

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DAHİLİYE KLİNİĞİ



GRAVES HASTALIĞI TANISI ALAN HASTALARDA TEDAVİ
ÖNCESİ VE SONRASI OSTEOPONTİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. LALE AYDIN KAYNAR
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
UZM. DR. ECE HARMAN

İZMİR - 2013

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
KISALTMALAR	iii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.TİROİD BEZİ ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ	2
2.2.GRAVES HASTALIĞI	16
2.3. OSTEOPONTİN	26
3.MATERYAL VE METOD	31
4.SONUÇLAR	33
5.TARTIŞMA	40
6.ÖZET	47
7.SUMMARY	49
8.KAYNAKLAR.....	52

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimimde engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım ve tezimin hazırlanmasında bilgi ve görüşleriyle katkıda bulunan değerli hocam, klinik şefimiz, Sayın Yard.Doç. Dr. Barış Önder PAMUK'a, tezimin yazım aşamasında ve yayına dönüştürülmesinde fikir ve tecrübelerinden istifade ettiğim gerçek bilim insanı sayın Uzm. Dr. Ece HARMAN' a ve yine tezimin yapım aşamasında sonsuz yardımlarından dolayı sayın Uzm. Dr. Banu ARSLAN'a teşekkür ederim. Klinik tecrübelerinden yararlandığım, her zaman anlayışlı davranan sayın Doç. Dr. Dilek ERSİL SOYSAL' a , Uzm. Dr. Mehmet SONBAHAR' a, Uzm. Dr. Füsün TOPÇUGİL'e ve Uzm. Dr. Fahri SARIOĞLU' na, beraber uzun nöbet geceleri geçirdiğimiz asistan arkadaşlarıma, yaptığım rotasyonlarda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm hocalarıma sonsuz teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında bana gece gündüz hep destek olan, tüm sıkıntılara katlanan sevgili eşim Onur Kaynar'a; sevgisiyle beni ayakta tutan kızım Ece Kaynar'a, beni bugünlere getiren, Türkiye Cumhuriyeti'ne layık bir evlat olarak yetiştiren, hiçbir maddi manevi destekten yoksun bırakmayan ve hiç kimseye muhtaç etmeden kendi ayaklarını üzerinde durabilecek noktaya getiren annem ve babama yürekten teşekkürü bir borç bilirim.

Dr.Lale Aydın Kaynar

KISALTMALAR

ABD	: Amerika birleşik devletleri
AMA	: Anti-mikrozomal antikor
Anti-Tg	: Anti tiroglobulin
Anti-TPO	: Anti-tiroperoksidaz
APC	: Antijen sunan hücre
APUD	: Amin prekürsör uptake ve dekarboksilasyon
ATİ	: Antitiroid ilaç
BMI	: Beden kitle indeksi
c-AMP	: Siklik adenozin monofosfat
CTLA-4	: Sitotoksik T lenfosit antijen
DİT	: Diiodotirozin
GER	: Granüler endoplazmik retikulum
GH	: Graves Hastalığı
GO	: Graves oftalmopatisi
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	: İnsan lökosit antijeni
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HT	: Hashimoto tiroiditi
Ig	: İmmunglobulin
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
kDa	: kilo dalton
LAST	: Uzun etkili tiroid stimülatörü
µg	: Mikrogram

mg	: Miligram
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
mIU/L	: Miliinternasyonel ünite/ litre
ml	: Mililitre
MNTG	: Toksik multinodüler guatr
MİT	: Monoiodotirozin
MR	: Manyetik rezonans
mRNA	: Mitokondrial ribonükleaz
ng	: Nanogram
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
OPN	: Osteopontin
OTN	: Otonom toksik nodül
PDGF	: Platelet-derived growth factor
PTU	: Propiltiourasil
RAI	: Radyoaktif iyot
RAIU	: Radyoaktif iyot uptake
RDUS	: Renkli doppler ultrasonografi
TA	: Tansiyon
sT3 (FT3)	: Serbest Triiyodotironin
sT4 (FT4)	: Serbest Tiroksin
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TBAb	: Tiroid bloke edici immünglobulin
TBG	: Tiroksin bağlayan globülin

