptamıştır. Ayrıca oftalmopatisi olan hasta grubunda olmayanlara oranla VEGF ve FGF daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma ile VEGF ve FGF'nin inflamatuvar belirteç olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Malkomes ve arkadaşları (178) yaptıkları çalışmada, uninodüler, multinodüler ve rekürren guatr ile Graves hastalarında tirositlerde VEGF düzeylerini incelemiş olup nodüllerde normal tiroid dokusuna oranla daha yüksek VEGF ve en yüksek

VEGF düzeylerini ise Graves hastalarında tespit etmişlerdir. Sonuçta yüksek VEGF düzeylerini tiroisitlerin proliferasyonunda önemli rol oynadığını belirtmişlerdir.

Liataka ve arkadaşları (179) Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, subakut tiroiditi bulunan hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda serum VEGF düzeyleri ile tiroid bezi vaskülaritesini inceledikleri çalışmalarında; sağlıklı gruba göre diğer otoimmün tiroid hastalığı bulunanlarda serum VEGF düzeylerinin ve bununla pozitif korelasyon gösteren tiroid vaskülaritesinin anlamlı olarak arttığını bulmuşlardır.

Bu çalışmamızda Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı olanlarda VEGF düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Bulgularımız otoimmün hastalıklarda görülen inflamasyon ile VEGF'nin önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermekte olup literatür ile uyumludur.

NO, NOS enzimi tarafından L-arjininden sentezlenen, sinyal yollarına etki ederek inflamatuvar ve otoimmün cevapta rol oynayan serbest radikaldır. NO'nun otoimmün hastalıklardaki rolü tam anlaşılamamıştır. NO aşırı üretimi doku hasarı ile ilişkilidir ve buna vasküler permeabiliteyi arttırarak, toksik serbest radikaller üreterek ve sitotoksiteyi indükleyerek sebep olur. Normal endotelial fonksiyon NO ve diğer oksidanların arasındaki dinamik denge ile oluşturulur. NO metabolitlerinin artmış üretimi ve endotel disfonksiyonu aktif SLE hastalığında iyi dökümente edilmiştir (180). Benzer şekilde RA hastalarında artmış NO konsantrasyonunun RA'daki apoptoziste anahtar rol oynadığı kabul edilir (181).

Çeşitli çalışmalarda RA ve SLE gibi bazı otoimmün hastalıklarda IL-1 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından iNOS aktivasyonu ile ilişkili endojen NO sentezinin arttığı gösterilmiştir (180, 182).

Yapılan bir çalışmada Hashimoto tiroiditli hastalarda artmış iNOS mRNA seviyeleri rapor edilmiştir (183). Bununla birlikte NO üretiminin artması Hashimoto tiroiditinde, T hücre aktivasyonunda ve farklılaşmasında düzensizliğe neden olarak farklı patolojik yollar ile otoimmüniteye neden olabileceğini belirten çalışma da mevcuttur (184).

Vural ve arkadaşları (185), Hashimoto tiroiditli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda serum TGF- β 1, VEGF ve NO düzeylerini incelemişler ve Hashimoto tiroiditli grupta NO seviyelerini anlamlı yüksek bulmuş olup bu sonucu muhtemelen oksidatif stres artışı ve düşük düzeyde sistemik inflamasyonun etkisi olarak değerlendirmişlerdir.

Taddei ve arkadaşları (137) subklinik hipotiroidinin kardiovasküler hastalık riskini artırdığını göstermek amacı ile yapmış oldukları çalışmada, hastalar ve kontrol grubunda NO biyoyararlanımında azalma sonucu oluşan endotel disfonksiyonu tespit etmişlerdir. Yazara göre bu durum dislipidemiden bağımsız olarak risk faktörü oluşturmakta ve tiroidit tedavisi ile geri döndürülebilmektedir. Aynı yazar başka bir çalışmasında ise Hashimoto tiroiditi hastalarında düşük dereceli kronik inflamasyonun endotel disfonksiyonuna ve NO biyoyararlanımında bozulmaya neden olduğunu bildirmiştir (186).

Başka bir çalışmada hipotiroidili hastalarda NO seviyelerinin artmış olduğu yayınlanmıştır (187). Bu çalışmada yazarlar, hipotiroidide NO seviyelerinin artmasına radikal oksijen ürünleri ve oksidatif çevrenin sebep olabileceğini düşünmüşlerdir. NO, lenfositlerde dahil olmak üzere bir çok hücre tipinde mitokondriyal biyogenezi regüle eder ve apoptozda rol alan mitokondriyal olayları modüle eder. Bunlara ek olarak NO, sitoplazmik indirgenme reaksiyonlarında önemli regülatördür. Ayrıca süperoksit ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturarak kendini okside edebilir veya nitrata dönüştürülebilir (188).

Çalışmamızda lipid profilleri ve açlık kan şeker değerleri normal olan otoimmün tiroiditli iki grupta da kontrol grubuna oranla NO seviyelerini anlamlı olarak yüksek bulduk. Bu sonuç literatürde tiroiditlerde dahil olmak üzere otoimmün hastalıklarda artan NO seviyeleri ile uyumludur. Hastalarımızda kronik inflamasyonun NO seviyelerinde artışa ve biyoyararlanımında bozulmaya neden olduğunu düşünmekteyiz. Bahsedildiği üzere endotel disfonksiyonunda önemli role sahip NO'nun, kardiovasküler hastalık gelişiminde diyabet ve dislipidemi gibi risk faktörlerinden bağımsız olarak kullanılabilecek bir parametre olarak gözükmektedir.

