

**HİPERTİROİDİ HASTALARINDA İNFLAMASYON İLİŞKİLİ C  
REAKTİF PROTEİN İLE IL-1B VE VİTD DÜZEYLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ZEYNEP YAĞMUR HAZAR**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. MERVE ALPAY**

**DÜZCE, 2024**

**HİPERTİROİDİ HASTALARINDA İNFLAMASYON İLİŞKİLİ C  
REAKTİF PROTEİN İLE IL-1B VE VİTD DÜZEYLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**ZEYNEP YAĞMUR HAZAR**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
DOÇ. DR. MERVE ALPAY**

**DÜZCE, 2024**

**T.C.**  
**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ**  
**LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**HİPERTİROİDİ HASTALARINDA İNFLAMASYON İLİŞKİLİ C**  
**REAKTİF PROTEİN İLE IL-1B VE VİTD DÜZEYLERİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

Zeynep YAĞMUR HAZAR tarafından hazırlanan tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından Düzce Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

**Tez Danışmanı**

Doç. Dr. Merve ALPAY

Düzce Üniversitesi

**Jüri Üyeleri**

Doç. Dr. Merve ALPAY

Düzce Üniversitesi

Doç. Dr. Ceyhan HACIOĞLU

Düzce Üniversitesi

Doç. Dr. Fatih KAR

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Tez Savunma Tarihi: 22/07/2024

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

22 Temmuz 2024

Zeynep YAĞMUR HAZAR

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans öğrenimimin her aşamasında beni yönlendiren, bana fikir ve umut veren, eğitim sürecimdeki zorluklarda bilgi ve tecrübesini benden esirgemeyen çok değerli ve kıymetli hocam Sayın Doç. Dr.Merve ALPAY'a bu tez çalışmamızın hazırlanmasında gösterdiği her türlü destek, anlayış, sabır ve yardımdan dolayı en içten dileklerle teşekkür eder, saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam boyunca değerli katkılarını esirgemeyen, tavsiye ve görüşleri ile bana destek olan kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Ceyhan HACIOĞLU'na teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam boyunca değerli katkılarını esirgemeyen, tavsiye ve görüşleri ile bana destek olan kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Attila ÖNMEZ'e teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmam boyunca değerli katkılarını esirgemeyen, tavsiye ve görüşleri ile bana destek olan kıymetli arkadaşım Yunus AKALIN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Zor, meşakkatli süreçlerden geçerken maddi ve manevi desteğini her an hissettiğim, çalışmam boyunca beni her daim teşvik edip cesaretlendiren, bu süreçte varlığı ile güç bulduğum ve sevgisiyle hayatımın her anını güzel kılan çok sevgili ve değerli eşim Süleyman HAZAR'A ve oğlum Mehmet HAZAR'A tüm kalbim ile sonsuz sevgi ve minnetimi sunuyorum.

**22 Temmuz 2024**

**Zeynep YAĞMUR HAZAR**

## İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
ÇİZELGELER .....	VIII
GRAFİKLER LİSTESİ.....	IX
KISALTMALAR.....	X
SİMGELER .....	XI
ÖZET .....	XII
ABSTRACT .....	XIII
1.GİRİŞ.....	1
2.TİROİD BEZİ.....	4
2.1. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ.....	4
2.2. TİROİD BEZİNİN ETKİ MEKANİZMALARI.....	6
2.3. TİROİD FİZYOPATOLOJİSİ .....	8
2.3.1. Hipotiroidizm .....	8
2.3.2. Hipertiroidizm .....	9
2.4. D-VİTAMİNİ.....	10
2.4.1. Metabolizma .....	10
2.4.2. Etki Mekanizması .....	12
2.5. C-REAKTİF PROTEİN (CRP) .....	14
2.5.1. Fizyolojik Rolü .....	14
2.5.2. Akut Faz Proteini Olarak CRP.....	14
2.6. İNTERLÖKİNLER.....	16
2.6.1. İnterlökin 1 .....	16
3.YÖNTEM.....	18
4.BULGULAR .....	20
4.1. DEMOGRAFİK VERİLERE İLİŞKİN BULGULAR .....	20
4.2. D VİTAMİNİ, CRP VE IL-1B TEST SONUÇLARINA İLİŞKİN BULGULAR .....	21
4.3. HİPERTROİDİ VE KONTROL GRUBUNDA İNFLAMASYONA BAĞLI KORELASYON .....	22
5.SONUÇ VE TARTIŞMA.....	24
6.KAYNAKÇA .....	27
7.EKLER.....	32
7.1. EK.1: DÜZCE ÜNİVERSİTESİ ETİK KURUL İZİNİ.....	32
7.2. EK.2: D VİTAMİNİ ANALİZİNDE KULLANILAN COBAS 8000 VE COBAS E602 OTOANALİZÖR CİHAZLARI.....	47
7.3. EK.3: CRP DÜZEYLERİ ANALİZİNDE KULLANILAN COBAS İNTEGRA 400PLUS CİHAZI .....	48
ÖZGEÇMİŞ.....	48

## ŞEKİLLER LİSTESİ

### Sayfa No

Şekil 2.1. Tiroid bezinde iyotun taşınması, T3, T4 oluşumu ve kana salınması .....	5
Şekil 2.2. MIT ve DIT oluşumu (Ede, 2006).....	6
Şekil 2.3. Tiroid hormonlarının biyokimyasal sentezi (Ede, 2006).....	6
Şekil 2.4. Vücutta D Vitamini Metabolitlerinin Oluşumu.....	12
Şekil 2.5. D3 Vitamininden 1,25-dihidroksikolekalsiferol Oluşumu ve Plazma Kalsiyum Kontrolünde D Vitamininin Rolü .....	14



## ÇİZELGELER

### Sayfa No

Çizelge 4.1. Demografik Verilere İlişkin Bulgular.....	20
Çizelge 4.2. Testlere İlişkin Bulgular .....	21
Çizelge 4.3. Korelasyona İlişkin Bulgular.....	24



## GRAFİKLER LİSTESİ

### Sayfa No

Grafik 4.1. Hipertiroidli Hastalarda Crp Düzeyleri Karşılaştırması.....	21
Grafik 4.2. Hipertiroidli Hastalarda D Vitamini Düzeyleri Karşılaştırması.....	22
Grafik 4.3. Hipertiroidli Hastalarda IL1 $\beta$ Düzeyleri karşılaştırması .....	22
Grafik 4.4. Hipertiroid ve İnflamasyon İlişkisi.....	23
Grafik 4.5. IL1B ve D Vitamini Karşılaştırmaları .....	23



## KISALTMALAR

AITD	: Otoimmün Tiroid Hastalığı
cAMP	: Cyclic Adenozin Monofosfat
CRH	: Kortikotropin Salıverici Hormon
CRP	: C-Reaktif Protein
D2	: Ergokalsiferol
D3	: Kolekalsiferol
D4	: Dehidroergokalsiferol
DIT	: Diiidotirozin
GD	: Graves Hastalığı
HT	: Hashimoto Tiroiditi
IFN <sub>γ</sub>	: İnterferon-Gama
IL10	: İnterlökin 10
IL-1 $\beta$	: İnterlökin1 $\beta$
IL6	: İnterlökin 6
MIT	: Monoiodotirozin
PH	: Pulmoner Hipertansiyon
PTH	: Paratiroid Hormonunun
T3	: Triiyodotironin
T4	: Serbest Tiroksin
TgAb	: Tiroglobulin Antikoru
TMNG	: Toksik Multinodüler Guatr
TNF- $\alpha$	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TPOAb	: Anti-Tiroid Peroksidaz Antikoru
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroit Stimulating Hormone

## SİMGELER

%	: Yüzde
Ca <sup>2+</sup>	: Kalsiyum
kDa	: Kilodalton
mg/dl	: Miligram/Desilitre
Mg <sup>2+</sup>	: Magnezyum
n	: Sayı
P	: Fosfat
ss.	: Standart Sapma



## ÖZET

### HİPERTİROİDİ HASTALARINDA İNFLAMASYON İLİŞKİLİ C REAKTİF PROTEİN İLE IL-1B VE VİTD DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Zeynep YAĞMUR HAZAR

Düzce Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Doç. Dr. Merve ALPAY

Temmuz 2024, 48 sayfa

Hipertiroidi, metabolizma hızını kontrol eden tiroid hormonlarının vücutta normalden fazla üretildiği bir sağlık sorunudur. Bu durum, metabolizmanın hızlı çalışmasına yol açar. Kalp atış hızı, vücut ısısı ve sindirim sistemi gibi birçok vücut fonksiyonu hızlanır. Hipertiroidi, kadınlarda daha sık görülür ve tedavi edilmediğinde ciddi hayati tehlike oluşturabilir. Hipertiroidi, tiroit bezinin aşırı miktarda tiroit hormonu üretmesiyle ortaya çıkan bir durumdur. Bu çalışmada hipertroidi hastaları ile kontrol grubunda inflamasyonla ilişkili C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, D vitamini ve IL1 $\beta$  düzeyleri karşılaştırılmıştır. 2022-2023 yıllarında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran hipertroidi hastalarından alınan serum numuneleri kullanılarak veriler toplanmıştır. Analiz sonuçlarına göre hipertroidi hastalarında CRP düzeyleri kontrol grubu hastalarına oranının %42,01, d vitamini düzeyinde ise %78,03 olduğu tespit edilmiştir. İnflamasyonla ilişkili testlerde hipertroidi hastaları ve kontrol grubu test sonuçlarında istatistiksel anlamda herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir ( $p<0,01$ ).

**Anahtar Sözcükler:** Hipertroidi, D Vitamini Düzeyi, CRP

## ABSTRACT

### EVALUATION OF INFLAMMATION-ASSOCIATED C-REACTIVE PROTEIN, IL-1B AND VTD LEVELS IN PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISM

Zeynep YAĞMUR HAZAR

Düzce University  
Graduate School, Department of Medical Biochemistry

Master's Thesis

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Merve ALPAY

July 2024, 48 pages

Hyperthyroidism is a health condition in which thyroid hormones, which control the metabolic rate, are produced more than normal in the body. This leads to a fast metabolism. Many body functions such as heart rate, body temperature and the digestive system are accelerated. Hyperthyroidism is more common in women and can be seriously life-threatening if left untreated. Hyperthyroidism is a condition that occurs when the thyroid gland produces excessive amounts of thyroid hormone. In this study, inflammation-related C-reactive protein (CRP) levels, vitamin D and IL1 $\beta$  levels were compared in hypertroid patients and control group. Data were collected using serum samples obtained from hypertroid patients who applied to Düzce University Faculty of Medicine Internal Medicine outpatient clinic in 2022-2023. According to the results of the analysis, it was determined that the ratio of CRP levels in hypertroid patients to control group patients was 42.01% and 78.03% in vitamin d level. There was no statistical correlation between the test results of hypertroid patients and control group in inflammation-related tests ( $p < 0.01$ ).

**Keywords:** Hyperthyroidism, Vitamin D Level, CRP

# 1.GİRİŞ

Tiroid bezinin aşırı hormon üretimi sonucu ortaya çıkan hipertiroidi, metabolik hızın artmasına ve çeşitli sistemik etkilere neden olmaktadır. Etiyolojik faktörler arasında Graves hastalığı (GD), toksik nodüler guatr ve subakut tiroidit gibi durumlar yer almaktadır. Klinik bulgular arasında; hipermetabolizma ile ilişkili kilo kaybı, sinir sistemi hiperaktivitesi ile ilişkili tremor ve taşikardi, termoregülasyon bozukluklarına bağlı ısı intoleransı ve artmış terleme görülmektedir. Laboratuvar tanısı, suprese serum tirotropin (TSH) düzeyleri ve artmış serbest tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) düzeyleri ile konulmaktadır. Tedavi modaliteleri; semptomatik kontrol sağlamak ve hormon düzeylerini normale döndürmek için antitiroid farmakoterapi, radyoaktif iyot ablasyonu ve tiroid lobektomi gibi seçenekleri içermektedir.

Hipertiroidizm ile D vitamini ve C Reaktif Protein (CRP) arasındaki ilişki, endokrinoloji ve immünoloji alanlarında önemli bir araştırma konusudur. Tiroid hormonlarının düzenleyici etkileri, D vitamini metabolizmasını etkileyebilir ve bu da kalsiyum homeostazı üzerinde dolaylı yollarla etkili olabilir. Öte yandan, hipertiroidizmin sistemik inflamatuvar bir yanıtı tetikleyebileceği ve bu durumun CRP seviyelerinde artışa yol açabileceği bilinmektedir. CRP, akut faz reaktanı olarak, vücutta inflamasyonun varlığını ve şiddetini gösteren bir biyomarkerdir. Mevcut literatürde, hipertiroidi durumunda serum D vitamini düzeylerinin düşük olabileceğine ve CRP düzeylerinin ise artabileceğine dair bulgular yer almaktadır (Taheriniya vd., 2021). Diğer yandan vitamin D'nin tiroid fonksiyonu üzerindeki etkisini değerlendiren ve vitamin D durumu ile tiroid fonksiyonu arasında karşılaştırmalar yapan çalışmalar da mevcuttur (Leko vd., 2023). Taheriniya vd. (2021) yaptıkları çalışmada, D vitamini ve hipotiroidizm, otoimmün tiroid hastalığı (AITD), Hashimoto tiroiditi (HT) ve GD dahil olmak üzere tiroid bozuklukları arasındaki kantitatif ilişkiyi değerlendirmiştir. Sheriba vd. (2017) tarafından yapılan başka bir çalışmada, hipertiroidizm tedavisinde Vitamin D3'ün (Kolekalsiferol) etkisi incelenmiştir. Kim (2017) tarafından yapılan başka bir çalışmada yeni tanı almış HT ve GD hastalarının sağlıklı kontrollere göre daha düşük 25-hidroksivitamin D [25 (OH)D] seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir. Mazidi vd. (2018) tarafından yapılan bir

çalışmada ise Vitamin D takviyesinin serum CRP, interlökin 10 (IL-10) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) üzerinde etkisi olmadığını, ancak serum interlökin 6'yı (IL-6) önemli ölçüde artırdığını göstermiştir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde Vitamin D takviyesinin anti-tiroid peroksidaz antikoruna (TPOAb) ve tiroglobulin antikoruna (TgAb) seviyelerinde önemli bir azalmaya neden olduğu saptanmıştır.

Hipertiroidizmde D vitamini, CRP ve interlökin 1 Beta (IL-1 $\beta$ ) düzeylerinin karşılaştırılması, endokrinoloji ve immünoloji alanlarında metabolik mekanizma ilişkilerinin değerlendirildiği önemli bir araştırma alanıdır. D vitamini, immün modülasyon ve kalsiyum homeostazisi gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde rol oynar ve tiroid fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. CRP, inflamasyonun akut faz reaktanı olarak bilinir ve tiroid hastalıklarının inflamatuvar yönünü yansıtır. IL-1 $\beta$  ise proinflamatuvar bir sitokin olup, otoimmün tiroid hastalıklarının patogeneğinde önemli bir rol oynar. Bu biyomarkerların düzeylerinin karşılaştırılması, hipertiroidizmin etiyolojisini ve patofizyolojisini daha iyi anlamak, tedavi yaklaşımlarını optimize etmek ve hastalığın prognozunu tahmin etmek için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, bu parametreler arasındaki ilişkilerin derinlemesine incelenmesi, tiroid hastalıklarının yönetiminde yeni stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Bu çalışmada hipertiroidizimli bireylerde D vitamini, CRP ve IL-1 $\beta$  düzeylerinin karşılaştırmalı analizini gerçekleştirerek, bu biyomarkerların tiroid fonksiyon bozuklukları ile olan ilişkisini ve potansiyel etkileşimlerini ortaya koymak amaçlanmıştır. Araştırma, D vitamini eksikliğinin ve inflamatuvar yanıtın hipertiroidizmin patogeneindeki rolünü daha iyi anlamayı, bu parametrelerin hastalığın şiddeti ve prognozu üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi ve bu bulguların klinik uygulamalara entegrasyonunu sağlayarak tedavi yaklaşımlarını geliştirmeyi hedeflemektedir. Ayrıca, inflamatuvar sitokinler ve akut faz reaktanları ile tiroid hormon düzeyleri arasındaki korelasyonun analizi, otoimmün tiroid hastalıklarının immünopatolojisine dair yeni perspektifler sunabilir. Diğer yandan ülkemizde yapılan çalışmalarda yeterli literatür bulunmadığı tespit edildiğinden, literatüre katkı sağlamak da önemli bir amaç olarak söylenebilir.