TBI	: TSH bağlayan immunglobulin
TBPA	: Tiroksin bağlayan prealbümin
Tc	: Sitotoksik T lenfositleri
Tg	: Tioglobulin
Th1	: T-helper 1
Th2	: T-helper 2
TNF	: Tümör nekroz faktör
TPO	: Tiroid peroksidaz
TR	: Tiroid hormon reseptörleri
TRAb	: TSH Reseptör antikoru
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSAb	: Tiroid stimüle eden antikor
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TSHR	: Tiroid stimüle edici hormon reseptörü
TSİ	: Tiroid stimulan immünglobulin
TTR	: Transtiretin
USG	: Ultrasonografi



1. GÖRÜŞ VE AMAÇ

Graves Hastalığı (GH) diffüz guatr, tirotoksikoz, infiltratif oftalmopati ve nadiren infiltratif dermopati ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Beraberinde tiroid stimulan hormon (TSH) reseptörlerine karşı gelişmiş olan otoantikör [TSH Reseptör antikoru (TRAb)] varlığı ile karakterizedir. En sık orta yaş (20-40) yaş kadınlarda görülür. Yıllık insidansı 1-10/100000'dir. Hastalığın patogenezi proinflamatu r sitokin üretimi ile ilişkilidir.

Osteopontin (OPN) multifonksiyonel bir ekstrasellüler matriks proteindir. Fibroblast, osteoblast, dendritik hücreler gibi çeşitli doku tipleri tarafından biosentez edilir. Çeşitli otoimmun hastalıklarda potansiyel bir proinflamatu r sitokin olarak kabul edilmiştir. Y ksekliğı multipl skleroz, romatoid artrit, otoimmün hepatit, ateroskleroz ve graft versus host hastalığı, crohn hastalığı gibi birden çok otoimmun hastalıkla ilişkili bulunmuştur (1). Osteopontin çeşitli dokulardaki hücreler (kemik, dentrin ,sement, hipertrofik kıkırdak, böbrek, beyin, kemik iliğı türevleri, koryonik vasküler dokular, sitotrofoblastlar) tarafından salınır. Steroidler, retinoik asit ve 1,25 dihidroksivitamin D3 kemik hücrelerinde osteopontin salınımını artırır.

Biz  alışmamızda, otoimmun bir hastalık olan Graves Hastalığında proinflamatu r bir belirteç olan osteopontin düzeylerini inceleyerek tedavi öncesi ve sonrası ölçülen serum osteopontin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