CRP bir sistemik inflamasyon göstergesi olan, monositlerden inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyararak akut faz reaktanı olmakla birlikte çeşitli hastalıklarda ve bunun yanı sıra sağlıklı kişilerde kardiovasküler risk değerlendirmesinde kullanılan biyoparametredir (108).

Dolaşımdaki kronik inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olan hs-CRP birçok aterosklerotik durum için güçlü bir belirteçtir (112, 113). Birçok çalışmada, dolaşımdaki hs-CRP düzeyinin, bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan bireylerde gelecekte oluşabilecek MI, inme ve periferik arter hastalığı için güçlü bir bağımsız gösterge olduğunun üzerinde durulmuştur (189, 190).

Subklinik hipotiroidili hasta grubunda kardiovasküler olay riskini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada yüksek hs-CRP düzeyleri raporlanmıştır (119). Benzer başka bir çalışmada ötiroid hasta grubuna oranla subklinik hipotiroidisi mevcut hastalarda daha yüksek hs-CRP tespit edilmiştir (121). Bu çalışmalarda yazarlar hipotiroidinin düşük dereceli kronik inflamasyon ile birlikte olduğu ve hipotiroidili hastalarda kardiovasküler hastalıklar açısından risk faktörü oluşturduğu belirtilmiştir.

Tuzcu ve arkadaşları (191) ise çalışmasında, subklinik hipotiroidili hastalarda hs-CRP ve açlık insulininin her ikisi de, kontrol grubuna göre artmış olduğundan ve subklinik hipotiroidili hastalarda, hs-CRP ve açlık insulini düzeyleri arasında pozitif bir orantı varlığından bahsetmektedir.

Özcan ve arkadaşları (192), 84 subklinik hipotiroidili kadında, total kolesterol, LDL kolesterol, hs-CRP, asimetrik dimetilarjinin ve L-arjinin düzeylerini, hastalarda, kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır.

Czarnywojtek ve arkadaşları (120) farklı tiroid hastalıklarına sahip hastalarda hs-CRP düzeyleri ile tiroid hormonları ve otoantikörler arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve sonuç olarak farklı tip tiroid hastalıklarının artmış CRP düzeyleri ile birlikte sistemik inflamasyona yol açtıklarını belirtmişlerdir.

Taddei ve arkadaşları (186), Hashimoto tiroiditli subklinik hipotiroidisi mevcut hastalarda hs-CRP düzeylerini sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek bulmuştur. Bu durumu düşük dereceli inflamasyon ile ilişkilendirmişlerdir.

Çalışmamızda metabolik parametrelerinde kontrol grubu ile farklılık göstermeyen otoimmün tiroiditli hastalarda serum hs-CRP düzeylerini Graves hastalığı olanlarda kontrol grubuna oranla anlamlı yüksek, Hashimoto tiroiditi olan hastalarda ise anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulduk. Sonuçta hs-CRP'nin otoimmün tiroidit hastalarında metabolik parametrelerden bağımsız olarak sistemik inflamasyon sonucu artmış olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak OİTH ile hs-CRP arasındaki ilişkiyi ve mekanizmayı tam olarak aydınatabilecek geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda endotelial disfonksiyonun ateroskleroz gelişiminde erken dönem bulgusu olduğu ve endotelial disfonksiyonun ağırlıklı olarak NO biyoyararlanımında azalma ile karakterize olduğu ortaya konmuştur. Geleneksel olarak bilinen tüm kardiovasküler risk faktörleri (dislipidemi, arteriyel hipertansiyon, hiperglisemi ve diyabet) endotelial disfonksiyon ile ilişkili olup okside LDL, renin-

anjiotensin-aldesteron sistemi ve insülin direncide endotel fonksiyonlarının bozulmasında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin salınımındaki artış endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulmaya neden olmaktadır (131).

Son zamanlarda, yeni çalışmalar ateroskleroz ve endotelial disfonksiyon patogeneğinde immün sistemin önemli rol oynadığını göstermektedir. Sistemik otoimmün hastalıklarda aterosklerotik süreçlerin yüksek prevalansı bu hipotezi desteklemektedir (131). Aynı zamanda otoimmün hastalıklarda görülen kronik inflamasyonun ve akut inflamatuvar durumların endotelial disfonksiyon ile belirgin düzeyde ilişkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (133-135).

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler TNF- α , VEGF, CTRP9 ve NO seviyelerinin Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı olanlarda anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar her iki hasta grubunda otoimmün tiroidite bağlı oluşan sistemik kronik inflamasyon varlığının endotelial disfonksiyon gelişimine katkıda bulunabileceği fikrini vermektedir. Ayrıca daha önce belirttiğimiz endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz gelişiminde geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak NO, TNF- α , VEGF ve CTRP9'un otoimmün tiroidit hastalarında takip ve prognoz değerlendirmesi açısından kullanılabilecek parametreler olduğunu düşünmekteyiz.