Bu çalışmada en önemli sınırlılık, 2022 -2023 yıllarında Düzce üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran ve hipertiroidi tanılı hastalardan elde edilen verilere dayanmasıdır. Bu durum, çalışmanın bulguların daha geniş bir

popülasyona uygulanabilirliğini ve değerlendirilmesini etkilemektedir. Diğer yandan D vitamini, CRP ve IL-1 $\beta$  düzeylerinin ölçümünde kullanılan laboratuvar metodolojilerinin standardizasyon eksikliği de sonuçların doğruluğunu etkileyebilmektedir.



## 2.TİROİD BEZİ

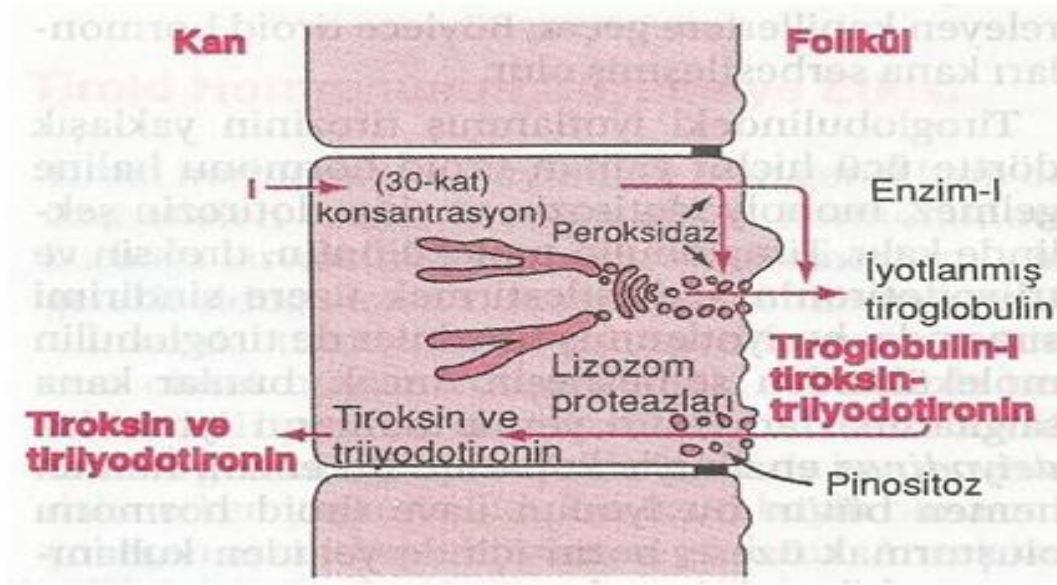
Bu bölümde araştırmanın temelini oluşturan Hipertiroidi, CRP ve D Vitamini kavramlarına ilişkin tanımlayıcı bilgilere yer verilmiştir.

### 2.1. TİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ

Tiroid bezi, boynun ön alt kısmında bulunan, soluk borusuna bitişik iki loba bağlı bir endokrin organdır ve metabolik süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Bu bez, T4 ve T3 hormonlarını üreterek vücuttaki çeşitli metabolik işlevleri düzenler. Tiroid bezinin aktivitesi, hipotalamus tarafından üretilen tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofiz bezinin anteromedial bölgesinden diurnal bir ritimle pulsatil olarak salgılanan tiroid uyarıcı hormon (TSH) tarafından kontrol edilir. TRH hipotalamusta sentezlenir ve aksonlar tarafından median eminensdeki primer pleksuslardan portal ven sistemi yoluyla ön hipofize taşınır. Ön hipofizdeki tirotrop hücreleri aktive ederek TSH oluşumunu ve salınımını tetikler. TRH salınımı, negatif bir geri besleme mekanizması aracılığıyla dolaşımdaki T3 seviyeleri tarafından inhibe edilebilir. T3 ayrıca TSH sentezini de inhibe eder. Böylece, dolaşımdaki TSH seviyeleri TRH'nin uyarılması ve T3'ün inhibisyonu arasındaki denge ile düzenlenir (Ede, 2006).

TSH ön hipofizden salgılanan glikoprotein yapısında bir hormondur. TSH üretimini ve salgılanmasını etkileyen çeşitli faktörler arasında TRH, katekolaminler ve vazopressin TSH salgılanmasını artırırken somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları gibi faktörler inhibe edici rol oynar. TSH, döngüsel adenozin monofosfat (cAMP) yollarını aktive ederek tiroid hücrelerinin sayısında ve boyutunda değişime yol açar, böylece tiroid bezinin salgılama aktivitesini ve iyot alımını ve nihayetinde tiroid hormonlarının kan dolaşımına salınmasını artırır (Barret vd., 2009). Serum T4 ve T3 seviyeleri düştüğünde, pozitif geri besleme mekanizması hipofizden TSH ve hipotalamustan TRH salınımını artırarak tiroid hormonlarının seviyesini yükseltir. Tersine, T4 ve T3 seviyeleri normalden yüksek olduğunda, negatif geri besleme mekanizması ile TSH ve TRH salınımı azalır, bu da tiroid hormonlarının salınımını azaltarak homeostazı sağlar (Bianco ve Kim,2006).

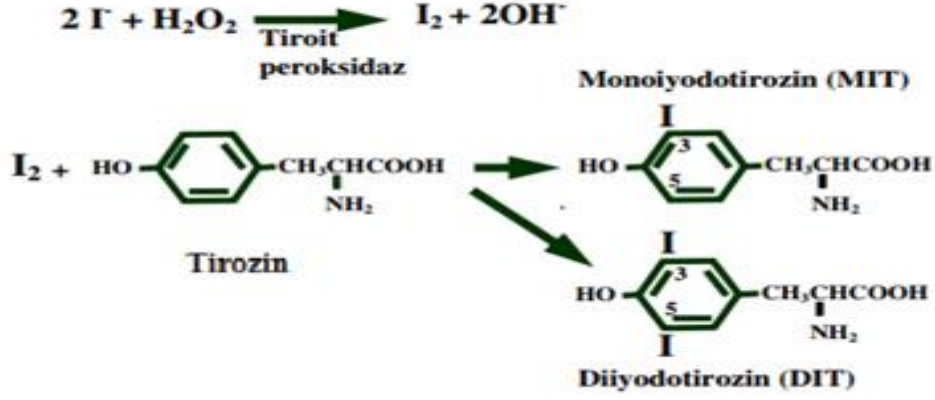
Tiroid hormonlarının biyosentezinin ilk aşaması, iyodun plazmadan tiroid hücrelerinin içine aktif taşınım yoluyla alınmasıdır (Şekil 1). Bu süreçte, tiroid hücre membranında lokalize olan ve “Na/I simporter” olarak adlandırılan bir protein esas rolü oynar (Sayınalp, 2003). İyotun oksidasyonu biyosentezin ikinci aşamasını oluşturur; burada peroksidaz enzimi iyodürü oksitleyerek tiroglobulin molekülü içerisindeki tirozin amino asitleri ile bağlanmasını sağlar. İyot, hücre içinde belirli bir konsantrasyona ulaşıncaya kadar oksitlenmeye devam eder. Elementer iyot, tirozin amino asidinin aromatik halkasına bağlanarak organifikasyon sürecini tamamlar (Jameson ve Weetman, 2004).



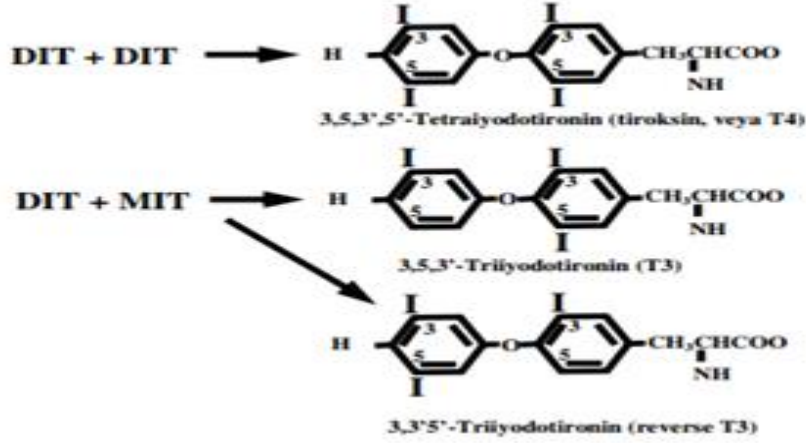
Şekil 2.1. Tiroid bezinde iyotun taşınması, T3, T4 oluşumu ve kana salınması (Guyton ve Hall,2001)

Tiroid hormonu sentezinin ilk adımında, tirozin amino asidine bir iyot atomunun eklenmesi moniodotirozin (MIT) oluşumuna yol açarken, iki iyot atomunun eklenmesi diiodotirozin (DIT) oluşumuna yol açar (Şekil 2). Her iki bileşik de hormonal aktivite göstermez (Sayınalp, 2003). Sentezin bir sonraki aşaması, bir MIT ve bir DIT molekülünün birleşiminin triiyodotironin (T3) oluşumunu tetiklediği ve iki DIT molekülünün birleşiminin tiroksin (T4) sentezini tetiklediği MIT ve DIT'nin birleşimidir (Jameson ve Weetman, 2004) (Şekil 3). Dolaşımdaki T4'ün tamamı ve T3'ün yaklaşık %20'si tiroid bezinde sentezlenirken, T3'ün büyük kısmı 5'-deiyodinaz enzimi aracılığıyla T4'ün deiyodinasyonu ile periferik dokularda, özellikle karaciğer ve böbreklerde üretilir. T3'ün tiroid hormon reseptörlerine afinitesi T4'ünkünden 4 ila 10 kat daha yüksektir ve tiroid hormonlarının biyolojik etkilerinin çoğu T3'ün hücrel aktivitelerinden

kaynaklanmaktadır. Tiroid hormonlarının plazma yarı ömrü T4 için yaklaşık bir hafta, T3 için ise 1 ila 3 gündür (Sayinalp, 2003).



Şekil 2.2. MIT ve DIT oluşumu (Ede, 2006)



Şekil 2.3. Tiroid hormonlarının biyokimyasal sentezi (Ede, 2006)

## 2.2. TİROİD BEZİNİN ETKİ MEKANİZMALARI

Tiroid hormonları, hedef hücelere pasif difüzyon yoluyla veya ATP bağımlı aktif taşıma mekanizmaları aracılığıyla nüfuz eder. Hücre çekirdeğinde bulunan özgül reseptörlere bağlanarak protein sentezini ve mRNA biyosentezini modüle eder, bu da protein üretiminin düzenlenmesine katkıda bulunur. Ayrıca, mitokondriyal oksidasyon süreçlerini hızlandırır ve hücre membranında bulunan enzimlerin aktivitesini düzenler

(Clement et al., 2002). Tiroid hormonları, beyin, retina, uterus, ön hipofiz, akciğer, lenf nodülleri ve testisler hariç olmak üzere çoğu dokuda metabolik hızı ve oksijen tüketimini artırır; böylece bazal metabolizma hızını ayarlar (Barret et al., 2009). Bu hormonlar, sitozoldeki spesifik proteinlere ve mitokondri iç zarındaki reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterir. Oksijen tüketimi, ATP üretimi ve mitokondrilerin sayısı ile işlevselliğini artırır. Tiroid hormonlarının diğer bir kritik rolü, özellikle ergenlik öncesi dönemde büyümeyi teşvik etmektir. Hücre içinde büyüme hormonu reseptörlerinin ekspresyonunu artırarak ve enzim sistemlerini düzenleyerek bu etkiyi gerçekleştirir (Clement et al., 2002). Tiroid hormonları ayrıca  $\beta$ -adrenerjik reseptörlerin sayısını ayarlayarak katekolaminlere karşı duyarlılığı artırır. Adrenalin ve noradrenalin de tiroid hormonları aracılığıyla metabolik etkilerini sergiler (Guyton ve Hall, 2001). Tiroid hormon düzeylerindeki artışlar, diğer endokrin bezlerin sekresyon hızlarında ve dokuların hormonlara olan ihtiyaçlarında değişikliklere yol açar. Örneğin, adrenal korteks hormonları TSH salınımını inhibe ederek tiroid hormon sekresyonunu azaltabilir. Kortikotropin Salıverici Hormon (CRH) ise T4'ün metabolizmasını uyarır (Guyton ve Hall, 2001).

Tiroid hormonları, enerji metabolizması ve vücut ısısının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Triiyodotironin (T3) hormonu mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu ve adenozin trifosfat (ATP) üretimini destekler. Vücut ısısı üretimi hipertiroidizmde artar ve hipotiroidizmde azalır (Silvestri vd., 2005). Ayrıca, tiroid hormonları beta-adrenerjik reseptörlerin ekspresyonunu artırarak katekolaminlerin hücre içi sinyalizasyonunu güçlendirir (Sayinalp, 2003). Tiroid hormonları iskelet sisteminin normal gelişimi ve kemik yoğunluğunun korunması için gereklidir. Hipotiroidizm büyüme geriliğine ve kemik oluşumunda bozukluklara yol açarken; hipertiroidizm kemik yoğunluğunda azalmaya, kemik yaşlanmasında ilerlemeye, büyüme hızında artışa ve osteoporotik kırık riskinde artışa neden olur (Galliford vd., 2005). Hipertiroidizmde artmış kemik iliği aktivitesi eritrositleri tetiklerken, hipotiroidizmde anemi yaygındır. Hipotiroidizmde demir emilimi azalabilir ve menorajiye bağlı olarak mikrositik anemi gelişebilir; ayrıca B12 ve folat malabsorpsiyonu makrositik veya normositik anemiye yol açabilir. Pernisiyöz anemi bu hasta grubunda genel popülasyona göre daha sık görülmektedir (Arık, 2008). Hipertiroidizmde kas kasılmaları ve gevşemeleri hızlanırken, hipotiroidizmde bu süreçler yavaşlar. Tiroid hormonları sinir sisteminin gelişimi ve işlevi için de gereklidir; fetal dönemde tiroid hormonu eksikliği zeka geriliğine neden olabilir.

Yetişkinlerde ise hipertiroidizm hiperaktiviteye, hipotiroidizm ise hareketlerde yavaşlamaya neden olabilir (Saynalp, 2003). Tiroid hormonları ayrıca hepatik glukoneogenezi, glikojenolizi ve intestinal glukoz emilimini artırır (Arık, 2008). Kardiyovasküler sistem üzerinde de önemli düzenleyici etkileri vardır. T3, nükleer reseptör proteinlerine bağlanarak kardiyak genlerin ekspresyonunu düzenler ve vasküler düz kasların gevşemesini teşvik ederek arteriyel direnci ve diyastolik basıncı azaltır. Hipertiroidizmde kardiyak kontraktilite ve output artar, kardiyak hipertrofi oluşur, sistemik vasküler direnç azalır ve supraventriküler taşiaritmi (özellikle atriyal fibrilasyon) prevalansı artar. Hipotiroidizmde ise bu etkilerin tam tersi gözlenmektedir (Fazio vd., 2004). Son çalışmalar, düşük D vitamini seviyelerinin Graves ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid hastalıklarına katkıda bulunduğunu göstermiştir. Dvitamininin antitiroid ilaçlar ve tiroid hormonları ile kombinasyonunun otoimmün yanıtları baskılamada ve otoimmün tiroid hastalıklarında serum tiroid otoantikör düzeylerini azaltmada etkili olduğu bulunmuştur. Serum D vitamini düzeyleri ile otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki araştırmacılar tarafından kabul edilmiştir (Wang vd., 2015).