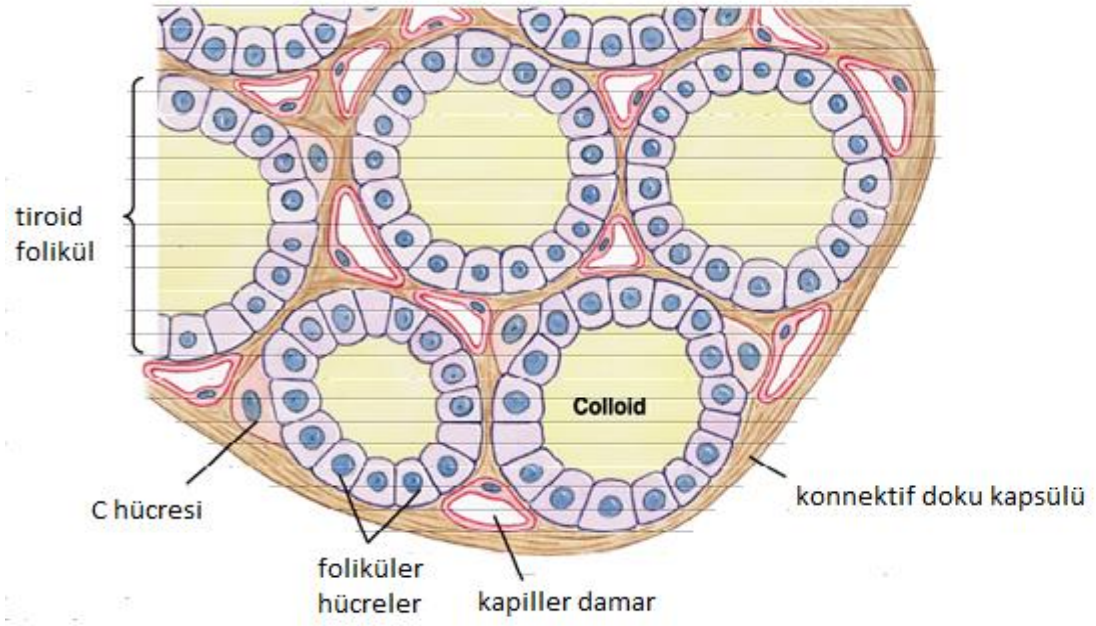
2.GENEL BÖLGELER

2.1.TİROİD BEZİNİN ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

TİROİD BEZİNİN ANATOMİSİ

Normal erişkin tiroid bezi ortada istmus ile birleşen iki lobdan oluşur. İnsanların %80'inde bu yapıya ilave olarak istmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur. Genellikle orta hattın biraz solunda ve tiroid kıkırdığına kadar uzanır (2). Tiroid bezinin yaklaşık ağırlığı 15-20 gr'dır. Her bir lobun kalınlığı ve genişliği 2-2.5 cm, uzunluğu 4-4.5 cm civarındadır. Her bir lob trakea lateralinde yer alıp superiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası, anteriorunda sternotiroid ve sternohiyoid kaslar bulunur. Arka medial lokalizasyonda özefagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır (2).

Mikroskopik olarak tiroid 20-40 folikülden oluşan lobüllere bölünmüştür. Erişkin erkekte, tiroid bezinde yaklaşık olarak 3×10^6 folikül vardır. Her bir folikül, küboidal epitel ile çevrilidir ve merkezinde epitelyal hücrelerden salınan kolloid içerir. Epitelyal hücreler, pituiter bir hormon olan TSH etkisi altında salgılama yaparlar. Tiroidin, ikinci bir sekretuar hücre grubu da C hücreleri ya da parafoliküler hücrelerdir. Bu hücreler kalsitonin içerirler ve salgırlar. Ayı ayrı hücrelerdir veya interfoliküler stromada, küçük gruplar halinde foliküler hücreler arasında bulunurlar. Tiroid loblarının, üst bölgelerinde yerleşmişlerdir ve nöroektodermal hücre kökenlidirler, amin prekürsor "uptake" ve dekarboksilasyon (APUD) serisinin bir parçasıdır (Şekil 1) (3).



Şekil 1: Tiroid bezi folikülü (3 nolu kaynaktan adapte edilmiştir)

TİROİD BEZİNİN FİZYOLOJİSİ

TİROİD BEZİ ÜZERİNE ETKİLİ HORMONLAR

Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH)

TRH, hipotalamusun paraventriküler nükleuslarında bulunan parvosellüler nöronal sistemde yapılır. Aksonlar tarafından median eminesteki primer pleksusa taşınan bu hormon, daha sonra portal ven aracılığıyla anterior hipofize ulaşır (4, 5). TRH, hipotalamusta proTRH halinde sentezlenir. ProTRH, 29 kDa molekül ağırlığında olup, glisin-histidin-prolin-glisin amino asit dizilerinin beş tane kopyasını içerir. Beynin çeşitli bölgelerinde posttranskripsiyonel işlemlerden geçerek, aktif TRH haline gelir (6). TRH, tirotroplardaki TRH reseptörlerine bağlanarak, TSH geninde transkripsiyon ve translasyon yaparak TSH'nin sentezlenmesini sağlar. Sentezlenen TSH'nin salınması da TRH'nin kontrolü altındadır. TRH'nin yarı ömrü çok kısadır. Bu süre, hipertiroidili hayvanlarda 3 dakika, hipotiroidili hayvanlarda 6 dakika civarındadır (4).

Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH)

TSH, glikoprotein yapısında bir hormon olup, anterior hipofizdeki tirotroplarda yapılır ve salgılanır. 28-30 kDa arasında değişen molekül ağırlığına sahiptir. 92 aminoasitten oluşan α ve 118 amino asitten oluşan β olmak üzere, iki polipeptit zincirinin non-kovalen bağlarla birleşmesi ve bu zincire karbonhidrat moleküllerinin katılması ile meydana gelmiştir (4, 7).

TSH'nin yapım ve salınmasına etki eden birçok uyarıcı vardır. Bunlardan TRH, α reseptör etkili katekolaminler ve vasopressin uyarıcı; somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları baskılayıcı etkiye sahiptir (4). TSH'nin salınması belirli bir ritim içindedir. Sağlıklı bir insanda, uykudan birkaç saat önce serum TSH düzeyi yükselmeye başlar, gece maksimum düzeye ulaşır ve sabaha doğru azalarak öğleye doğru minimum düzeye düşer. Buna TSH'nin sirkadiyen ritmi denir (4).

TSH, tiroidin morfolojisini ve fonksiyonunu etkileyen bir hormondur. Bir yandan tiroositlerin gelişmesini kontrol ederken, diğer yandan tiroositlerde tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobulin (Tg) yapımını, tiroglobulin proteolizisini, iyodun tutulmasını ve organifikasyonunu, iyodotirozinlerin yapımını, triiodotironin (T3), tiroksin (T4) hormonlarının yapım ve salınmasını kontrol eder. Tüm bu fonksiyonlar, TSH'nin tiroosit membranındaki TSH reseptörüne bağlanması sonucu ortaya çıkar (4, 7, 8).

Gebelik planlayanlarda TSH üst sınırı ilk trimester için 2,5 mIU/L, ikinci ve üçüncü trimester için 3.0 mIU/L olarak kabul edilmelidir. Sağlıklı genç popülasyonda TSH üst sınırı 4 mIU/L olarak belirlenmiştir. Yaşla TSH düzeyi azalabilmekle birlikte, toplum taramalarının sonuçlarına göre: 70-79 yaş arası TSH üst sınırının 6 mIU/L; 80 yaş üzeri TSH üst sınırının 7,5 mIU/L olarak kabul edilebileceği bildirilmektedir (9).

TİROİD HORMONLARININ YAPIMI

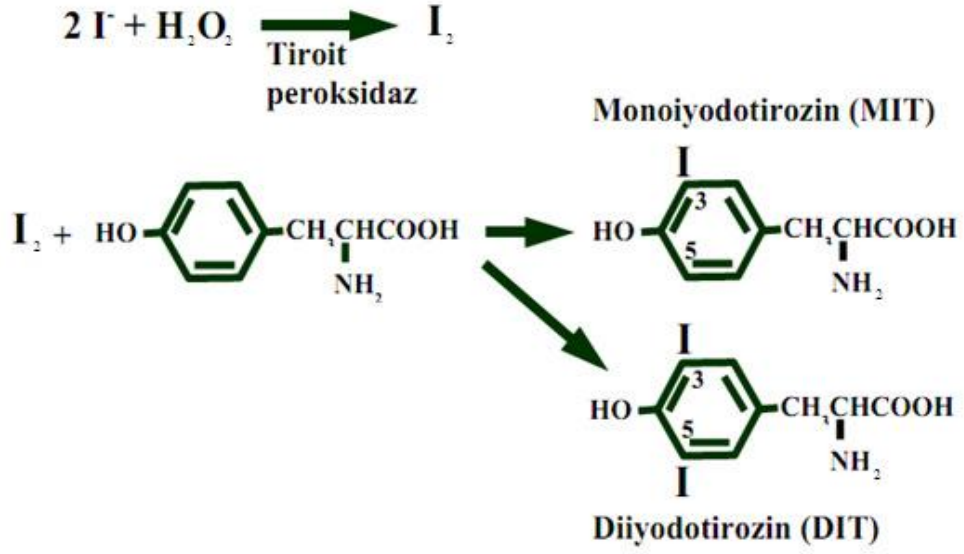
İyot: İyot siyah, solit ve aktif bir element olup Gay Lussac tarafından 1812 yılında tanımlanmıştır. İyodun suda erirliği azdır, organik eriticilerde çözülür. En önemli inorganik iyot, hidrojen iyodür olup renksizdir (10). İyot, başlıca toprakta olmak üzere su ve havada bulunan bir eser elementtir. Toprakta bölgelere göre değişmek üzere