Elde ettiğimiz tüm sonuçlara rağmen hastalarda endotel bağımlı vazodilatatör yanıt testi uygulamamış olmamız çalışmamızı sınırlayan konulardan biri olup endotel disfonksiyonunu daha net değerlendirmemizde katkısı olabilirdi. Ancak literatürde adropin ve CTRP9 düzeylerinin OİTH ile ilişkisin değerlendiren yayın olmaması, hs-CRP düzeylerinin kardiovasküler hastalıklar açısından ağırlıklı olarak değerlendirilmesi ve otoimmün hastalıklar ile ilişkisini gösteren yetersiz sayıda araştırma olması nedeniyle elde ettiğimiz verilerin literatüre yeni ve yararlı bilgiler sağlayacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Otoimmün hastalıklar gelişmiş toplumların büyük problemi olup Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığından oluşan OİTH, toplumda en sık görülen otoimmün hastalıklardır. OİTH'lerde görülen oksidatif stress artışı, lipid profilinin olumsuz şekilde etkilenmesi, hiperkoagülabilité, proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ve immünite sonucu endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz gelişmekte, mortalite ve morbiditeyi artıran kardiovasküler ve serebrovasküler olay riski artmaktadır.

Metabolik parametreleri ve yaş, cinsiyet, BMİ değerleri benzer olan ötiroid otoimmün tiroidit hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde adropin düzeyleri Graves hastalarında anlamlı yüksek, Hashimoto tiroiditi hastalarında ise anlamlı olmamakla birlikte yüksekti. Adropin otoimmüniteye sekonder artmakta olup otoimmün hastalıkların değerlendirilmesinde bağımsız bir faktör olarak kullanılabilir. Adropin ve immün sistem ilişkisini değerlendirecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

TNF- α düzeyleri otoimmün tiroidit hastalarında anlamlı olarak yüksek bulundu. TNF- α , OİTH etyopatogenezinde predispozan faktör olarak rol oynamakta olup hastalık tanısı ve prognoz değerlendirmesinde kullanılabilecek yararlı bir belirteçtir.

CTRP9 düzeyleri Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı olan gruplarda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. CTRP9 düzeyleri metabolik parametrelerden bağımsız olarak otoimmünite sonucu artış gösterebilir. CTRP9 ve otoimmün hastalıklar ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamakta olup bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı olanlarda VEGF düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı yüksekti. Angiogenez, lenfangiogenez ve birçok inflamatuvar hastalıkta önemli rol oynayan VEGF, OİTH'lerde görülen inflamasyon ile önemli ölçüde ilişkilidir.

Lipid profilleri ve açlık kan şeker değerleri normal olan otoimmün tiroiditli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna oranla NO seviyeleri anlamlı olarak yüksekti. OİTH'lerde görülen kronik inflamasyon sonucu NO seviyelerinde artış ve biyoyararlanımında bozulma meydana gelmektedir. Bununla birlikte endotel disfonksiyonunda önemli role sahip NO'nun, diyabet ve dislipidemi gibi risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiovasküler hastalık gelişiminde kullanılabilecek bir parametre olarak gözükmektedir.

Graves hastalığı olanlarda kontrol grubuna oranla hs-CRP düzeyleri anlamlı yüksek, Hashimoto tiroiditi olan hastalarda ise anlamlı olmamakla birlikte yüksekti. hs-CRP otoimmün tiroidit hastalarında metabolik parametrelerden bağımsız olarak sistemik inflamasyon sonucu artış gösterebilir. OİTH ile hs-CRP arasındaki ilişkiyi ve mekanizmayı aydınlatabilecek geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ateroskleroz ve endotelial disfonksiyon patogeneğinde immün sistem önemli rol oynamaktadır. Elde ettiğimiz veriler TNF- α , VEGF, CTRP9 ve NO seviyelerinin Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı olanlarda anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar her iki hasta grubunda otoimmün tiroidite bağlı oluşan sistemik kronik inflamasyon varlığının endotelial disfonksiyon gelişimine katkısı olduğunu göstermektedir. Endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz gelişiminde geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak NO, TNF- α , VEGF ve CTRP9'un otoimmün tiroidit hastalarında takip ve prognoz değerlendirmesi açısından kullanılabilecek parametreler olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Merrill, S.J. and Y. Mu, Thyroid autoimmunity as a window to autoimmunity: An explanation for sex differences in the prevalence of thyroid autoimmunity. *J Theor Biol.* 2015.
2. McGrogan, A., et al., The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 69(5): 687-96.
3. Dong, Y.H. and D.G. Fu, Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18(23): 3611-18.
4. Burek, C.L. and M.V. Talor, Environmental triggers of autoimmune thyroiditis. *J Autoimmun.* 2009; 33(3-4): 183-9.
5. Endemann, D.H. and E.L. Schiffrin, Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(8): 1983-92.
6. Cinar, N. and A. Gurlek, Association between novel adipocytokines adiponectin, vaspin, visfatin, and thyroid: An experimental and clinical update. *Endocr Connect.* 2013; 2(4): R30-8.
7. Craps, J., et al., Involvement of nitric oxide in iodine deficiency-induced microvascular remodeling in the thyroid gland: role of nitric oxide synthase 3 and ryanodine receptors. *Endocrinology.* 2015; 156(2): 707-20.
8. Sato, K., Vascular endothelial growth factors and thyroid disorders. *Endocr J.* 2001; 48(6): 635-46.
9. Hartge, M.M., U. Kintscher, and T. Unger, Endothelial dysfunction and its role in diabetic vascular disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006; 35(3): 551-60, viii-ix.