## **2.3. TİROİD FİZYOPATOLOJİSİ**

### **2.3.1. Hipotiroidizm**

Hipotiroidizm, tiroid bezinden yetersiz miktarda tiroid hormonunun salgılandığı bir durum olarak tanımlanır. Klinik olarak hipotiroidi tanısı konmuş bireylerde tipik olarak yüksek TSH düzeyleri (genellikle 20 mU/L'nin üzerinde) ve düşük serbest T4 (fT4) konsantrasyonları gözlenir. Serbest T3 (fT3) seviyelerinin ölçümü yeterli tanısal güvenilirliğe sahip değildir. Bu durumun prevalansı kadın popülasyonunda yaklaşık yüzde 1,4 ve erkek popülasyonunda yüzde 0,1'dir (Baghchi vd., 1990). Hipotiroidizmin en yaygın etiyolojik faktörlerinden biri Hashimoto tiroiditi adı verilen otoimmün bir patolojidir. Kronik lenfositik tiroidit veya otoimmün tiroidit olarak da bilinen bu durum, özellikle orta yaşlı bireylerde ve kadın hastalarda daha sık olmak üzere her yaş grubunda ortaya çıkabilir (Wang, 2015). Pediatrik popülasyonda, tiroid disgenezisi ve dishormonogenez gibi durumlar; yetişkinlerde ise otoimmün patolojiler, Graves hastalığı veya subtotal tiroidektomi tedavisi sonrası iyatrojenik yıkıcı süreçler, subakut tiroidit, sessiz tiroidit ve doğum sonrası tiroiditin yanı sıra iyot eksikliği, lityum veya amiodaron kullanımı gibi çevresel faktörler ve sarkoidoz, amiloidoz ve lenfoma gibi infiltratif hastalıklar hipotiroidizme yol açabilir. Erişkin hastalarda genellikle sinsi başlangıçlı

olduğu için bireyler çeşitli klinik sorunlarla sağlık kuruluşlarına başvurabilirler. Yorgunluk, halsizlik, uyku hali, kilo alma, kabızlık, menometroraji, soğuğa tahammülsüzlük, artroz ve miyalji, ödem, cilt kuruluğu, bilişsel işlevlerde yavaşlama, depresyon ve nadiren psikoz belirti ve bulgular arasındadır. Yaşlı bireylerde kognitif disfonksiyona neden olabileceğinden ayırıcı tanıda depresyon veya demans ile karşılaştırılmalıdır (Baghchi vd.,1990).

Asemptomatik bireylerde, normal tiroid hormon düzeylerine eşlik eden yüksek TSH düzeyleri subklinik hipotiroidizm olarak adlandırılır. TSH düzeyleri hafifçe yükselir (4-10 mU/L aralığında). Antitiroid antikorlarının varlığı, daha yüksek TSH seviyelerinde daha yaygın bir bulgudur. Hashimoto tiroiditinin doğal seyrinde, hipertiroidizm veya I-131 tedavisi için yapılan cerrahi müdahalelerden sonra ve lityum, iyot ve amiodaron, fenilbutazon, sülfonamidler gibi iyot içeren ilaçların kullanımıyla gelişebilir. Kadınlar bu durumdan erkeklere oranla iki kat daha fazla etkilenmektedir (Taşkın, 2010).

### **2.3.2. Hipertiroidizm**

Hipertiroidizm, düşük serum TSH seviyeleri ile karakterize edilen ve dolaşımdaki triiyodotironin (T3), tiroksin (T4) veya her ikisinin konsantrasyonlarının artmasıyla ilişkili bir durumdur. Bu durumun en yaygın etiyolojik faktörleri arasında Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr ve toksik adenom yer almaktadır. Görülme sıklığı kadınlarda erkeklerden on kat daha fazladır. Hipertiroidizmin diğer nedenleri arasında toksik multinodüler guatr, tirotropin salgılayan hipofiz adenomu, subakut ve postpartum tiroidit ve eksojen tiroid hormonu kullanımı yer alır. Klinik belirtiler arasında hiperaktivite, kilo kaybı, aşırı terleme, çarpıntı, sinirlilik, adet düzensizlikleri, kusma, ishal, psikotik bozukluklar, oftalmopati ve miyopati yer alır (Taşkın, 2010).

Subklinik hipertiroidizm, asemptomatik hastalarda normale yakın serbest triiyodotironin (fT3) ve serbest tiroksin (fT4) seviyelerine rağmen TSH konsantrasyonlarının düşmesiyle karakterizedir ve genellikle L-tiroksin tedavisinin ardından veya multinodüler guatr varlığında teşhis edilir. Bu durumun prevalansı %1 ile %12 arasında değişmektedir. Subklinik hipertiroidizmin en yaygın nedenleri arasında terapötik tiroid hormonu kullanımı, otonom tiroidadenomları ve multinodüler guatr yer almaktadır (Taşkın, 2010).

Hipertiroidi belirtileri birçok sistemi ilgilendirdiğinden ve başka hastalıklarda da görülebildiğinden tanı koymak her zaman kolay değildir. Belirtiler;

- İştah artışına rağmen kilo kaybı,
- Kalp atım sayısının artması (genellikle dakikada 100'ün üzerinde), kalbin düzensiz atması(aritmi), çarpıntı,
- Sinirlilik, huzursuzluk
- Terleme, sıcağa karşı dayanıksızlık
- Adet düzeninde değişiklik
- Artmış barsak hareketleri, bazen ishal,
- Çabuk yorulma, kas güçsüzlüğü,
- Ellerde titreme,
- Bakışlarda şaşkınlık korku ifadesi,
- Ciltte incelme, tırnaklarda bozukluk çabuk kırılma

## **2.4. D-VİTAMİNİ**

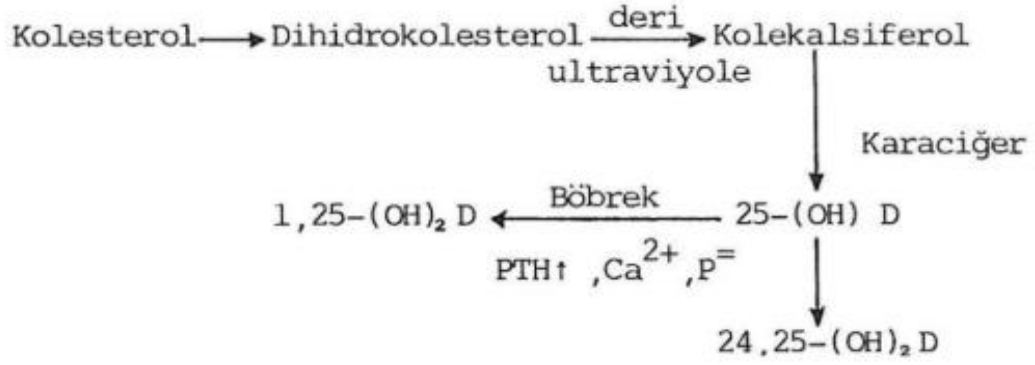
### **2.4.1. Metabolizma**

D vitamini doğada üç farklı formda bulunur: ergokalsiferol (D2), kolekalsiferol (D3) ve dehidroergokalsiferol (D4). Kolekalsiferol esas olarak hayvansal gıdalarda bulunan bir D vitamini formuyken, ergokalsiferol bitkisel kaynaklardan elde edilen bir D vitamini formudur. 7-dehidroergokalsiferol olarak da tanımlanan D4 vitamini formu biyolojik olarak inaktiftir (Özsoylu, 1986; Özsoylu, 1976).

Kolesterol hepatic dönüşüm sürecinde 7-dehidrokolesterole dönüştürülür ve periferik kan dolaşımına geçer. Bu bileşik derinin malpighi tabakasına ulaştığında dalga boyu 290-320 nm olan ultraviyole ışınlarının etkisiyle kolekalsiferole (Vitamin D3) dönüşür (Özsoylu, 1986; Michael, 1982; Drezner ve Harrelson, 1979). Oral ergokalsiferol (Vitamin D2) veya kolekalsiferol safra tuzları ve luminal lipidler yardımıyla ileum ve jejunumda emilir ve lenfatik sistem yoluyla sistemik dolaşıma geçer. Bu vitaminler, molekül ağırlığı yaklaşık 50.000-60.000 olan spesifik bir D vitamini bağlayıcı protein aracılığıyla hepatic sisteme taşınır (Özsoylu, 1986; Özsoylu, 1976; Schachter vd., 1964). Fazla kolekalsiferol sadece karaciğerde değil aynı zamanda yağ ve kas dokularında da depolanır. Hepatic düzeyde, D vitamininin bir kısmı hepatosit mikrozomlarında oksijen, pirimidin nükleotidleri ve magnezyum iyonları ( $Mg^{2+}$ ) varlığında 25-hidroksilaz enziminin katalizörlüğünde 25-hidroksikolekalsiferole (25-HCC) dönüştürülür (Özsoylu, 1986;

Michael, 1982; Drezner ve Harrelson, 1979). Bu metabolit, dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmını oluşturur ve serum konsantrasyonları mevsimsel değişimlere tabidir, özellikle yaz aylarında artar (Rosen ve Chesney, 1983). Karaciğerde sentezlenen 25-HCC'nin bir kısmı glukuronidasyon ve enterohepatik dolaşım yoluyla modifiye edilir (Özsoylu, 1986; De Luca, 1976; Özsoylu, 1976). Sistemik dolaşımdaki 25-HCC, böbreklerin proksimal tübüler hücrelerindeki 25-hidroksikolekalsiferol-1-hidroksilaz enzimi tarafından 1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25-(oh)<sub>2</sub>D) olarak bilinen en aktif D vitamini formuna dönüştürülür (Özsoylu, 1986; De Luca, 1976; Rasmussen, 1974).

Proksimal tübüler hücrelerde, 1,25-dioksi vitamin D (1,25-(oh)<sub>2</sub> D) sentezi paratiroid hormonunun (PTH) modülasyonu altında gerçekleşir. PTH tübüler hücrelerin yüzey reseptörlerine bağlandığında, adenilat siklaz enzimini uyararak hücresel Cyclic Adenozin Monofosfat (cAMP) seviyelerinin yükselmesine neden olur. Artan cAMP seviyeleri spesifik bir protein kinazı tetikler, bu da 1-alfa-hidroksilaz enziminin aktivitesini artırır ve 1,25-(OH)<sub>2</sub> D'nin biyosentezini hızlandırır. Magnezyum iyonları (Mg<sup>2+</sup>) 1-alfa-hidroksilaz enziminin aktivitesini güçlendirir. Kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>) ve fosfat (P) konsantrasyonlarındaki azalma 1,25-(oh)<sub>2</sub>D sentezini destekler; serum fosfat seviyeleri 8 mg/dl'yi aştığında (kronik böbrek yetmezliğinde olduğu gibi), 1,25-(oh)<sub>2</sub>D sentezi inhibe olur ve 24,25-dioksi vitamin D (24,25-(oh)<sub>2</sub>D) üretimi artar. Proksimal tübüler hücrelerde 1-alfa-hidroksilaz aktivitesinin baskılanması durumunda, 25-hidroksivitamin D (25-hidroksikolekalsiferol) 24-hidroksilaz ve 26-hidroksilaz enzimleri tarafından sırasıyla 24,25-(oh)<sub>2</sub>D ve 25,26-(oh)<sub>2</sub>D'ye metabolize edilir. Sentetik türevler arasında 5,6-trans-25-hidroksivitamin D ve 1-alfa-hidroksivitamin D, D vitamininin alternatif metabolitleri olarak tanımlanmaktadır. Bu metabolitlerden 24,25- dioksi vitamin D (24,25-(oh)<sub>2</sub>D) gastrointestinal sistemden kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>) emilimini hafifçe artırma kapasitesine sahiptir ve kalsiyum-fosfat-apatit kristallerinin osteoid matriks içine çökmesine neden olarak kemik dokusunda serum kalsiyum seviyelerini düşürür (Özsoylu, 1986; De Luca, 1976; Rasmussen, 1974) (Şekil 4). Ancak bu bileşiklerin fizyolojik etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır. 1,25-dioksi vitamin D (1,25-(oh)<sub>2</sub>D) kemik dokusunda, plasentada ve böbrek dışındaki granümatöz dokularda sentezlenebilir (Özsoylu, 1986).



Şekil 2.4. Vücutta D Vitamini Metabolitlerinin Oluşumu

#### 2.4.2. Etki Mekanizması

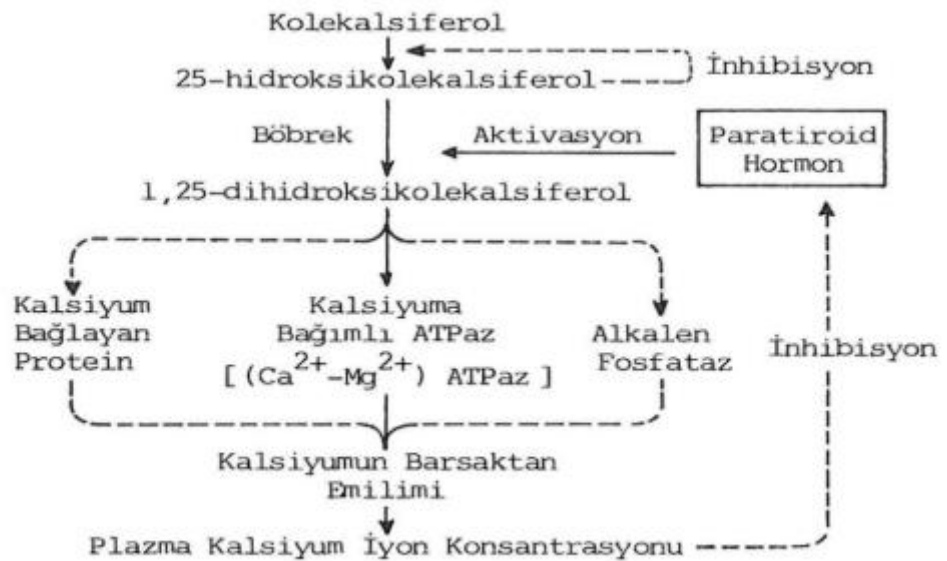
D vitamini genellikle bir vitamin olarak anılsa da, ultraviyole ışınlarının etkisiyle deride 7-dihidroksikolesterolden sentezlendiği, kofaktör olarak işlev görmediği ve spesifik reseptörlere bağlanarak hormon benzeri etkiler gösterdiği için aslında bir hormon özelliği taşımaktadır. Hücresel düzeyde haberci RNA (mRNA) düzeylerinin artışına katkıda bulunduğu da bilimsel çalışmalarda bildirilmiştir (Özsoylu, 1986; Pike, 1985). Bağırsak mukozasının epitel hücrelerinde, osteoblast olarak bilinen kemik hücrelerinde, böbreklerde, paratiroid bezlerinde, pankreas, rahim, deri, hipofiz bezi, beyaz kan hücreleri ve kemik iliği hücrelerinde (makrofajlar, monositler ve megakaryositler) ve meme dokusunun duktal epitel hücrelerinde D vitamini reseptörleri bulunmuştur (Özsoylu, 1986; Pike, 1985).

1,25-dihidroksivitamin D'nin (1,25-(oh)<sub>2</sub>D) ana işlevlerinden biri, özellikle duodenumdan kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>) Emilimini artırarak bağırsaktan kalsiyum alımını teşvik etmektir. Bu süreç, Kalsiyum Bağlayıcı Protein (CaBP) seviyelerini artırarak pasif difüzyon yoluyla ve ayrıca bağırsak mukozal epitelinin fırça sınırında bir kalsiyum pompası olan Ca<sup>2+</sup>ATPaz aktivitesini artırarak aktif taşıma yoluyla gerçekleşir. Aktif Ca<sup>2+</sup> Emilimi için gerekli enerji heksozların oksidatif fosforilasyonu ile sağlanır (Özsoylu, 1986; Krejs vd., 1983; Harrison ve Harrison, 1965). D vitamini ayrıca bağırsaktan magnezyum (Mg<sup>2+</sup>) Emilimini de etkiler (Wallach ve Bellavia, 1972; Kurnik ve Hruska, 1984; Niculescu, 2008). Mg<sup>2+</sup>, D vitamini metabolizmasında ve etkisinde kritik bir rol oynar; karaciğer ve böbreklerde meydana gelen hidroksilasyon süreçlerini etkileyerek D vitamini metabolizmasında önemli bir faktör olarak işlev görür (Rude vd., 1985).

D vitamini bağırsak mukozasında, böbreklerde ve mitokondride kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ), fosfor (P) ve magnezyum ( $Mg^{2+}$ ) taşınmasını etkileyerek bu minerallerin taşınmasını düzenler ve hücre zarlarının geçirgenliğinde değişikliklere neden olur (Nordio vd., 1975; Niculescu, 2008; Egel vd., 1985). Bu mekanizmaların bir sonucu olarak D vitamini aşağıdaki etkilere sahiptir:

- Bağırsaklardan  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  ve P emilimini artırır.
- Böbreklerden  $Ca^{2+}$  ve P atılımını azaltır.
- Kemik rezorpsiyonu yoluyla  $Ca^{2+}$  salınımını teşvik eder; bu etkiye özellikle paratiroid hormonu (PTH) aracılık eder (Niculescu, 2008; Weinstein, 2013) (Şekil 5).