50–500 µg/kg civarında bulunur. Et, süt, yumurta ve tahıllardaki iyot miktarı, bölgenin iyot düzeyine ve mevsimlere göre değişebilmektedir. Deniz ürünlerinde ise 800 µg/kg iyot bulunur (10, 11).

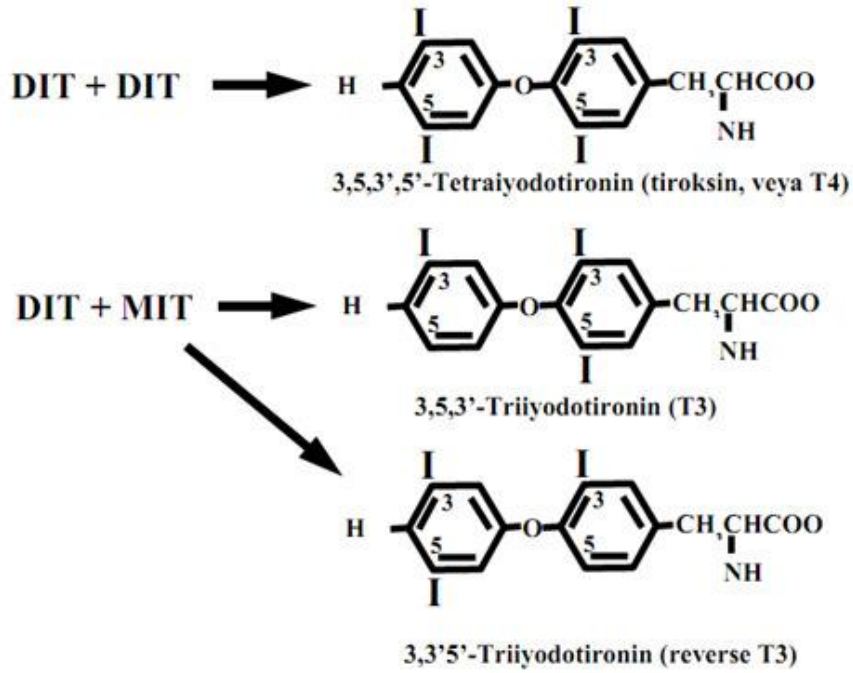
İyot Metabolizması: Günlük iyot gereksiniminin % 90'ı gıdalardan, % 10'u içme suyundan sağlanır. Gıdalardaki iyodun yaklaşık % 50'si emilmektedir. Emilim, mide ve bağırsaklarda olur ve bir saatte tamamlanır. Plazmada inorganik iyot halinde bulunur ve düzeyi 0.1–0.5 µg/dl arasındadır (12). Dolaşımında uzun zaman kalmaz. Çünkü böbreklerin iyodür iyonları için plazma klerensi çok yüksektir (dakikada 35 mg). İlk birkaç gün içinde sindirilen iyodürün, beşte dördü normal olarak idrarla atılır, kalan beşte biri ise seçici olarak tiroid bezi hücreleri tarafından kandan alınarak tiroid hormonlarının sentezi için kullanılır (7).