10. Aydin, S., Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014; 56: 94-110.
11. Wong, G.W., et al., Identification and characterization of CTRP9, a novel secreted glycoprotein, from adipose tissue that reduces serum glucose in mice and forms heterotrimers with adiponectin. *FASEB J*. 2009; 23(1): 241-58.
12. Zheng, Q., et al., C1q/TNF-related proteins, a family of novel adipokines, induce vascular relaxation through the adiponectin receptor-1/AMPK/eNOS/nitric oxide signaling pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31(11): 2616-23.
13. Lecouter, J., R. Lin, and N. Ferrara, EG-VEGF: a novel mediator of endocrine-specific angiogenesis, endothelial phenotype, and function. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1014: 50-7.
14. Vallance, P. and N. Chan, Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart*. 2001; 85(3): 342-50.
15. Wajant, H., K. Pfizenmaier, and P. Scheurich, Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ*. 2003; 10(1): 45-65.
16. Waterston, A. and M. Bower, TNF and cancer: good or bad? *Cancer Therapy*. 2004; Vol 2: 131-48.
17. Arıncı, K., Elhan, A., Tiroid Anatomisi, in *Anatomi*, Ankara, Güneş Kitabevi. 2001; 349-51.
18. Cooper, D.S., F.S. Greenspan, and P.W. Ladenson, The Thyroid Gland. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. Gardner DG, Shoback D. 8nd ed, Chapter 8, Lange Med. book, Mc Graw Hill, New York. 2007; 209-80.
19. Dilman, W., The Thyroid; Chronic lymphocytic thyroiditis (Hashimoto Thyroiditis), *Cecil Textbook of Medicine* 21st edition. 1999; 1245.
20. Cooper, D.S., F.S. Greenspan, and P.W. Ladenson, Tiroid bezi. İn : Gardner, D.G., Shoback, D. *Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji*. 8. Baskı. Güneş Tıp Kitapevleri. 2009; 209-80.

21. İliçin, G., et al., İç Hastalıkları Cilt 2 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitapevi. 2012; 2217- 9.
22. Sturm, N. The Thyroid Hormone System. Chemistry Resource Page.; Available from: http://chemistry.gravitywaves.com/CHE452/19_Thyroid15.htm(23.11.2014).
23. Roitt, I.M., et al., Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). Lancet. 1956; 271(6947): 820-1.
24. Adams, D.D., The presence of an abnormal thyroid-stimulating hormone in the serum of some thyrotoxic patients. J Clin Endocrinol Metab. 1958; 18(7): 699-712.
25. Effraimidis, G. and W.M. Wiersinga, Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. Eur J Endocrinol. 2014; 170(6): R241-52.
26. Mariotti, S., et al., Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 71(3): 661-9.
27. Michalek, K., et al., TSH receptor autoantibodies. Autoimmun Rev. 2009; 9(2): 113-6.
28. Ericsson, U.B., S.B. Christensen, and J.I. Thorell, A high prevalence of thyroglobulin autoantibodies in adults with and without thyroid disease as measured with a sensitive solid-phase immunosorbent radioassay. Clin Immunol Immunopathol. 1985; 37(2): 154-62.
29. Hadj Kacem, H., et al., PDS is a new susceptibility gene to autoimmune thyroid diseases: association and linkage study. J Clin Endocrinol Metab. 2003, 88(5): 2274-80.
30. Yoshida, A., et al., Pendrin is a novel autoantigen recognized by patients with autoimmune thyroid diseases. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(2): 442-8.
31. Hiromatsu, Y., H. Satoh, and N. Amino, Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. Hormones (Athens). 2013; 12(1): 12-8.

32. Jankovic, B., K.T. Le, and J.M. Hershman, Clinical Review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(2): 474-82.
33. Brix, T.H., K.O. Kyvik, and L. Hegedus, A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(2): 536-9.
34. Villanueva, R., et al., Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2003; 13(8): 761-4.
35. Volpe, R., The pathophysiology of autoimmune thyroid disease. *Endocr Regul.* 1991; 25(4): 187-92.
36. Volpe, R., Immunoregulation in autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 1994; 4(3): 373-7.
37. Katz, S.M. and A.L. Vickery, Jr., The fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol.* 1974; 5(2): 161-70.
38. Giordano, C., et al., Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science.* 1997; 275(5302): 960-3.
39. Zaletel, K. and S. Gaberscek, Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Curr Genomics.* 2011; 12(8): 576-88.
40. Tamaki, H., et al., Low prevalence of thyrotropin receptor antibody in primary hypothyroidism in Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71(5): 1382-6.
41. Hennessey, J.V., Clinical review: Riedel's thyroiditis: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(10): 3031-41.
42. Kakudo, K., et al., IgG4-related disease of the thyroid glands. *Endocr J.* 2012; 59(4): 273-81.
43. Singer, P.A., Thyroiditis. Acute, subacute, and chronic. *Med Clin North Am.* 1991; 75(1): 61-77.