Hücre dışı mineral metabolizmasının düzenlenmesi, organların iç düzenlemesine (otoregülasyon) ve hormonal kontrol mekanizmalarına bağlıdır. Bu süreçteki en önemli hormonlar PTH, kalsitonin (CT) ve 1,25-dihidroksivitamin D'dir (1,25-(OH)<sub>2</sub>D). İlgili iyonlar ise  $Ca^{2+}$ , fosfor (P), pirofosfat, hidrojen iyonu ( $H^+$ ) ve  $Mg^{2+}$ 'dir (Nordio vd., 1975; Kurnik, 1984). Kalsiyum ve inorganik fosfor seviyelerindeki düşüş ve PTH seviyelerindeki artış 1,25- dihidroksivitamin D üretimini tetikler. Ayrıca büyüme, gebelik ve laktasyon sırasında 1-alfahidroksilaz aktivitesindeki artış ile 1,25-dihidroksivitamin D üretimi hızlanır (Özsoylu, 1986; Rosen, 1983).



Şekil 2.5. D3 Vitamininden 1,25-dihidroksikolekalsiferol Oluşumu ve Plazma Kalsiyum Kontrolünde D Vitamininin Rolü

## 2.5. C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

### 2.5.1. Fizyolojik Rolü

CRP, hepatositler tarafından üretilen ve kovalent olmayan bağlarla bir arada tutulan beş homolog alt birimden oluşan, yaklaşık 11.800 dalton moleküler ağırlığa sahip pentamerik bir proteindir (Şengönül, 1997). İnsan CRP'si 206 amino asit kalıntısından oluşan monomerik birimlerden oluşur. İnflamasyon ve enfeksiyon durumlarında IL-6, IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler CRP sentezini artırır (Şengönül, 1997). CRP'nin biyolojik aktivitesini gösterebilmesi için kalsiyum iyonlarının varlığı gereklidir (Macintyre, 1982).

CRP'nin bir ligand olarak işlev gördüğü biyolojik süreçler üç ana kategoriye ayrılabilir: kalsiyum bağımlı ve bağımsız mekanizmalar ve hücrel etkileşimler. Kalsiyum iyonlarının varlığında CRP, C-polisakkarit fosforil kolin ve komplemanın C1q bileşeni ile kalsiyuma bağımlı bir şekilde etkileşime girer. Kalsiyum iyonlarının yokluğunda, fibronektin ve histon proteinleri ile kalsiyumdan bağımsız bağlanma gerçekleştirir. Hücrel düzeyde nötrofiller, monositler, makrofajlar, lenfositler ve Streptococcus pneumoniae gibi patojenlerle etkileşime girer (Şengönül, 1997).

CRP'nin bir diğer fizyolojik işlevi de makrofaj aktivasyonu yoluyla tümör baskılayıcı etkisidir. Bu özelliği ile CRP, kompleman sisteminin aktivasyonunu ve fagositoz yapan hücrelerin fonksiyonlarının modülasyonunu destekler. CRP'nin bu aktivitesinin in vivo etkinliği tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, in vitro koşullarda hasarlı hücreler üzerinde opsonizasyon gerçekleştirdiği gözlenmiştir (Şengönül, 1997).

### 2.5.2. Akut Faz Proteini Olarak CRP

Akut faz reaksiyonu, bakteriyel, viral, fungal ve parazitik enfeksiyonlar; toksinler; enzimatik aktiviteler; kimyasal maddeler; termal hasar ve radyasyon gibi çeşitli faktörlere karşı gelişen genel bir savunma mekanizmasıdır. Bu reaksiyon interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinler tarafından tetiklenir. Optimal bir akut faz yanıtının oluşabilmesi için besinlerin ve hormonların belirli bir düzeyde bulunması gerekir (Şengönül, 1997).

Bu koşullar altında üretilen başlıca akut faz proteinleri arasında  $\alpha$ 1 asit glikoprotein, haptoglobulin, seruloplazmin ve  $\alpha$ 1 antitripsin bulunmaktadır. CRP akut faz proteinleri arasında en hızlı artış gösterenidir ve 48 ila 72 saat içinde zirve yapar.

CRP'nin hepatositlerde inflamatuvar uyarılardan sonraki sekiz saat içinde sentezlendiği görülmüştür (Şengönül, 1997). Miyokard enfarktüsü, fiziksel travma, enfeksiyonlar, cerrahi müdahaleler veya malignite gibi durumlara bağlı olarak CRP seviyeleri normal değerlerin 2000 katına kadar yükselebilir. Bu yükselme, organik patolojilerin saptanmasında ve bakteriyel enfeksiyonların ayırt edilmesinde kritik bir rol oynar.

CRP spesifik olmayan bir enflamasyon belirteci olmasına rağmen, bakteriyel enfeksiyonlarda maksimum seviyelere ulaşması ve kronik inflamatuvar durumların akut ataklarında artması nedeniyle geniş bir klinik uygulama alanına sahiptir. Enflamasyonun ve doku hasarının çözülmesini takiben CRP seviyelerindeki hızlı düşüş, CRP'nin bakteriyel enfeksiyonlarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılmasını önemli kılmaktadır (Clyne ve Olshaker, 1999).

1970'lerden önce CRP seviyelerinin belirlenmesi için kalitatif ve kantitatif yöntemler uygulanmıştır. Zaman içinde lazer nefelometri, oran nefelometri ve türbidimetri gibi teknikler doğru ve hızlı ölçümler için kullanılmaya başlanmıştır. Nefelometrik yöntemler, hasta serumunda anti-CRP antikorları ile reaksiyona giren CRP moleküllerinin konsantrasyonunun ölçülmesine dayanır ve CRP seviyelerini 30 dakika içinde 0,04 mg/L hassasiyetle belirleyebilir (Silverman vd., 1986).

CRP konsantrasyonu sağlıklı bireylerde 1 mg/dl'nin altındadır. Hafif inflamasyon ve viral enfeksiyonlar sırasında CRP düzeyi 1-4 mg/dl arasında artarken, aktif inflamasyon ve bakteriyel enfeksiyonlarda bu değer 4-20 mg/dl'ye kadar yükselir. Yanık ve ağır bakteriyel enfeksiyonlar gibi durumlarda ise CRP düzeyi 20 mg/dl'nin üzerine çıkar (Santolaya vd., 1994). CRP düzeyinin değerlendirilmesinde hastalığın şiddeti kadar bireyin metabolik ve hormonal profili de göz önünde bulundurulmalıdır (Şengönül, 1997).

CRP seviyelerinin ölçümü, özellikle yenidoğan döneminde, nötropenik hastalarda, kemik iliği nakli alıcılarında ve sepsiste bakteriyel enfeksiyonların tespiti için kritik öneme sahiptir. Bu gibi durumlarda klinik bulgular genellikle belirsizdir ve tanıyı destekleyecek

laboratuvar testleri sınırlıdır. CRP'nin yenidoğan sepsisinde erken tanı, prognoz belirleme ve antibiyotik tedavisinin etkinliğini izlemede güvenilir bir gösterge olduğunu destekleyen çalışmalar olduğu gibi, erken tanı için yetersiz olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Lernbecher vd., 1999).

Nötropenik bireylerde CRP seviyeleri enfeksiyon yokken ateşle birlikte yükselebilir; ancak enfeksiyon mevcut olduğunda bu proteinin seviyesi erken aşamalarda belirgin şekilde yükselir. Günlük CRP ölçümü, enfeksiyonun teşhisinde en etkili yöntem olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, CRP'nin kullanımını sınırlayan temel dezavantajı, sadece enfeksiyona özgü olmaması ve enfeksiyon dışı diğer nedenlerle de yükselebmesidir (Whang vd., 1998).

## **2.6. İNTERLÖKİNLER**

Sitokinler, bağışıklık sistemindeki kritik hücresel fonksiyonları ve fizyolojik süreçleri düzenleyen bağışıklık ve bağışıklık dışı hücreler tarafından salgılanan heterojen molekül gruplarıdır. İnterlökinler sitokinlerin bir alt grubudur ve hücre farklılaşması, aktivasyonu, çoğalması, olgunlaşması, göçü ve yapışması gibi olaylarda kritik roller oynarlar. Temel olarak, doğuştan gelen ve edinilmiş bağışıklık sistemleri arasında bir köprü görevi görerek enflamatuvar ve bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptirler.

İnterlökinler özellikle lökositler tarafından üretilen ve hem kaynak hücreler hem de diğer lökosit tipleri üzerinde etkili olan sitokinlerdir. Pulmoner hipertansiyon (PH) patogeneğinde kritik bir mediyatör grubu olarak kabul edilen interlökinler ile ilgili araştırmalar son zamanlarda artmıştır. IL-33 yakın zamanda tanımlanmıştır (Chackerian vd., 2007) ve tanımlanan interlökinlerin sayısı sürekli artmaktadır. İnflamasyonun modülasyonunda ve inflamatuvar yanıtın şiddetinin belirlenmesinde etkili olan interlökinler, düşük konsantrasyonlarda salınmalarına rağmen oldukça aktiftirler.

### **2.6.1. İnterlökin 1**

IL-1, enfeksiyon, travma ve antijenik modifikasyonlar sonucunda sentezlenen 17 kilodalton (kDa) moleküler ağırlığa sahip bir glikoproteindir. IL-1'in öncelikle makrofajlar ve monositler tarafından salgılandığı bilinmekle birlikte, epidermal ve epitelyal hücreler, lenfoid ve vasküler yapılar, fibroblastlar ve osteoblastlar gibi çeşitli hücre tipleri de IL-1 üretebilir. Hücresel hasara neden olan faktörler IL-1 biyosentezini

tetikleyebilir. Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ), interferon-gama (IFN $\gamma$ ), endotoksinler, virüsler, mitojenler ve antijenler IL-1 sentezinde artışa neden olur. IL-1'in oto-regülasyon mekanizması sayesinde, bu sitokin kendi üretimini inhibe edebilir veya uyarabilir. Ayrıca, bazı viral enfeksiyonlar, ultraviyole radyoterapi, kortikosteroidler ve siklooksijenaz metabolitlerinin (örneğin prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) ve prostasiklin (PGI<sub>2</sub>)) IL-1 üretimini engellediği görülmüştür (Dinarello 2000).

İnterlökin-1 (IL-1), bir hormonun dolaşımdaki etkilerini taklit ederek nörolojik, metabolik, hematolojik ve endokrin sistemler üzerinde çeşitli düzenleyici etkilere sahiptir. IL-1'in ana işlevi, kronik enfeksiyon durumlarında aktif rol oynamak ve diğer enflamatuvar uyaranlara karşı doku yanıtını modüle etmektir (Abbas vd., 2000). Bağ dokusu ve kemik katabolizmasında kritik bir sitokin olan IL-1, romatoid artrit, ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus ve koroner arter hastalığı gibi çeşitli kronik patolojilerde de patojeniktir. IL-1'in genel etkileri aşağıdaki şekilde özetlenebilir (Santos-Rosa vd., 1999):

- Serebral prostaglandin biyosentezini artırarak pireksi, somnolans ve anoreksiyeyol açar,
- Akut faz proteinlerinin ve kolajenazların üretimini teşvik eder,
- Adrenal kortekste adrenokortikotropik hormon ve glukokortikoid sentezinietetikler,
- Granülositozu indükler ve hematopoetik sistemde değişikliklere neden olur,
- B hücreleri tarafından antijene özgü antikorların çoğalmasını ve üretimini uyarır,
- Pankreatik beta hücrelerinden insülin salgılanmasını artırarak hipoglisemiyeneden olur,
- Amino asit metabolizmasında değişikliklere neden olabilir (Dinarello 2000).

### 3.YÖNTEM

Bu çalışmada Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu onayı ile 2022-2023 yıllarında Düzce üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran 25 hipertiroidi hastası ve 29 kontrol grubu olmak üzere toplam 54 kişiye ait serum numuneleri toplanarak rutin biyokimya parametreleri C-reaktif protein, Vitamin D ve IL-1B düzeyleri karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen verilerde ilişki olup olmadığını anlamak için korelasyon testi yapılmıştır.

Araştırmaya dahil olan hipertiroidi hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu kanları Merkez Laboratuvara başvurularını takiben rutin kanları alındı. 15 dakika 3000 rpm ile santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Toplanan numunelerden, Vitamin D düzeyleri Cobas 8000 ve Cobas e 602 otoanalizör cihazlarında, CRP düzeyleri immünolojik spektrofotometrik yöntem ile Cobas İntegra 400 Plus cihazında ölçüldü. Parametrelerden IL1 $\beta$  ise ticari olarak satın alınan kit ile spektrofotometrik olarak analiz edildi. Çalışma protokolü, kit içerisinde bulunan sistematiğe göre takip edildi. Buna göre, kit içinde bulunan standart çözelti kullanılarak standart solüsyonlar logaritmik konsantrasyonlarda kuyucuklara konuldu. Ölçmek istenen numuneler sırasıyla kuyucuklara eklenerek, kit reaktifi ile

belirtilen volümlerde muamele edildi. Belirli bir sıcaklıkta belirtilen sürede inkübasyona bırakılan mikropate, kit içeriğinden çıkan yıkama tamponu ile yıkandı, daha sonra HRP-conjuge antibody ve antibody detection reaktifi eklenerek 15 dakika karanlık ortam ve 37° de bekletildi. Protokolde yazan stop solüsyon volümü de eklenerek enzimatik reaksiyon durdurularak ELISA reader cihazında 450 nm absorbansta okutuldu. Elde edilen standart numunelerin sonuçları ile standart eğrisi oluşturuldu. Bu eğri, farklı IL1 $\beta$  konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerlerini içerdiği bilinmekte olup, çalışma grubu numunelerimizin konsantrasyon dönüşümü (nm'den pq/ml'ye) yapıldı. Kitin sağladığı formüller kullanılarak yapılan hesaplama ile veri analizi yorumlanmak üzere istatistik aşamasına hazır hale getirildi.

### **3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışmada elde edilen veriler, SPSS 24 istatistik programına girilmiş ve verilerin analizinde ortanca (minimum-maksimum) ve ortanca  $\pm$  standart sapma (SS) ile ölçüm sonuçlarının birbiri arasında ilişki olup olmadığını ortaya çıkarmak için Pearson Korelasyon testi uygulanmıştır.

## 4.BULGULAR

Çalışmanın bu bölümünde araştırmadan elde edilen bulgular ve bu bulgulara ilişkin yorumlara yer verilmiştir.

### 4.1. DEMOGRAFİK VERİLERE İLİŞKİN BULGULAR

Çalışmanın bu bölümünde araştırmadan elde edilen bulgular ve bu bulgulara ilişkin yorumlara yer verilmiştir.

Çizelge 4.1. Demografik Verilere İlişkin Bulgular

	Yaş (ort.)	Kadın		Erkek	
		n	%	n	%
Hipertroidi Hastaları	49,73	29	70,73	12	29,27
Kontrol Grubu	45,79	25	86,21	4	13,79
TOPLAM	47,76	54	77,14	16	22,86

Tablo 1 incelendiğinde araştırmaya dahil edilen katılımcılardan hipertroidi hastalarının yaş ortalaması 49,73, kontrol grubunda ise yaş ortalaması 45,79 olarak tespit edilmiştir. Tüm katılımcılarda ise yaş ortalaması 47,76 olarak tespit edilmiştir. Hipertroidi hastalarının %70,73' ü kadın, kontrol grubunun ise %86,21'i kadındır. Tüm katılımcılarda ise %77,14'ü kadın, %22,86'sı erkek olarak tespit edilmiştir. Diğer yandan Hipertiroid

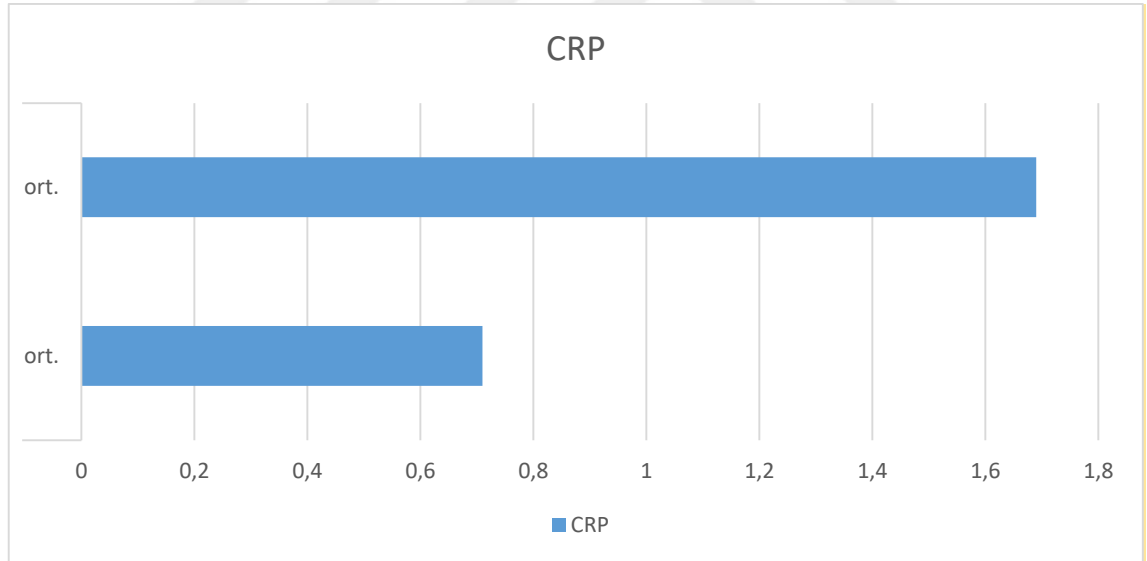
grubu tanımlı hastalar incelendiğinde 41 hastadan spesifik olarak 9 kişi Graves, 14 kişi Toksik Multinodüler Guatr (TMNG) olarak belirlenmiştir.