44. Huber, G., et al., Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(7): 3221-6.
45. Vanderpump, M.P., et al., The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995; 43(1): 55-68.
46. Cheng, V., J. Brainard, and C. Nasr, Co-occurrence of papillary thyroid carcinoma and primary lymphoma of the thyroid in a patient with long-standing Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2012; 22(6): 647-50.
47. Makhdooni, R., et al., Coexistent Papillary Carcinoma of Thyroid and Hashimoto's Thyroiditis - Diagnosis on Fine Needle Aspiration Cytology. *Int J Endocrinol Metab.* 2013; 11(3): 191-4.
48. Yeshvanth, S.K., et al., Primary thyroid lymphoma arising from Hashimoto's thyroiditis diagnosed by fine needle aspiration cytology. *J Cancer Res Ther.* 2012; 8(1): 159-61.
49. Chistiakov, D.A., Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis.* 2005; 2(1): 1.
50. Bahn, R.S., Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2010; 362(8): 726-38.
51. Tomer, Y. and A. Huber, The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun.* 2009; 32(3-4): 231-9.
52. McLeod, D.S. and D.S. Cooper, The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine.* 2012; 42(2): 252-65.
53. Menconi, F., C. Marcocci, and M. Marino, Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(4-5): 398-402.
54. Bartalena, L., A. Pinchera, and C. Marcocci, Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev.* 2000; 21(2): 168-99.

55. Bahn Chair, R.S., et al., Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011; 21(6): 593-646.
56. Barbesino, G. and Y. Tomer, Clinical review: Clinical utility of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(6): 2247-55.
57. Zophel, K., D. Roggenbuck, and M. Schott, Clinical review about TRAb assay's history. *Autoimmun Rev*. 2010; 9(10): 695-700.
58. Kumar, K.G., et al., Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab*. 2008; 8(6): 468-81.
59. Aydin, S., T. Kuloglu, and S. Aydin, Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides*. 2013; 47: 66-70.
60. Butler, A.A., et al., Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(10): 3783-91.
61. Celik, E., et al., Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med*. 2013; 41(4): 375-80.
62. Aydin, S., et al., Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2013; 380(1-2): 73-81.
63. Kuloglu, T. and S. Aydin, Immunohistochemical expressions of adropin and inducible nitric oxide synthase in renal tissues of rats with streptozotocin-induced experimental diabetes. *Biotech Histochem*. 2014; 89(2): 104-10.
64. Aydin, S., Presence of adropin, nesfatin-1, apelin-12, ghrelins and salusins peptides in the milk, cheese whey and plasma of dairy cows. *Peptides*. 2013; 43: 83-7.
65. Lovren, F., et al., Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation*. 2010; 122(11 Suppl): S185-92.

66. Ganesh Kumar, K., et al., Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20(7): 1394-402.
67. Wong, G.W., et al., A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(28): 10302-7.
68. Peterson, J.M., et al., CTRP9 transgenic mice are protected from diet-induced obesity and metabolic dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013; 305(5): R522-33.
69. Uemura, Y., et al., Adipose-derived factor CTRP9 attenuates vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation. *FASEB J*. 2013; 27(1): 25-33.
70. Kambara, T., et al., CTRP9 protein protects against myocardial injury following ischemia-reperfusion through AMP-activated protein kinase (AMPK)-dependent mechanism. *J Biol Chem*. 2012; 287(23): 18965-73.
71. Su, H., et al., Inhibition of CTRP9, a novel and cardiac-abundantly expressed cell survival molecule, by TNFalpha-initiated oxidative signaling contributes to exacerbated cardiac injury in diabetic mice. *Basic Res Cardiol*. 2013; 108(1): 315.
72. Sun, Y., et al., C1q/tumor necrosis factor-related protein-9, a novel adipocyte-derived cytokine, attenuates adverse remodeling in the ischemic mouse heart via protein kinase A activation. *Circulation*. 2013; 128(11 Suppl 1): S113-20.
73. Ferrara, N. and T. Davis-Smyth, The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*. 1997; 18(1): 4-25.
74. Takahashi, H., et al., A novel snake venom vascular endothelial growth factor (VEGF) predominantly induces vascular permeability through preferential signaling via VEGF receptor-1. *J Biol Chem*. 2004; 279(44): 46304-14.
75. Bikfalvi, A., Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochem Pharmacol*. 2004; 68(6): 1017-21.

76. Ferrara, N., The role of VEGF in the regulation of physiological and pathological angiogenesis. *EXS*. 2005; 94: 209-31.
77. Yazır, Y., Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF): Reseptörleri ve Fonksiyonları. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2007; 29: 128-136.
78. Ferrara, N., H.P. Gerber, and J. LeCouter, The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003; 9(6): 669-76.
79. Kimura, H., et al., Identification of hypoxia-inducible factor 1 ancillary sequence and its function in vascular endothelial growth factor gene induction by hypoxia and nitric oxide. *J Biol Chem*. 2001; 276(3): 2292-8.
80. Papetti, M. and I.M. Herman, Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002; 282(5): C947-70.
81. Breen, E.C., VEGF in biological control. *J Cell Biochem*. 2007; 102(6): 1358-67.
82. Clauss, M., Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family. *Semin Thromb Hemost*. 2000; 26(5): 561-9.
83. Yla-Herttuala, S., et al., Vascular endothelial growth factors: biology and current status of clinical applications in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49(10): 1015-26.
84. Shibuya, M., Role of VEGF-flt receptor system in normal and tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res*. 1995; 67: 281-316.
85. Veikkola, T. and K. Alitalo, VEGFs, receptors and angiogenesis. *Semin Cancer Biol*. 1999; 9(3): 211-20.
86. Viglietto, G., et al., Upregulation of the angiogenic factors PlGF, VEGF and their receptors (Flt-1, Flk-1/KDR) by TSH in cultured thyrocytes and in the thyroid gland of thiouracil-fed rats suggest a TSH-dependent paracrine mechanism for goiter hypervascularization. *Oncogene*. 1997; 15(22): 2687-98.

87. Furchgott, R.F. and J.V. Zawadzki, The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; 288(5789): 373-6.
88. Palmer, R.M., A.G. Ferrige, and S. Moncada, Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987; 327(6122): 524-6.
89. Nathan, C. and Q.W. Xie, Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *J Biol Chem*. 1994; 269(19): 13725-8.
90. Sessa, W.C., The nitric oxide synthase family of proteins. *J Vasc Res*. 1994; 31(3): 131-43.
91. Moncada, S., Nitric oxide in the vasculature: physiology and pathophysiology. *Ann N Y Acad Sci*. 1997; 811: 60-7; discussion 67-9.
92. de Graaf, J.C., et al., Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. *Circulation*. 1992; 85(6): 2284-90.
93. Gauthier, T.W., et al., Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15(10): 1652-9.
94. Colin, I.M., et al., Expression of nitric oxide synthase III in human thyroid follicular cells: evidence for increased expression in hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 1997; 136(6): 649-55.
95. Matthews, N. and J.F. Watkins, Tumour-necrosis factor from the rabbit. I. Mode of action, specificity and physicochemical properties. *Br J Cancer*. 1978; 38(2): 302-9.
96. Chen, G. and D.V. Goeddel, TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science*. 2002; 296(5573): 1634-5.
97. Stark, M., et al., Tumor necrosis factor. *Lancet*. 1995; 345(8950): 648-9.
98. Akoglu, S., et al., [Tuberculous pleurisy after tumour necrosis factor-alpha antagonist usage: case report]. *Tuberk Toraks*. 2008; 56(4): 448-52.

99. Nielsen, C.H., et al., Production of interleukin (IL)-5 and IL-10 accompanies T helper cell type 1 (Th1) cytokine responses to a major thyroid self-antigen, thyroglobulin, in health and autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol.* 2007; 147(2): 287-95.
100. Ajjan, R.A., P.F. Watson, and A.P. Weetman, Cytokines and thyroid function. *Adv Neuroimmunol.* 1996; 6(4): 359-86.
101. Buscema, M., et al., Influence of tumor necrosis factor-alpha on the modulation by interferon-gamma of HLA class II molecules in human thyroid cells and its effect on interferon-gamma binding. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 69(2): 433-9.
102. Weetman, A.P., Graves' disease. *N Engl J Med.* 2000; 343(17): 1236-48.
103. Celik, I., S. Akalin, and T. Erbas, Serum levels of interleukin 6 and tumor necrosis factor-alpha in hyperthyroid patients before and after propylthiouracil treatment. *Eur J Endocrinol.* 1995; 132(6): 668-72.
104. Chopra, I.J., S. Sakane, and G.N. Teco, A study of the serum concentration of tumor necrosis factor-alpha in thyroidal and nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72(5): 1113-6.
105. Bartalena, L., et al., Role of cytokines in the pathogenesis of the euthyroid sick syndrome. *Eur J Endocrinol.* 1998; 138(6): 603-14.
106. Kushner, I., et al., Do post-transcriptional mechanisms participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL-1? *Ann N Y Acad Sci.* 1995; 762: 102-7.
107. Pepys, M.B. and G.M. Hirschfield, C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003; 111(12): 1805-12.
108. Rifai, N., R.P. Tracy, and P.M. Ridker, Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem.* 1999; 45(12): 2136-41.
109. Kraus, V.B., et al., Interpretation of serum C-reactive protein (CRP) levels for cardiovascular disease risk is complicated by race, pulmonary disease, body mass index, gender, and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007; 15(8): 966-71.

110. Pasceri, V., J.T. Willerson, and E.T. Yeh, Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000; 102(18): 2165-8.
111. Zwaka, T.P., V. Hombach, and J. Torzewski, C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001; 103(9): 1194-7.
112. Kuller, L.H., et al., Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*. 1996; 144(6): 537-47.
113. Ridker, P.M., et al., Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997; 336(14): 973-9.
114. Ridker, P.M., et al., Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002; 347(20): 1557-65.
115. Roberts, W.L., et al., Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem*. 2001; 47(3): 418-25.
116. Freeman, D.J., et al., C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*. 2002; 51(5): 1596-600.
117. Kones, R., Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease--a perspective. *Drug Des Devel Ther*. 2010; 4: 383-413.
118. Sattar, N., et al., Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003; 108(4): 414-9.
119. Christ-Crain, M., et al., Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2003; 166(2): 379-86.