#### 4.2. D VİTAMİNİ, CRP VE IL-1B TEST SONUÇLARINA İLİŞKİN BULGULAR

Çizelge 4.2. Testlere İlişkin Bulgular

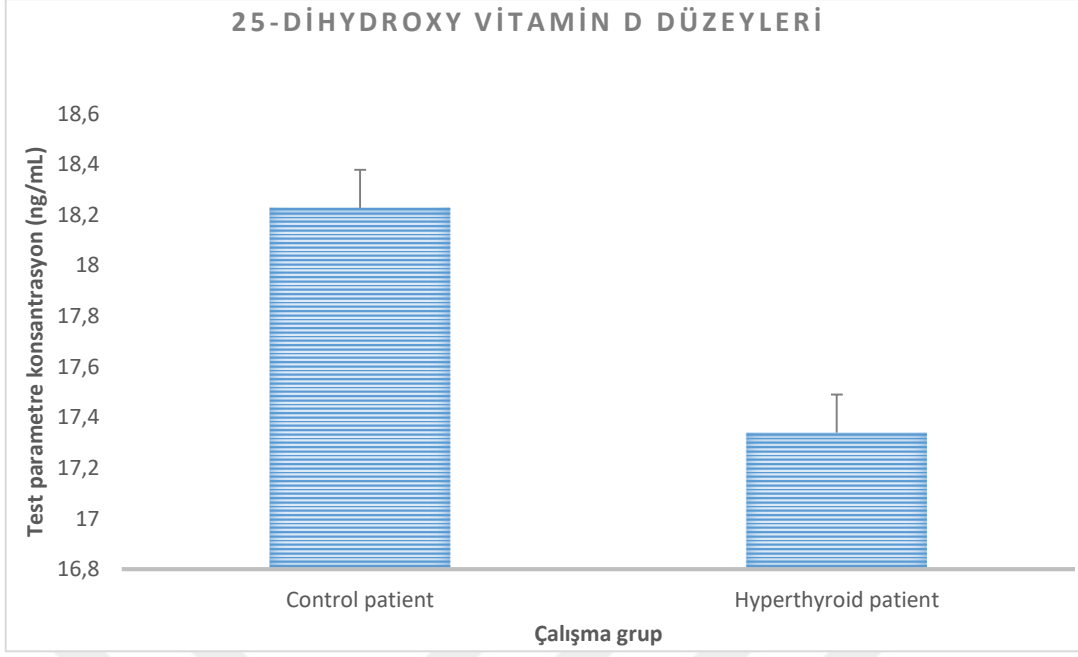
Testler	Hipertroidi Hastaları				Kontrol Grubu			
	n	ort.	min.	max.	n	ort.	min.	max.
CRP	41	0,71	<0,06	4,68	29	1,69	0,07	17,13
D Vitamini	41	13,99	<3,00	38,27	29	17,93	<3,00	40,98
IL1 B(nm)	41	0,16	0,071	0,506	29	0,19	0,07	0,515
IL1B (pg/mL)	41	511,12	509,5	517,6	29	511,74	509,5	517,7

Hipertroidi tanımlı hastalar ve kontrol grubuna ilişkin d vitamini, CRP ve IL1  $\beta$  sonuçları incelendiğinde hipertroidi hastalarında CRP düzeyi ortalaması 0,71 D vitamini düzeyi ortalaması 13,99, IL1  $\beta$  ortalaması 0,16 nm, IL1B ortalaması ise 511,12 pg/mL olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise CRP 1,69, D vitamini 17,93, IL1  $\beta$  ortalaması 0,19 nm, IL1  $\beta$  ortalaması ise 517,7 pg/mL ortalama şeklinde tespit edilmiştir.



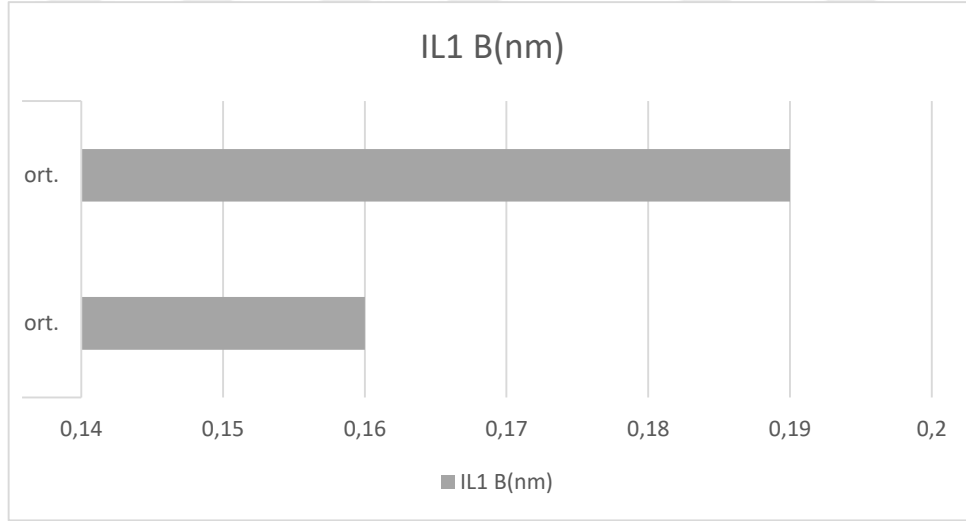
Grafik 4.1. Hipertiroidli Hastalarda Crp Düzeyleri Karşılaştırması

Grafik 1 incelendiğinde kontrol grubunda CRP düzeyi ortalamalarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.



Grafik 4.2. Hipertiroidli Hastalarda D Vitamini Düzeyleri Karşılaştırması

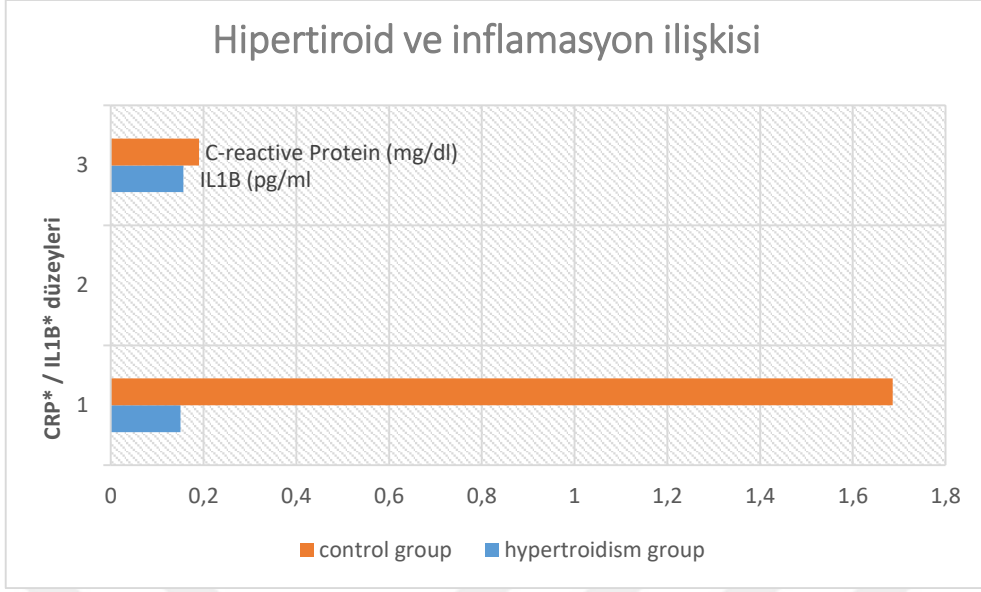
Grafik 2 incelendiğinde kontrol grubunda D vitamini düzeyi ortalamalarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.



Grafik 4.3. Hipertiroidli Hastalarda IL1  $\beta$  Düzeyleri karşılaştırması

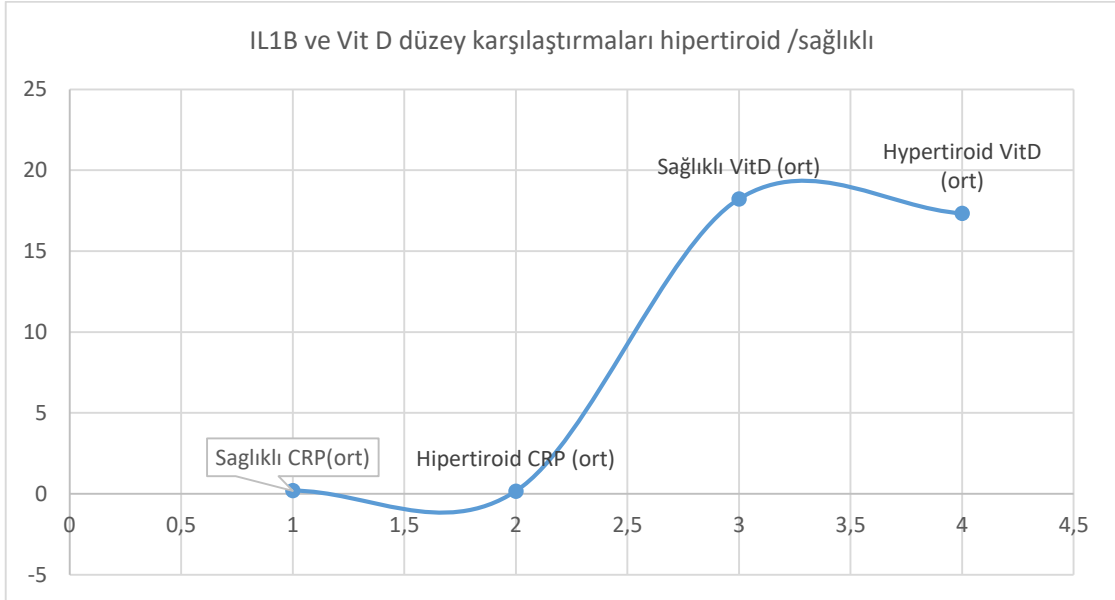
Grafik 3 incelendiğinde kontrol grubunda IL1-B düzeyi ortalamalarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

#### 4.3. HİPERTROİDİ VE KONTROL GRUBUNDA İNFLAMASYONA BAĞLI KORELASYON BULGULARI



Grafik 4.4. Hipertiroid ve İnflamasyon İlişkisi

Hipertiroidi grubu ve kontrol grubunda inflamasyonla ilişkili testler arasında korelasyon bulunup bulunmadığını ölçmek için Pearson korelasyon testi yapılmış olup; Tablo 3' de korelasyon testi sonuçları verilmiştir.



Grafik 4.5: IL1B ve D Vitamini Karşılaştırmaları

Çizelge 4.3. Korelasyona İlişkin Bulgular

	n	ort.	s.s	Hipertroidi- CRP	Hipertroidi- d vit.	Hipertroidi- IL1-B	Kontrol Grubu- CRP	Kontrol Grubu -d vit	Kontrol Grubu -IL1-B
Hipertroidi- CRP	40	0,71	1,1120	<b>1,00</b>	0,437	0,052			
Hipertroidi- d vit.	40	13,99	7,5189	0,437	<b>1,00</b>	0,271			
Hipertroidi- IL1-B	41	0,16	,1076	0,052	0,271	<b>1,00</b>			
Kontrol Grubu- CRP	29	1,69	3,7804				<b>1,00</b>	0,79	0,65
Kontrol Grubu -d vit.	29	17,93	9,0611				0,79	<b>1,00</b>	0,677
Kontrol Grubu - IL1-B	29	0,19	,130070				0,65	0,677	<b>1,00</b>

Tablo 3 incelendiğinde hipertroidi ve kontrol grubunda inflamasyonla ilişkili testler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ( $p<0,05$ ).

## 5.SONUÇ VE TARTIŞMA

Tiroid Bezi ve İşlevi Tiroid bezi, boyunun ön tarafında yer alan bir endokrin organdır. Bu bez, ürettiği hormonlarla vücudun metabolik hızını düzenlemekten sorumludur. T3 ve T4 hormonları, enerji kullanımı, ısı üretimi ve oksijen tüketimi gibi alanlarda önemli bir etkiye sahiptir. Tiroid bezi, metabolizmanın ana düzenleyicilerinden biridir ve hücrelerdeki mitokondri boyutunu artırarak, protein sentezini etkileyerek ve diğer metabolik yolları başlatarak bu işlevi gerçekleştirir. Tiroid hormonları genel metabolik etkiye sahiptir. Perifer hedef dokuda etkisinin azalması hipotiroidizm olarak adlandırılırken, tiroid bezi ya da ekstratiroidal kaynaklı olarak fazla miktarda salgılanması ile karakterize tabloya ise hipertiroidizm denilmektedir. Diğer yandan inflamasyon, vücut savunma sisteminin tahriş edici ajanlara verdiği bir savunma tepkisidir. Bağışıklık sistemi, zararlı uyarıyı tanıyıp yok etme ve iyileşme sürecini başlatma mekanizmasıdır. Tahriş edici ajan bir mikroorganizma olabileceği gibi cam, kıymık gibi yabancı bir nesne de olabilir. Fizyolojik bir cevap olarak inflamasyon olmazsa, yaraların iyileşmesi güçleşir ve enfeksiyonlar ölümcül olabilir. Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün

inflatuar hastalıklar, tiroid bezini etkileyerek hipotiroidiye yol açabilir. Dolayısıyla inflamasyon, tiroid hormon düzeylerini değiştirerek hipotiroidi veya hipertroidiye yol açabilir.

Bu çalışmada hipertroidi hastalarında inflamasyonla ilişkili CRP düzeyleri ile d vitamini ve IL1  $\beta$  düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına bakıldığında hipertroidi hastalarında ve kontrol grubunda katılımcıların yaşlarının birbirine yakın olduğu ve genel ortalamanın 47,76 olduğu tespit edilmiştir. Diğer yandan her iki grupta da kadın katılımcının önemli ölçüde fazla olduğu ve genel ortalamada 77,14'ünün kadın olduğu tespit edilmiştir.

İnflamasyonla ilişkili testler incelendiğinde hipertroidi hastalarında CRP düzeylerinin daha düşük olduğu (0,71) ancak d vitamini düzeylerinin de kontrol grubuna göre düşük olduğu, kontrol grubunda ise CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu (1,69) ancak D vitamini düzeyinin de yüksek olduğu (17,93) tespit edilmiştir. IL1-B düzeylerinin ise hipertroidi hastalarında 0,16, kontrol grubunda ise 0,19 şeklinde normal seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Tuzcu ve ark. (2005) araştırmalarında, subklinik hipotiroidi hastalarında yüksek duyarlılıkta CRP düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla artmış olarak bulunmuştur. Ayrıca, subklinik hipotiroidi olan hastalarda, CRP ve açlık insülin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki tespit etmişlerdir. Subklinik hipotiroidili hastalarda, CRP yüksekliğinin olup, olmadığı konusunda fikirbirliği yoktur (Tuzcu vd., 2005).