120. Czarnywojtek, A., et al., The role of serum C-reactive protein measured by high-sensitive method in thyroid disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014; 62(6): 501-9.
121. Kvetny, J., et al., Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61(2): 232-8.
122. Kharbanda, R.K. and J.E. Deanfield, Functions of the healthy endothelium. *Coron Artery Di*. 2001; 12(6): 485-91.
123. Bombeli, T., M. Mueller, and A. Haeberli, Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost*. 1997; 77(3): 408-23.
124. Herrmann, J. and A. Lerman, The endothelium: dysfunction and beyond. *J Nucl Cardiol*. 2001; 8(2): 197-206.
125. Li, H. and U. Forstermann, Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol*. 2000; 190(3): 244-54.
126. Marcus, A.J., et al., The endothelial cell ecto-ADPase responsible for inhibition of platelet function is CD39. *J Clin Invest*. 1997; 99(6): 1351-60.
127. Tritto, I. and G. Ambrosio, The multi-faceted behavior of nitric oxide in vascular "inflammation": catchy terminology or true phenomenon? *Cardiovasc Res*. 2004; 63(1): 1-4.
128. Anderson, T.J., et al., Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35(1): 60-6.
129. Taddei, S., et al., Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation*. 1998; 97(22): 2222-9.
130. Zardi, E.M. and A. Afeltra, Endothelial dysfunction and vascular stiffness in systemic lupus erythematosus: Are they early markers of subclinical atherosclerosis? *Autoimmun Rev*. 2010; 9(10): 684-6.

131. Sitia, S., et al., From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev.* 2010; 9(12): 830-4.
132. Poplawska-Kita, A., et al., Endothelial dysfunction in Graves' disease. *Adv Med Sci.* 2013; 58(1): 31-7.
133. Fichtlscherer, S., et al., Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000; 102(9): 1000-6.
134. Hingorani, A.D., et al., Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation.* 2000; 102(9): 994-9.
135. Kharbanda, R.K., et al., Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction: a novel vasculo-protective action of aspirin. *Circulation.* 2002; 105(22): 2600-4.
136. Imaizumi, M., et al., Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(7): 3365-70.
137. Taddei, S., et al., Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(8): 3731-7.
138. Tamer, I., et al., The evaluation of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with subclinical hyperthyroidism. *Endocr J.* 2005; 52(4): 421-5.
139. Wilkinson, I.B., et al., Pulse-wave analysis: clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22(1): 147-52.
140. Kawicka, A., B. Regulska-Ilow, and B. Regulska-Ilow, [Metabolic disorders and nutritional status in autoimmune thyroid diseases]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2015; 69: 80-90.
141. Antonelli, A., et al., Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015; 14(2): 174-80.

142. Mikos, H., et al., The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynol Pol.* 2014; 65(2): 150-5.
143. Palmeiro, C., et al., Subclinical hyperthyroidism and cardiovascular risk: recommendations for treatment. *Cardiol Rev.* 2013; 21(6): 300-8.
144. Napoli, R., et al., Impaired endothelial- and nonendothelial-mediated vasodilation in patients with acute or chronic hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72(1): 107-11.
145. Tejavathi, B., et al., Association of lipid peroxidation with endothelial dysfunction in patients with overt hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013; 121(5): 306-9.
146. Xiang, G.D., et al., Impairment of endothelium-dependent arterial dilation in Hashimoto's thyroiditis patients with euthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 64(6): 698-702.
147. Stamatelopoulos, K.S., et al., Arterial stiffness but not intima-media thickness is increased in euthyroid patients with Hashimoto's thyroiditis: The effect of menopausal status. *Thyroid.* 2009; 19(8): 857-62.
148. Celik, A., et al., Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin. *Cardiovasc Ther.* 2013; 31(3): 174-8.
149. Gozal, D., et al., Circulating adropin concentrations in pediatric obstructive sleep apnea: potential relevance to endothelial function. *J Pediatr.* 2013; 163(4): 1122-6.
150. Lian, W., et al., Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients. *Intern Med.* 2011; 50(15): 1523-7.
151. Sayin, O., Y. Tokgoz, and N. Arslan, Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014; 27(5-6): 479-84.
152. Topuz, M., et al., Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med.* 2013; 61(8): 1161-4.

153. Wu, L.F., J.; Chen, L.; Zhao, Z.; Luo, Y.; Lin, C.; Fan, L., Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med.* 2014; 52(5): 751-8.
154. Zhang, C., et al., [Correlation of serum adropin level with coronary artery disease]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014; 94(16): 1255-7.
155. Yildirim, B., O. Celik, and S. Aydin, Adropin: a key component and potential gatekeeper of metabolic disturbances in polycystic ovarian syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014; 41(3): 310-2.
156. Yu, H.Y., et al., Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction. *Regul Pept.* 2014; 190-191: 46-9.
157. Zhao, L.P., et al., Serum Adropin Level in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Heart Lung Circ.* 2015.
158. Aydin, S., et al., Elevated adropin: a candidate diagnostic marker for myocardial infarction in conjunction with troponin-I. *Peptides.* 2014; 58: 91-7.
159. Altincik, A. and O. Sayin, Evaluation of the relationship between serum adropin levels and blood pressure in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015.
160. Boutzios, G. and G. Kaltsas, Immune System Effects on the Endocrine System, in *Endotext*, L.J. De Groot, et al., Editors. 2000; South Dartmouth (MA).
161. Aust, G., et al., Expression of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) mRNA and protein in pathological thyroid tissue and carcinoma cell lines. *Clin Exp Immunol.* 1996; 105(1): 148-154.
162. Kutluturk, F., et al., Association of cytokine gene polymorphisms (IL6, IL10, TNF-alpha, TGF-beta and IFN-gamma) and Graves' disease in Turkish population. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2013; 13(2): 163-7.
163. Poplawska-Kita, A., et al., High Serum IgG4 Concentrations in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015: 706843.

164. Alnaqdy, A. and M. Al-Maskari, Levels of cytokines and thyroid autoantibodies in Omani patients with Graves' disease. *Br J Biomed Sci.* 2007; 64(4): 164-7.
165. Al-Humaidi, M.A., Serum cytokines levels in Graves' disease. *Saudi Med J.* 2000; 21(7): 639-44.
166. Turemen, E.E., et al., Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocr J.* 2011; 58(5): 349-54.
167. Ohashi, K., et al., Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends Endocrinol Metab.* 2014; 25(7): 348-55.
168. Yuan, Y., et al., C1q-TNF-related protein-9, a novel cardioprotective cardiokine, requires proteolytic cleavage to generate a biologically active globular domain isoform. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015; 308(10): E891-8.
169. Li, J., et al., CTRP9 enhances carotid plaque stability by reducing pro-inflammatory cytokines in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 458(4): 890-5.
170. Jung, C.H., et al., Association of serum C1q/TNF-related protein-9 concentration with arterial stiffness in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(12): E2477-84.
171. Hwang, Y.C., et al., Association of serum C1q/TNF-Related Protein-9 (CTRP9) concentration with visceral adiposity and metabolic syndrome in humans. *Int J Obes (Lond).* 2014; 38(9): 1207-12.
172. Beck, H., et al., VEGFR-1 signaling regulates the homing of bone marrow-derived cells in a mouse stroke model. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010; 69(2): 168-75.
173. Kaplan, R.N., et al., VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature.* 2005; 438(7069): 820-7.

174. Murakami, M., et al., Signaling of vascular endothelial growth factor receptor-1 tyrosine kinase promotes rheumatoid arthritis through activation of monocytes/macrophages. *Blood*. 2006; 108(6): 1849-56.
175. Rueda, B., et al., Analysis of vascular endothelial growth factor (VEGF) functional variants in rheumatoid arthritis. *Hum Immunol*. 2005; 66(8): 864-8.
176. Che, N., et al., Investigation on association between five common polymorphisms in vascular endothelial growth factor and prototypes of autoimmune diseases. *Immunobiology*. 2015; 220(6): 722-33.
177. Ye, X., et al., Increased serum VEGF and b-FGF in Graves' ophthalmopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252(10): 1639-44.
178. Malkomes, P., et al., Vascular endothelial growth factor--marker for proliferation in thyroid diseases? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013; 121(1): 6-13.
179. Iitaka, M., et al., Increased serum vascular endothelial growth factor levels and intrathyroidal vascular area in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(11): 3908-12.
180. Nagy, G., et al., Nitric oxide, chronic inflammation and autoimmunity. *Immunol Lett*. 2007; 111(1): 1-5.
181. AlFadhli, S., Influence of endothelial nitric oxide synthase gene intron-4 27bp repeat polymorphism on its expression in autoimmune diseases. *Dis Markers*. 2013; 34(5): 349-56.
182. van't Hof, R.J. and S.H. Ralston, Nitric oxide and bone. *Immunology*. 2001; 103(3): 255-61.
183. Donckier, J.E., et al., Interrelated overexpression of endothelial and inducible nitric oxide synthases, endothelin-1 and angiogenic factors in human papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64(6): 703-10.
184. Grisham, M.B., et al., Measurement of nitrate and nitrite in extracellular fluids: a window to systemic nitric oxide metabolism. *Methods: A companion to methods in enzymology*, 7. 1995; 84-90.

185. Vural, P., et al., The relationship between transforming growth factor-beta1, vascular endothelial growth factor, nitric oxide and Hashimoto's thyroiditis. *Int Immunopharmacol.* 2009; 9(2): 212-5.
186. Taddei, S., et al., Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(12): 5076-82.
187. Baskol, G., et al., Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007; 115(8): 522-6.
188. Chung, H.T., et al., Nitric oxide as a bioregulator of apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 282(5): 1075-9.
189. Ridker, P.M., et al., Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation.* 1998; 98(8): 731-3.
190. Ridker, P.M., et al., Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation.* 1998; 97(5): 425-8.
191. Tuzcu, A., et al., Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J.* 2005; 52(1): 89-94.
192. Ozcan, O., et al., The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; 63(2): 203-6.