Hipertroidi hastalarında inflamasyonla ilişkili testler arasında korelasyona yönelik yapılan Pearson Korelasyon testi sonuçlarına göre ise her iki grupta da CRP düzeyleri ile D vitamini ve IL1-B düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Literatür taraması yapıldığında hipertroidi hastalarında özellikle IL1  $\beta$  düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanılmamış olup; vücutta enfeksiyon, doku hasarı veya neoplazi gibi uyarılar, monosit ve makrofajları harekete geçirerek interlökin (IL)-1, IL-6, IL-22 ve Tip 1 interferon gibi sitokinlerin salınımına neden olur. Bu sitokinlerin salınımı, karaciğerden akut faz cevabı ile ilişkili proteinlerin üretiminde artış veya azalmaya yol açar. İnflamasyon sırasında CRP ve serum amiloid A proteini gibi belirteçler artar, ayrıca demir homeostazisinde görev alan seruloplazmin, haptoglobin, hemopeksin, ferritin ve hepsidin gibi akut faz proteinlerinde artış görülür. Subakut tiroidit durumunda ise IL-6 düzeylerinin arttığı bilinmektedir (Bartalena vd., 1993).

Keskin vd. (2019) tarafından yapılan benzer bir çalışmada subklinik hipertroidi hastalarda vitamin d düzeyi ve metabolik parametreler ile olan ilişkisi incelenmiştir. Çalışma sonuçları incelendiğinde çalışmamızda elde edilen sonuçlara benzer şekilde subklinik hipertroidili hastalarda d vitamini düzeyleri ve metabolik parametreler kontrol grubu verileriyle benzerlik göstermiş, kontrol grubunda ise farklı TSH düzeylerinde metabolik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır (Keskin vd., 2019).

Ma J. vd. tarafından yapılan başka bir çalışmada otoimmün tiroid hastalığı (Graves hastalığı, Hashimoto tiroitidi ve postpartum tiroidit) olan bireylerde kontrol grubu hastalarına göre d vitamini düzeylerini düşük bulunmuş olup; bu yönüyle çalışmamıza benzer sonuçlar içermektedir (Ma J vd., 2015). Diğer yandan Mangaraj S. vd. tarafından yapılan başka bir çalışmada da Graves'li hastaların D vitamini düzeyleri önemli ölçüde düşük bulunmuştur (Mangaraj S. vd., 2019). Aynı şekilde Zhang.H. tarafından yapılan çalışmada da hipertroidi hastalarının D vitamini düzeyleri kontrol grubu hastalarına göre daha düşük tespit edilmiştir (Zhang H., 2015). Yasuda vd. tarafından yapılan başka bir çalışmada da özellikle kadınlarda d vitamini düşüklüğü ile tiroid volümü arasında korelasyon saptanmıştır (Yasuda vd., 2021).

Diğer yandan hipertroidili hastalarda inflamasyonla ilişkili olarak D vitamininin herhangi bir etkisi olmadığına yönelik çalışmalar da yer almaktadır. Mackawy ve ark. tarafından yapılan çalışmada D vitamini eksikliğinin otoimmün tiroid hastalıklarını artırmadığı ve erken evre tiroid hastalıklarıyla ilişkisinin olmadığı belirtilmiştir (Mackawy vd., 2013). Effraimidis ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada tiroid hormonları ve D vitamini düzeyleri arasında korelasyon olmadığı vurgulanmıştır (Effraimidis vd., 2012). Park ve ark tarafından yapılan araştırmada, Graves hastalarında serum 25(OH) Vitamin D düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla belirgin bir azalma bulunmuştur. Ayrıca, 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D3 düzeyleri Graves hastalarında normal gruba göre düşük bulunmuş, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Park ve ark., 2007). Yamashita ve ark, 146 kadın ve 62 erkekte oluşan toplam 208 Graves hastasını içeren çalışmalarında, kadın hastalarda erkek hastalara kıyasla serum 25(OH) Vitamin D düzeylerinin daha düşük olduğunu belirlemiştir. Araştırma sonuçlarına göre, subklinik ve klinik hipotiroidi ile hipertiroidili hastalar arasında yapılan gruplar arası istatistiksel karşılaştırmalarda serum 25(OH) Vitamin D düzeylerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Araştırmamızda diğer araştırmalara benzer şekilde D vitamini seviyeleri düşüşü görülse de ile tiroid hastalıkları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu durumun sebebi ülkemizde D vitamini eksikliğinin ve tiroid hastalıklarının yaygın olması olabilir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6.KAYNAKÇA

Baghchi, N., Brown, T. R., & Parish, R. P. (1990). Thyroid dysfunction in adults over age 55 years: A study in an urban US community. *Archives of Internal Medicine*, 150, 785-787

Barrett, K., Brooks, H., Boitano, S., & Barman, S. (2009). *Ganong's Review of Medical Physiology*. 23. Baskı, New York: Lange.

Bartalena, L., Brogioni, S., Grasso, L., & Martino, E. (1993). Increased serum interleukin-6 concentration in patients with subacute thyroiditis: Relationship with concomitant changes in serum T4-binding globulin concentration. *Journal of Endocrinological Investigation*, 16(3), 213-218.

Bianco, A. C., & Kim, B. W. (2006). Deiodinases: Implications of the local control of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation*, 116, 2571-2579.

Chackerian, A., Oldham, E. R., Murphy, E. E., Schmitz, J., Pflanz, S., & Kastelein, R. A. (2007). IL-1 Receptor Accessory Protein and ST2 Comprise the IL-33 Receptor

Complex. *The Journal of Immunology*, 179(4), 2551-2555.

Clement, K., Viguerie, N., Diehn, M., Alizadeh, A., Barbe, P., Thalamas, C., Storey, J. D., Brown, P. O., Barsh, G. S., & Langin, D. (2002). In vivo regulation of human skeletal muscle gene expression by thyroid hormone. *Genome Research*, 12, 281-291.

Clyne, B., & Olshaker, J. S. (1999). The C-reactive protein. *Journal of Emergency Medicine*, 17(6), 1019-1025.

DeLuca, H. F. (1976). Metabolism of vitamin D: current status. *American Journal of Clinical Nutrition*, 29(11), 1258-1270.

Dinarello, C. A. (2000). Proinflammatory cytokines. *Chest*, 118, 503-508.

Drezner, M., & Harrelson, J. M. (1979). Never knowledge of vitamin D and its metabolites in health and disease. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 139, 206.

Ede, B. (2006). 'Tiroid cerrahisinde tiroid hormonlarının preoperatif değişimleri'. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği.

Effraimidis, G., Badenhop, K., Tijssen, J. G., & Wiersinga, W. M. (2012). Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *European Journal of Endocrinology*, 167(1), 43-48. doi:10.1530/EJE-12-0048

Egel, J., Pfanstiel, J., & Puschett, J. B. (1985). Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on membrane transport and intermediary metabolism. *Mineral and Electrolyte Metabolism*, 11, 62-68.

Fazio, S., Palmieri, A. E., & Lombardi, G. (2004). Effect of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Progress in Hormone Research*, 59, 31-50.

Galliford, T. M., Murphy, E., & Williams, A. J. (2005). Effect of thyroid hormone status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? *Minerva Endocrinol*, 30, 237-246.

Guyton, C. A., & Hall, J. E. (2001). *Textbook of Medical Physiology* (10th ed.). Ankara:

- Harrison, H. E. (1977). Vitamin D and the metabolism of calcium, phosphate and bone. In A. M. Rudolph, H. L. Barnett, & A. H. Einhorn (Eds.), *Pediatrics* (16th ed.). New York: Appleton-Century-Crofts.
- Jameson, J. L., & Weetman, A. P. (2004). *Tiroid bezi hastalıkları*. In E. Braunwald, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, & J. L. Jameson (Eds.), *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri* (15th ed.). İstanbul: Nobel Matbaacılık.
- Keskin, M., Ademoğlu, E., Or Koca, A., & Ertugrul, D. T. (2019). Subklinik Hipertiroidili Hastalarda Vitamin D Düzeyinin ve Metabolik Parametrelerin İncelenmesi. *Ankara Medical Journal*, 19(2), 261-269. <https://doi.org/10.17098/amj.581991>
- Kim, D. (2017). The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(9), 1949.
- Kurnik, B. R., & Hruska, K. A. (1984). Effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol on phosphate transport in vitamin D-deprived rats. *American Journal of Physiology*, 247, F177–F184.
- Ma, J., Wu, D., Li, C., Fan, C., Chao, N., Liu, J., Li, Y., Wang, R., Miao, W., Guan, H., Shan, Z., & Teng, W. (2015). Lower Serum 25-Hydroxyvitamin D Level is Associated With 3 Types of Autoimmune Thyroid Diseases. *Medicine (Baltimore)*, 94(39), e1639. doi: 10.1097/MD.0000000000001639. PMID: 26426654; PMCID: PMC4616844.
- Macintyre, S. S., Schultz, D., & Kushner, I. (1982). BIOSYNTHESIS OF C- REACTIVE PROTEIN. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 389(1), 76–87.
- Mackawy, A. M., Al-Ayed, B. M., & Al-Rashidi, B. M. (2013). Vitamin D deficiency and its association with thyroid disease. *International Journal of Health Sciences (Qassim)*, 7(3), 267-275. doi: 10.12816/0006054. PMID: 24533019; PMCID: PMC3921055.
- Mangaraj, S., Choudhury, A. K., Swain, B. M., Sarangi, P. K., Mohanty, B. K., & Baliarsinha, A. K. (2019). Evaluation of Vitamin D Status and its Impact on Thyroid Related Parameters in New Onset Graves' Disease- A Cross-sectional Observational Study. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 23(1), 35-39. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_183\_18. PMID: 31016150; PMCID: PMC6446662.

- Niculescu, D. (2008). Williams Textbook of Endocrinology. *Acta Endocrinologica*, 4(1), 127.
- Nordio, S., Donath, A., Macagno, F., & Gatti, R. (1971). Chronic Hypomagnesemia with Magnesium-Dependent Hypocalcemia: I. A New Syndrome with Intestinal Magnesium Malabsorption. *Acta Pædiatrica*, 60(4), 441-448.
- Özsoylu, Ş. (1986). D vitamininin hormonal etkisi. *Yeni Tıp Dergisi*, 3(3).
- Özsoylu, Ş. (1976). Vitamin D metabolizması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 20(1).
- Pike, J. W. (1985). Intracellular receptors mediate the biologic action of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Nutrition Reviews*, 43(6), 161-168.
- Pleić, N., Babić Leko, M., Gunjača, I., & Zemunik, T. (2024). Vitamin D and thyroid function: A mendelian randomization study. *PLoS One*, 19(6).
- Rasmussen, H. (1974). Cholecalciferols. In R. H. Williams (Ed.), *Textbook of Endocrinology* (5th ed., pp. 699-709). Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Co.
- Rosen, J. F., & Chesney, R. W. (1983). Circulating calcitriol concentrations in health and disease. *Journal of Pediatrics*, 103(1), 1-17.
- Santos-Rosa, M., Bienvenu, J., & Whicher, J. (1999). Cytokines. In C. A. Burtis & E. R. Ashwood (Eds.), *Tietz Textbook of Clinical Chemistry* (3rd ed., pp. 541-604). Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company.
- Saymalp, S. (2003). Tiroid Hastalıklarına Giriş. In G. İliçin, K. Biberoğlu, G. Süleymanlar, & S. Ünal (Eds.), *İç Hastalıkları* (2nd ed.). Ankara: Güneş Kitabevi.
- Schachter, D., Finkelstein, J. D., & Kowarski, S. (1964). Metabolism of vitamin D. I. Preparation of radioactive vitamin D and its intestinal absorption in the rat. *Journal of Clinical Investigation*, 43, 787-796.
- Sheriba, N. A., Elewa, A. A. A., Mahdy, M. M., et al. (2017). The effect of vitamin D3 in treating hyperthyroidism in patients with Graves' disease. *Egyptian Journal of*

*Internal Medicine*, 29, 64-70.

Silverman, M., Christensen, R., & Grant, G. H. (1986). Amino acids and proteins. In N. Tietz (Ed.), *Textbook of Clinical Chemistry* (3rd ed., pp. 598-599). Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company.

Şengönül, A. (1997). 'Tanısal serum proteinlerinin kantitatif değerleri üzerine ısının ve bekleme süresinin etkilerinin araştırılması'. Dokuz Eylül Üniversitesi.

Taheriniya, S., Arab, A., Hadi, A., Fadel, A., & Askari, G. (2021). D vitamini ve tiroid bozuklukları: Gözlemsel çalışmaların sistematik bir incelemesi ve meta-analiz. *Kritik Rev. Foot Sci. Nutr.*, 16, 1-10.

Taşkın, İ. (2010). 'Hipotiroidi, subklinik hipotiroidi, hipertiroidi, subklinik hipertiroidi hastalarında anksiyete ve depresyon sıklığı'. Uzmanlık Tezi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.

Tuzcu, A., Bahceci, M., Gokalp, D., Tuzun, Y., & Gunes, K. (2005). Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high sensitive C-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J*, 52, 89–94.

Wallach, S., Bellavia, J. V., Gamponia, P. J., & Bristrim, P. (1972). Thyroxine-induced stimulation of hepatic cell transport of calcium and magnesium. *J Clin Invest*, 51(6), 1572–1577.

Wallach, S., Bellavia, J. V., Gamponia, P. J., & Bristrim, P. (1972). Thyroxine-induced stimulation of hepatic cell transport of calcium and magnesium. *Journal of Clinical Investigation*, 51(6), 1572-1577.

Wang, C., & Crapo, L. M. (1997). The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 26, 189-218.

Weinstein, R. S. (2013). Glucocorticoid-induced bone disease. In *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism: Eighth Edition* (pp. 473-481).

Whang, K. T., Steinwald, P. M., White, J. C., Nylen, E. S., Snider, R. H., Simon, G. L., et al. (1998). Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83(9), 3296-3301.

Yasuda, K., Nishikawa, M., Okamoto, K., Horibe, K., Mano, H., Yamaguchi, M., Okon, R., Nakagawa, K., Tsugawa, N., Okano, T., Kawagoe, F., Kittaka, A., Ikushiro, S., & Sakaki, T. (2021). Elucidation of metabolic pathways of 25-hydroxyvitamin D3 mediated by CYP24A1 and CYP3A using Cyp24a1 knockout rats generated by CRISPR/Cas9 system. *Journal of Biological Chemistry*, 296, 100668. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100668. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33865853; PMCID: PMC8134072.

Zhang, H., Liang, L., & Xie, Z. (2015). Low vitamin D status is associated with increased thyrotropin-receptor antibody titer in Graves disease. *Endocrine Practice*, 21(3), 258-263. doi: 10.4158/EP14191.OR. PMID: 25370319.

## 7.EKLER

### 7.1. EK.1: DÜZCE ÜNİVERSİTESİ ETİK KURUL İZİNİ

ARAŞTIRMA BİLGİLERİ	
ARAŞTIRMANIN ADI	Hipertiroidi hastalarında inflamasyon ilişkili C reaktif Protein ile IL-1B ve VitD düzeylerinin değerlendirilmesi
ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI	Evaluation of protein and IL-1B and VitD levels Inflammation-associated C-reactive in hyperthyroid patients
ARAŞTIRMA MERKEZİ	
SORUMLU ARAŞTIRMACI	
Ünvanı	Doç. Dr
Adı Soyadı	MERVE ALPAY

<b>Adres</b>					
<b>E-mail</b>					
<b>Telefon</b>					
<b>İmza</b>					
		<b>Ünvanı</b>	<b>Adı Soyadı</b>	<b>Kurumu</b>	<b>İmza</b>
<b>ARAŞTIRMA EKİBİ</b>	<b>1</b>	<b>ÖĞRENCİ</b>	<b>ZEYNEP</b>		
	<b>2</b>		<b>ATTİLA ONMEZ</b>		
	<b>3</b>				
	<b>4</b>				
	<b>5</b>				
	<b>6</b>				
	<b>7</b>				
	<b>8</b>				
	<b>9</b>				
	<b>10</b>				
<b>ARAŞTIRMA DESTEKLEYİCİSİ</b>					
<input type="checkbox"/> BAP		<input type="checkbox"/> DPT			
<input type="checkbox"/> TÜBİTAK		<input type="checkbox"/> yoktur			
<b>ARAŞTIRMA BÜTÇESİ</b>					
<b>GİDER*</b>			<b>GELİR*</b>		
<b>Türü</b>		<b>Toplam (TL)</b>	<b>Türü</b>		<b>Toplam (TL)</b>
<b>1</b>	Personel Gideri		<b>1</b>	Üniversite Araştırma Fonu (BAP)	
<b>2</b>	Yolluklar		<b>2</b>	TÜBİTAK	
<b>3</b>	Hizmet Alımları		<b>3</b>	DPT	
<b>4</b>	Demirbaş Alımları		<b>4</b>	Destekleyen kuruluş (.....)	

5	Sarf Alımları (kit, cerrahi vb)		5	Destekleyen kuruluş (.....)	
6	Laboratuvar Tetkik		6	Destekleyen kuruluş (.....)	
7	Radyolojik Tetkik		7	Kişisel	
8	Tıbbi Girişim ve Tedavi Bedeli		8	Diğer (açıklayınız)	
9	Kırtasiye		9		
10	Sağlıklı Gönüllüler İçin Bedel		10		
11	Diğer (açıklayınız)		11		
<b>GENEL TOPLAM (TL)</b>			<b>GENEL TOPLAM (TL)</b>		
* : Eğer hiç masraf yoksa ilgili alanları sıfır (0) olarak doldurunuz. Eğer BAP, TÜBİTAK gibi bir destekleyiciye başvuracaksanız bu alanları doldurunuz. Toplam gelir ve toplam gider birbirini karşılamalıdır.					
<b>ARAŞTIRMA SÜRESİ ve ZAMAN ARALIĞI</b>					
<b>EYLUL 2022- SUBAT 2023</b>					
<b>ARAŞTIRMANIN NEDENİ</b>					
<input type="checkbox"/> Tıpta uzmanlık tezi		<input type="checkbox"/> Doktora tezi		<input type="checkbox"/> Diğer (Belirtiniz)	
<input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans tezi		<input type="checkbox"/> Araştırma			
<b>ARAŞTIRMANIN TÜRÜ</b>					

- Gözlemsel ilaç, biyolojik ve tıbbi ürünler veya tıbbi cihaz klinik çalışmaları dışında kalan tüm gözlemsel çalışmalar (tanımlayıcı, kesitsel, olgu-kontrol, kohort, metodolojik araştırmalar),
- Dosya ve görüntü kayıtları gibi retrospektif arşiv taramaları,
- Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar
- Hücre veya doku kültürü çalışmaları,
- Verilen sağlık eğitiminin sonuçlarını ölçen araştırmalar,
- Antropometrik ölçümlere dayalı yapılan çalışmalar,
- Gen tedavisi klinik araştırmaları dışında kalan ve tanımlamaya yönelik olarak genetik materyalle yapılacak araştırmalar,
- Egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar,
- Beslenme ile ilgili araştırmalar,
- Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi araştırmaları gibi insana bir hekimin doğrudan müdahalesini gerektirmeden yapılacak tüm araştırmalar.
- Vücut dışında kullanılan (in vitro) tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları

#### ARAŞTIRMANIN NEDENİ

<input type="checkbox"/> Tıpta uzmanlık tezi	<input type="checkbox"/> Doktora tezi	<input type="checkbox"/> Diğer (Belirtiniz)
<input type="checkbox"/> Yüksek Lisans tezi	<input type="checkbox"/> Araştırma	

Araştırmacıların Çalışmadaki Görevleri	Yazarlar
<b>Hipotez Oluşturma</b>	MERVE ZEYNEP
<b>Planlama ve organizasyon</b>	MERVE ZEYNEP
<b>Materyal temini (biyolojik, teknik)</b>	ATTİLA

<b>Veri toplama</b>	ATTİLA ZEYNEP
<b>Veri analizi, İstatistik</b>	MERVE
<b>Makale yazımı</b>	ZEYNEP
<b>Destek</b>	<input type="checkbox"/> Finansal (Araştırmacı adı) <input type="checkbox"/> Ekipman (Araştırmacı adı) <input type="checkbox"/> Alan (Araştırmacı adı) <input checked="" type="checkbox"/> Laboratuvar Çalışması (Araştırmacı adı)
<b>I. Araştırmanın Başlığı</b>	
Hipertiroidi hastalarında inflamasyon ilişkili C reaktif Protein ile IL-1B ve VitD düzeylerinin değerlendirilmesi	
<b>II. Araştırmanın Konusu, Gerekçesi, Bilimsel Dayanağı, Getireceği Yenilikler, Amacı</b>	
<p style="text-align: center;">Hipertiroidi hastalarında inflamasyon ilişkili C reaktif Protein ile IL-1B ve VitD düzeylerinin değerlendirilmesi</p> <p><b>Amacımız;</b>  Hipertiroidi toplumda sık görülen sürekli takip gerektiren bir hastalıktır. Vitamin D ise endokrin sistemi de kapsayan otoimmün hastalıkların patogenezindeki yeri, son yıllarda daha çok araştırılmaktadır. Hastanemiz dahiliye polikliniğine başvurup hipertiroidi hastaların biyolojik özelliklerini ve laboratuvar verilerini inceleyip, ayırıcı vitamin d nin hipertiroidi nasıl etkilediği araştırmaktır.</p> <p><b>ANA KONU ANLATIMI</b></p> <p>Tiroid bezi boynun ön tarafında, yaklaşık 10-20 gram ağırlığında, endokrin bir organdır. Tiroid bezinden sentezlenen tiroid hormonları, bütün dokularda oksijen (O<sub>2</sub>) tüketimini ve bazal metabolizma hızını arttıran etkilere sahiptir (1). Biyolojik olarak aktif iki tiroid hormonu bulunur; tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3). Bu iki hormonun sentez ve salgılanması ise hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ve iyot düzeyi ile kontrol edilmektedir. Hipotalamustan sentezlenen tirotropin (TSH) salıcı hormon (TRH), ön hipofizdeki tirotrop hücrelere etki ederek TSH salgılanmasını sağlar. TSH ise tiroid bezinin yapısını, tiroid hormonlarının sentez ve salgılanmasını düzenler. TSH sekresyonu serum T3 ve T4 düzeyindeki artışla inhibe olurken, T3 ve T4'ün serum konsantrasyonlarındaki az miktardaki azalmalarda, TSH sekresyonu artar. Bu sıkı kontrol sonucu, tiroid hormon düzeyleri belli limitler arasında tutulmaktadır.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiroid boynun orta hattında yer alan kelebek şeklinde bir bez</li> <li>• Endokrin bezlerin en büyüğüdür</li> <li>• Normal olarak palpe edilemez</li> </ul>	

- Salgıladığı hormonlar ile büyüme ve gelişmede temel rol oynar
- Beden ısısının, bazal metabolik hızın, üreme ve büyümenin düzenlenmesine katılır
- İnsanda 20-30 g ağırlığındadır
- Ortalama 200 mikron çapında follüküllerden oluşur
- Çok damarsal bir yapıdadır
- Tiroid bezi 'tüm vücut fonksiyonlarının düzenleyicisi'dir
  - Tüm hücrelerde temel metabolizmayı düzenler

### **Tiroid Fonksiyonu**

- Tiroidin follüküler epitel hücreleri hücreiçi iyot taşıyıcı pompalara sahiptir.
- İyot peroksidadaz ile reaktif şekle oksitlenir ve tiroglobulindeki tirozin ile birleşir, mono- iodo tirozin (MIT) ve di-iodo tirozin (DIT) oluşur
  - DIT x 2 = Tiroksin (T<sub>4</sub>)
  - MIT + DIT = Triiodotironin (T<sub>3</sub>)
- T<sub>4</sub>'ün çoğu T<sub>3</sub>'den sentezlenir.
- T<sub>3</sub> T<sub>4</sub>'den 4 kat daha önemlidir.
- TSH ile uyarıldığında lizozomal enzimler tiroglobulinden T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> salarlar.
- Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG) dolaşımında T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> bağlar
- Perifer dokular T<sub>4</sub>'ü T<sub>3</sub>'e veya rT<sub>3</sub>'e (inaktif şekil) çevirir.
- Salgılanma TSH ile düzenlenir.
- TSH salınımı TRH ile uyarılır.

### **HİPERTİRODİ TANIMI**

Tiroid bezinin aşırı çalışmasına yani aşırı tiroid hormonu üretmesine hipertiroidi adı verilir. "Hiper" Latince "fazla" veya "yüksek" anlamına gelir. Tiroid bezinin aşırı çalışması halk arasında "zehirli guatr" olarak bilinmektedir. Elleriniz titriyor, çarpıntınız oluyor, ağzınız kuruyor ve çok yemek yemenize rağmen kilo veriyorsanız yada çabuk sinirleniyorsanız tiroid beziniz fazla çalışıyor olabilir.

### **HİPERTİROİDİNİN BELİRTİLERİ**

Hipertiroidi belirtileri birçok sistemi ilgilendirdiğinden ve başka hastalıklarda da görülebildiğinden tanı koymak her zaman kolay değildir. Belirtiler;

- İştah artışına rağmen kilo kaybı,
- Kalp atım sayısının artması (genellikle dakikada 100'ün üzerinde), kalbin düzensiz atması(aritmi), çarpıntı,
- Sinirlilik, huzursuzluk
- Terleme, sıcağa karşı dayanıksızlık
- Adet düzeninde değişiklik
- Artmış barsak hareketleri, bazen ishal,
- Çabuk yorulma, kas güçsüzlüğü,

- Ellerde titreme,
- Bakışlarda şaşkınlık korku ifadesi,
- Ciltte incelme, tırnaklarda bozukluk çabuk kırılma
- Uyku bozukluğu

Hipertiroidinin en sık nedeni olan Graves Hastalığında bu bulgulara ek olarak göz bulguları görülür. Göz küresinin arkasında bulunan kaslar ve dokularda oluşan şişlik sonucunda gözler büyümüş ve ileri doğru fırlamış gibi görülür. Aynı zamanda üst göz kapakları yukarı kalkmıştır. Bu durum gözlerde aşırı kurumaya ve buna bağlı bazı şikayetlere yol açar.

## NEDENLERİ

Tiroid bezinden salgılanan T3 ve T4 düzeyleri beyin tabanında bulunan hipofiz bezi ve hipotalamus tarafından kontrol edilir. Hipotalamus hipofiz bezini uyararak Tiroid Stimule Edici Hormon (TSH) salgılanmasına neden olur. Hipofiz bezi kandaki T3 ve T4 miktarına göre TSH salgılar; kandaki T3 ve T4 düzeyi düşükse salgılanan TSH miktarı artar, yüksekse azalır. Sonuçta tiroid bezi TSH düzeyine göre hormon salınımını ayarlar. Tiroid bezi hasta ise ve kendi kendine çok fazla hormon salgılıyorsa TSH düzeyi normalin altında olacaktır, eğer hastalıklı tiroid bezi yeterli hormon üretemezse TSH düzeyi artacaktır. Tiroid bezinin fazla hormon salgılamasına yol açan hastalıklar aşağıda sıralanmıştır.

- Graves hastalığı : Bağışıklık sistemindeki bir bozukluktan kaynaklanır.TSH reseptör antikörlerinin kanda artması nedeniyle oluşan tiroid bezi aşırı çalışmasıdır. Normalde antikörler immün sistem tarafından virus, bakteri veya diğer yabancı cisimlere karşı mücadelede vücudumuzu korumak için kullanılırlar. Graves hastalığında antikörler tiroid bezi, göz arkasındaki dokular veya bazen cilt altı dokulara tahrip etmeye çalışır. Hipertiroidinin en sık nedenidir. Hipertiroidisi olan hastaların % 60-90'nını Graves hastalığı oluşturur.
- Sıcak nodüllerin fazla hormon salgılaması: Sıcak nodüllerin aşırı tiroid hormon yapıp salgılaması durumunda tiroid hormonları kanda artar ve hipertiroidi hastalığı oluşturur.
- Tiroiditlet (Tiroid bezinin iltihabi hastalıkları): Tiroid bezinde iltihabi hastalıklar olduğunda bezde depo edilmiş halde bulunan tiroid hormonları kana döküldüğünden hormonlar yükselir ve hipertiroidi belirtileri ortaya çıkar.
- Bunların dışında bazı durumlarda kanda tiroid hormon düzeyi artabilir;
- Tiroid hormon ilaçlarının fazla alınması: Levotiroksin ilacının gereğinden fazla alınması kanda tiroid hormonlarını artırır ve hipertiroidi yapar.
- Bazı ilaçların kullanımı: Cordarone isimli kalp ilacı ve interlökin ilacı kullanan bazı hastalarda tiroid bezi fazla çalışarak hipertiroidi hastalığı oluşturabilir.
- Aşırı şekilde iyot almak: İyodun fazla alınması nodülü olan hastalarda hipertiroidi yapar.

- Civa zehirlenmesi : Civanın fazla alınması hipertiroidizm denilen tiroid bezinin aşırı çalışmasına neden olabilir.

## TANI

**Öykü ve Fizik Muayene:** Muayenede genellikle boyun ön yüzde büyümüş bir tiroid bezi ve kalp atım sayısında artış bulunur. Bunların yanı sıra ellerde titreme, nemli cilt, göz bulguları bulunabilir.

**Kan Testleri:** Öncelikle tiroid bezinin fonksiyonunu görmek için testler yapılır. Bu amaçla tiroid hormon düzeyleri (T3 ve T4) ve tiroid bezinden tiroid hormonlarının salgılanmasını uyaran tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyine bakılır. Hipertiroidide T3 ve T4 düzeyleri yüksek ve TSH düzeyi ise düşük bulunur.

**Tiroid Sintigrafisi:** Tiroid sintigrafisi ile tiroid bezinin tümünün mü fazla çalıştığı, yoksa fazla hormon salgılanmasının bir nodül veya tiroidit sonucumu geliştiği gösterilebilir.

## TEDAVİ

Hipertiroidi tedavisinde birden fazla tedavi seçeneği vardır. En uygun seçenek yaşınız, hipertiroidinin nedeni, ciddiyeti ve başka tıbbi problemlerin varlığına göre Doktorunuz tarafından size önerilecektir. Bu tedavi seçenekleri;

### Antitiroid İlaçlar

Antitiroid ilaçlar tiroid bezinden hormon üretimini azaltarak veya kesintiye uğratarak kana daha az hormon geçmesini sağlayan ilaçlardır. Bu ilaçlar hipertiroidideyi kontrol ederken tiroid bezinde kalıcı hasar oluşturmazlar. Hipertiroidi belirtileri 6-12 haftada düzelmesine rağmen tedavi en az bir yıl, sıklıkla daha fazla sürdürülür. İlaç tedavisi kesildikten sonra hastalığın tekrarlama olasılığı yüksektir.

Bu ilaçları kullananların % 5'inde allerjik reaksiyonlar görülür. Bunun yanı sıra ciltte kırmızı döküntüler, ürtiker, ateş ve eklem ağrıları olabilir. Ciddi yan etkiler arasında nadir görülen beyaz küre (lökosit) sayısının azalmasını sayabiliriz (500 de 1 görülür). Beyaz küre sayısının çok azalması veya tamamen yok olması (agranülositoz) durumunda hastanın enfeksiyonla karşılaşması ciddi sorunlara yol açabilir. Eğer bu ilaçları kullanıyorsanız ve boğaz ağrısı, ateş gibi enfeksiyon bulguları varsa ilacı hemen keserek beyaz küre düzeyinizi kontrol ettiriniz. Beyaz küre sayısı düşükse ilacın kesilmesiyle hemen yükselecektir. Beyaz küre düşüklüğüne rağmen ilacı almaya devam ederseniz hayatı tehdit edecek ciddi enfeksiyon riski vardır. Karaciğer hasarı diğer seyrek görülen ciddi yan etkilerden biridir. Karın ağrısı, halsizlik, gözlerde sarılık ve idrar renginde koyulaşma varsa

hemen doktorunuza başvurunuz.

### **Radyoaktif İyot Tedavisi**

Hipertiroidiyi tedavi etmenin diğer yolu tiroid hormonu üreten tiroid bezi hücrelerini tahrip etmek veya yok etmektir. Bunun için radyoaktif maddeyle işaretli iyot hastaya ağızdan kapsül şeklinde veya damar yoluyla verilir. Tiroid bezi tiroid hormonlarının yapımında iyot kullanır. Bu nedenle alınan iyot tiroid hücreleri tarafından tutulur. Böylece radyoaktif madde iyotla beraber tiroid hücreleri içine girer. Tiroid hücrelerince tutulan radyoaktif madde bu hücreleri birkaç hafta ile birkaç ay arasında değişen sürede tahrip eder. Sonuçta tiroid bezi boyut olarak küçülür ve tiroid hücreleri tahrip olduğundan hormon yapımı azalır veya yok olur ve kandaki tiroid hormon düzeyi normale döner. Nadiren hastalarda tedaviye rağmen hipertiroidi durumu devam edebilir. Bu durumda radyoaktif iyot tedavisinin tekrarı gerekebilir. Daha sıklıkla hastalarda birkaç ay içinde hipotiroidi yani tiroid hormonu yetersizliği gelişir. Bu durum günde bir kere ağızdan alınan tiroid hormonu içeren haplarla kolayca düzeltilir.

Radyoaktif iyot tedavisi gebelik veya emzirme döneminde, çocuklarda, göz bulguları belirgin Graves hastalığında tercih edilmemelidir.

### **Cerrahi**

Tiroid bezinin cerrahi yöntemle çıkartılması sonucunda hipertiroidi kalıcı olarak düzelir. Hipertiroidi durumunun ameliyat öncesi ilaçlarla düzeltilmesi gerekir. Tiroid cerrahisi konusunda tecrübeli bir cerrah tarafından yapıldığında ameliyatın istenmeyen sonuçları % 1'in altında görülür. Ameliyatın istenmeyen sonuçları arasında kan kalsiyum düzeyini düzenleyen paratiroid bezlerinin hasar görmesi (kalsiyum düşüklüğüne neden olur) ve ses tellerini uyaran sinirin zedelenmesini (ses değişikliklerine neden olur) sayabiliriz.

Aşağıdaki durumlarda hipertiroidi tedavisinde cerrahi yöntem seçilmelidir;

- Tiroidde kanser veya kanser şüphesi varsa
- Gençlerde
- Gebelerde veya gebe kalmayı planlayanlarda
- Bası belirtilerine yol açan büyük guatrli hastalarda

### **Beta Blokerler**

Bu ilaçlar genellikle tansiyon yüksekliğinin tedavisinde kullanılırlar. Tiroid hormon düzeyini düşürmez, kalp atım sayısını düşürür ve çarpıntının önlenmesine yardımcı olurlar...

### **C REAKTİF PROTEİN**

**CRP (C-reaktif protein)** karaciğerde üretilen bir proteindir. Vücudumuz enfeksiyon, tümör, travma gibi durumlara karşı karmaşık bir yanıt verir. Serum CRP konsantrasyonunun

artması, vücut ısısının yükselmesi ve akyuvar sayısının artması yanıtın bir parçasıdır. Bu fizyolojik yanıt enfeksiyona veya enflamasyona sebep olan etkeni ortadan kaldırmaya, doku hasarını azaltmaya ve vücudun tamir mekanizmasını harekete geçirmeye yöneliktir. Sağlıklı kişilerde serum CRP (C-reaktif protein) konsantrasyonları çok düşüktür. Burada bahsettiğimiz yanıtın başlamasıyla birlikte serum konsantrasyonu hızlıca yükselerek 24 saat içerisinde 1000 kata kadar artabilir. CRP artışına sebep olan etken ortadan kalktığında serumdaki CRP miktarı 18-20 saat içerisinde düşerek tekrar normal seviyelere iner. Kalp damar hastalıkları başta olmak üzere enflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların teşhisinde ve tedaviye verilen yanıtın izlenmesinde CRP testi bir parametre olarak kullanılmaktadır.

## CRP (C-reaktif protein) değeri nasıl ölçülür?

Laboratuvarda kan örneğiniz alınarak, kan serumunuzdaki CRP konsantrasyonu ölçülür. CRP testi açlık ve tokluk durumundan etkilenmez. Gün içerisinde değerlerinde değişim olmaz, herhangi bir zamanda yapılabilir. Ancak beraberinde yapılması muhtemel olan testlerin bazıları açlık gerektirdiği için tercihen açken ölçülür.

## CRP (C-reaktif protein) niçin ölçülür?

Enfeksiyon, herhangi bir iltihabi (enflamasyon) hastalık, tümör oluşumu veya tümör metastazı, kalp krizi ve inme riski gibi durumların teşhisini netleştirmek için hekiminiz tarafından ölçülmesi istenebilir. Ayrıca bu hastalıklara karşı tedavi görüyorsanız tedaviye ne ölçüde yanıt alındığını anlamak için de ölçüm istenebilir.

## HS-CRP testi nedir? Niçin yapılır?

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kalp damar hastalıklarının, damar çeperinin bozulup halk arasında damar sertliği olarak bilinen “aterosklerotik plak” oluşumuna bağlı olduğu gösterilmiştir. Damar çeperinin bozulmasında ve plak oluşumuyla damarın daralmasında enflamatuvar mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. CRP'nin (C-reaktif protein) sağlıklı damarlardan değil plak oluşumunun şekillendiği (aterosklerotik) damarlardan izole edilmiş olması CRP ölçümünü, kalp damar hastalıklarının tespiti açısından önemli bir parametre haline getirmiştir.

CRP seviyesinin yükselmesi kalp krizi riskinin artmasına neden olan (kalp atardamarlarındaki) iltihaplanmaya işaret eder. Kalp krizi sonrası dönemde, CRP yüksekliği söz olabilir. Kalp hastalıkları veya diğer enflamatuvar (iltihabi) hastalıklar açısından toplum genelinden daha yüksek bir risk taşıyorsanız hekiminiz CRP (C-reaktif protein) testi yerine duyarlılığı daha yüksek olan hs-CRP (yüksek duyarlılıklı CRP) testi de isteyebilir.

Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association, AHA), CRP'nin kardiyovasküler risk saptanmasında kullanılmasını önermektedir. Risk sınıflaması şu şekildedir. Hs-CRP;

<1 mg/L ise düşük risk  
1-3mg/L ise orta risk  
>3 mg/L ise kalp hastalıkları açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir.

## CRP'nin normal değeri nedir?

Yeni doğanlarda düşüktür ancak birkaç gün sonra yükselerek erişkin değerlerine ulaşır. Sağlıklı bireylerde serum CRP düzeyi ortalaması 1.0 mg/L'dir. Yaşlanma ile birlikte CRP'nin ortalama değeri 2.0 mg/L'ye çıkabilir. Sağlıklı bireylerin %90'ında CRP düzeyi 3.0 mg/L'nin altındadır. 3 mg/L üzerindeki CRP değerlerinin normal olmadığı, belirgin hastalık tablosu olmasa bile altta yatan bir hastalık olduğu düşünülür. Bazı laboratuvarlar CRP konsantrasyonunu mg/dL cinsinden verir. Bu durumda sonuç mg/L'nin 1/10'u olacak şekilde değerlendirilebilir.

## CRP (C-reaktif protein) değeri hangi hastalıklarda artar?

Enfeksiyonlar

[Kalp krizi](#)

[İnme](#)

[Menenjit](#)

Enflamatuvar (yangısal) hastalıklar: Crohn hastalığı, enflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH), Ailesel Akdeniz Ateşi, Kawasaki hastalığı, romatoid artrit (eklem romatizması), sistemik lupus eritematozus (SLE)

Akut Pankreatit

Travma, yanık ve kırıklar

Organ ve doku hasarları

Cerrahi girişimler sonrası

[Kanser](#)

Bu durumlar haricinde gebelikte de az miktarda yükselme görülebilir. Menopoz sonrası hormon replasman tedavisi alan kadınlarda CRP artışı gözlenmiştir. Sigara içenlerde ve obezite varlığında daha yüksek değerler söz konusu olabilir.

## Kanda CRP (C-reaktif protein) artışı ne anlama gelir?

Sağlıklı kişilerde plazma CRP değeri çok düşüktür. CRP değerinin yükselmesi vücutta enflamasyon veya enfeksiyon olduğuna, inme veya kalp krizi riskine, yakın zamanda geçirilmiş bir kalp krizine, doku ölümüne veya tümör olabileceğine işaret eder. Ayrıca hekiminize CRP artışına sebep olan hastalığınızın gidişatı hakkında fikir verir. Hastalık teşhisi açısından spesifik bir bulgu değildir yani sadece C-reaktif protein değerinin yükselmiş olmasına bakılarak tanı konulamaz. Tanı konulabilmesi için fiziksel muayene de dahil olmak üzere diğer muayene yöntemleri ve tetkiklerden elde edilen bulgular birlikte değerlendirilir.

## CRP (C-reaktif protein) artışı hissedilir mi?

CRP değerindeki artış doğrudan hissedilmez ancak CRP enflamasyon ve enfeksiyon varlığında artar. Enflamasyona özgü vücut ısısının yükselmesi, lokal ısı artışı, ağrı, kızarıklık, şişlik veya halsizlik, yorgunluk gibi belirtiler hissedilebilir.

## CRP (C-reaktif protein) düşüşü ne anlama gelir?

CRP' nin (C-reaktif protein) kan plazmasındaki normal değeri 1.0 mg/L'nin altındadır. Yani çok düşük miktarda bulunur. Değeriniz ne kadar düşük ise kalp damar hastalıkları veya enflamatuvar (iltihabi) hastalıklar açısından riskiniz o kadar düşüktür. Önceden belirli bir hastalığınız varsa ve o hastalığa yönelik almış olduğunuz tedavi sonrasında değeriniz düşmüş ise tedaviye iyi yanıt verdiğinizi gösterir. Örneğin şiddetli bakteriyel bir enfeksiyona bağlı olarak CRP değeriniz yükselmiş ise ve antibiyotik tedavisi sonrası CRP değeriniz düşmüş ise bu durum enfeksiyonun ortadan kalktığı anlamına gelir.

## CRP (C-reaktif protein) değeri nasıl düşürülür?

CRP (C-reaktif protein) yukarıda sözü edilen hastalıklar açısından bir belirteçtir. CRP değerinin düşmesi için altta yatan hastalığın teşhis edilmesi ve tedavi planlaması yapılması gerekir. Altta yatan hastalık tedavi edildiğinde CRP değeri de tedaviye yanıt olarak düşer. Doğrudan CRP değerini düşürmeye yönelik bir ilaç tedavisi yoktur.

Belirgin hastalık halleri dışında yaşam alışkanlıklarında değişiklik yaparak kalp damar hastalıkları ve diyabet riskini azaltmak mümkündür. Kalp damar hastalıkları ve diyabet CRP değerinin yükselmesine neden olur. Bu hastalıklara önlem olarak yaşam alışkanlıklarımızda değişiklik yaptığımızda dolaylı olarak CRP değerinin düşmesini de sağlayabiliriz. Bu tedbirler sadece CRP ile ilgili değil aynı zaman genel anlamda sağlığı korumaya yönelik tedbirlerdir.

Örnek vermek gerekirse;

Fazla kilolardan kurtulmak

Sigarayı bırakmak ve sigara dumanına maruz kalmamak

Alkol tüketiminde aşırıya kaçmamak

Yüksek kalorili gıdalardan ve doymuş yağlardan kaçınmak

Tereyağı, iç yağı ve margarin yerine zeytin yağı gibi bitkisel sıvı yağlarla hazırlanmış gıdaları tercih etmek

Süt ve peynir, yoğurt gibi süt ürünlerinin yarım yağlı veya yağsız olanlarını tercih etme

Hayvansal gıdalar yerine sebze, tahıl ve baklagil ağırlıklı bir beslenme düzeni oluşturmak

Posadan zengin beslenmek: Bitkilerin sindirilmeden atılan kısımlarına "posa" denir. Yulaf, çavdar, arpa, pirinç, bulgur, bezelye, fasulye, pırasa, ıspanak, nohut, kuru fasulye gibi posadan zengin gıdaların tüketimi kolesterolün düşmesine de yardımcı olur.

Kırmızı et tüketimini haftada 1-2 porsiyon ile sınırlandırmak, kırmızı et yerine tavuk veya balık eti tercih etmek

Omega-3'ten zengin beslenmeye çalışmak

Düzenli egzersiz yapmak

İşlenmiş gıdalardan uzak durmak

Yüksek oranda trans yağ içeren hazır gıdalardan uzak durmak (kek, bisküvi, gofret, çips vs)

Gıdaların pişirilme şekli de uzun dönemde iltihabi yanıtı tetikleyebilir. Kızartma ve kömür ateşinde pişirme yerine ızgara, haşlama veya fırında pişirme önerilmektedir.

Kalp damar hastalıkları açısından risk taşıyorsanız; hipertansiyon, diyabet gibi kronik hastalıklarınız var ise, kanser tedavisi görüyorsanız, rutin kontrollerinizi aksatmamanız, doktor takibinden çıkmamanız büyük önem taşımaktadır.

D vitamini sterol türevi olan, yağda çözünebilen bir vitamindir . Ca ve P metabolizmasının düzenlenmesi ile kemik mineralizasyonunda önemli etkilere sahiptir. D vitamini besinlerle alınmasına karşın, ana kaynağı; güneş ışınlarının etkisi ile deride sentezlenen formudur. Coğrafi nedenlerle insanların daha az güneş ışınına maruz kalması ve besinlerde kısıtlı miktarda olması, D vitamini eksikliğini yaygın bir sağlık sorunu haline getirmiştir. Dünya genelinde yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini eksikliği olduğu düşünülmektedir .

### III. Dahil olma ve dışında tutulma kriterleri (sınırlılıkları)

### IV. Gereç ve Yöntemler

(Ayrıntılı olarak verilmelidir)

2022 -2023 yıllarında Düzce üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran ve hipertiroidi hastalarından serum numuneleri toplanarak rutin biyokimya parametreleri C-reaktif protein, Vitamin D hastanemizde kayıt altına alınarak bu örneklem grubunda, IL-1B düzeyleri ise ticari satın alınan kit ELISA yöntemiyle değerlendirilecektir.

### V. Ölçme Değerlendirme ve İstatistiksel Analiz

a) Örneklem genişliği belirleme yöntemi ve çalışmada kullanılacak toplam denek sayısı	
b) Çalışmadaki grup sayısı ve isimleri	
c) Ölçülecek özellikler* (Hb, Kan şekeri, Medeni Durum, Yaş, Yaşam kalitesi puanı vb...) <b>NOT:</b> Her bir özellik birden fazla zamanda ölçülecek ise özelliğin yanına parantez içi kaç defa ölçüleceği belirtilmelidir.	1.
<b>d) İstatistiksel Değerlendirme</b> (Hangi amaç için hangi istatistiksel testin kullanılacağı açıkça yazılmalıdır)	
<b>VI. Laboratuvar incelemelerinin yapılacağı merkez ve sorumlusunun onayı</b> (Adı Soyadı, Görevi, İmza)	
<b>İBRAHİM ETHEM ŞAHİN</b>	
<b>VII. Uygulama Sırasında Alınması Gerekli Güvenlik Önlemleri:</b> (Etik ilkelere uyulması, araştırma kapsamına alınanların haklarının korunması ve herhangi bir zarar görmemeleri açısından alınacak önlemler)	
<b>VIII. Referanslar</b> (Üç bilimsel referans - Sadece ilk sayfalarını başvuru dosyanızın sonuna ekleyiniz)	

<b>Araştırma Çok Merkezli Proje ise</b>			
Diğer merkezlerin adları ve yerleri			
Koordinatörün adı			
Adresi			
Telefon/Faks No			
<b>ARAŞTIRMA EKİBİ BİLGİLERİ</b>			
(Bu bölüm her araştırmacı için ayrı ayrı hazırlanacak, metin içine eklenecek ve elektronik olarak doldurulacaktır)			
<b>Araştırmacının</b>			
<b>Ad, Soyadı</b>			
<b>Unvanı</b>			
<b>Çalışmadaki Görevi</b>		<input type="checkbox"/> Sorumlu Araştırmacı <input type="checkbox"/> Yardımcı Araştırmacı	
<b>Eğitimi</b>			
<b>Derece</b>	<b>Alan</b>	<b>Üniversite</b>	<b>Yıl</b>
<b>Lisans</b>			
<b>Yüksek Lisans</b>			
<b>Doktora/Uzmanlık</b>			
<b>Akademik Unvanlar</b>			
<b>Unvan</b>	<b>Alan</b>	<b>Üniversite</b>	<b>Yıl</b>
<b>Yardımcı Doçent</b>			
<b>Doçent</b>			
<b>Profesör</b>			
<b>Araştırmacının ARAŞTIRMA KONUSU İLE İLGİLİ SEÇİLMİŞ YAYINLAR/PROJELER isimleri</b>			

## 7.2. EK.2: D VİTAMİNİ ANALİZİNDE KULLANILAN COBAS 8000 VE COBAS E602 OTOANALİZÖR CİHAZLARI



**7.3. EK.3: CRP DÜZEYLERİ ANALİZİNDE KULLANILAN COBAS İNTEGRA 400PLUS CİHAZI**



# ÖZGEÇMİŞ

## KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Zeynep YAĞMUR HAZAR

Yabancı Dili : İngilizce

## ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Alan	Okul/Üniversite	Mezuniyet Yılı
Y. Lisans	Tıbbi Biyokimya	Düzce Üniversitesi	2024
Lisans	Kimyağer	İstanbul Üniversitesi	2013
Lise		Adana Yüreğir Cumhuriyet Lisesi	2005