Vücutta endokrin bezler içinde, hormon sentezi için iyoda gereksinimi olan tek endokrin bez tiroittir. Tiroid hormonlarının oluşumunda ilk aşama, iyodürlerin ekstrasellüler sıvıdan tiroid bezi hücreleri ve foliküllere taşınmasıdır. Tiroid hücrelerinin bazal membranı, iyodürü hücre içine taşıyan özel bir yeteneğe sahiptir. Buna iyot tutulması denir. Normal bezde iyot pompası, iyodu kan düzeyinin otuz katı konsantre eder. Bununla beraber tiroid bezinin maksimal aktivite durumlarında konsantrasyon düzeyi bu değerin birçok katına çıkabilir (7).

İyodun Organifikasyonu: Apikal membrana gelen iyodür, okside edilerek organik iyot (iyodin) tiroglobulinlerdeki tirozil gruplarına bağlanır ve monoiodotirozin (MIT)-diiodotirozin (DİT) ortaya çıkar. Bu aşamaların olabilmesi için, tiroid peroksidaz enzimi ve hidrojen peroksite (H₂O₂) gereksinim vardır (4, 7, 13). TPO iyodinin tirozil gruplarına transferini gerçekleştirmektedir. Tg'nin amino-terminalinde bulunan tirozin kalıntısındaki, 3 no'lu karbon atomuna iyodürün girmesiyle MIT, MIT'deki 5 nolu karbon atomuna iyodürün girmesiyle DİT oluşur (Şekil 2) (13,14). MIT ve DİT sentezinden sonra olaylar nonenzimatik olarak meydana gelir. İki DİT molekülünün birleşmesi ile T₄, bir DİT ve bir MIT molekülünün birleşmesi ile T₃ hormonu ortaya çıkar (Şekil 3) (13).



Şekil 2: Monoiyodotirozin (MIT) ve Diiyodotirozin (DIT) oluşumu (13 nolu kaynaktan adapte edilmiştir)



Şekil 3. Tiroid hormonlarının biyokimyasal yapısı (13 nolu kaynaktan adapte edilmiştir)

TİROİD HORMONLARININ YAPISI

Tiroksin (3', 5'-3,5 tetraiyodotironin, T4)

İki DİT molekülünün birleşmesi ile ortaya çıkar. Tg'deki iyodinin %30-40'ı T4 üzerinde olup, serumda proteinlere bağlı iyodinin %90'ı T4'e aittir. T4 hormonunun tamamı tiroide yapılır. Normalde, ötiroid insanlarda yapım ve salınım hızı ortalama 90-100 µg/gün'dür. Serum normal değeri ortalama 7.5 µg/ml olup, yarı ömrü 7 gündür. T4'ün çok az bir kısmı (% 0.03) serumda serbest halde bulunur (13).

Triiyodotironin (3'-3,5 triiyodotironin, T3)

T3 hormonunun tiroidden günlük salınma miktarı ortalama 30 µg'dır. Normalde, ötiroid bir insanda serum total T3 düzeyi 110-180 ng/dL olup, % 0.3'ü serbest halde bulunur. T3'ün yarı ömrü bir gündür. Dolaşımdaki T3'ün % 20'si tiroidden salınırken, % 80'i periferik dokularda 5'-iyodinaz enzimi aracılığı ile T4'den oluşur (13).

Tiroid Otoantikorları

Tiroidin kendi antijenine otoantikor oluşturması ilk kez 1956 yılında Hashimoto tiroiditinde tanımlanmıştır (anti-tiroglobulin). Otoimmün tiroid hastalıklarında serumda tiroid antikorlarının varlığının gösterilmesi başlıca tanı yöntemidir. En sık kullanılanları anti-mikrozomal antikor (AMA), anti-tiroperoksidaz (Anti-TPO), antitiroglobulin (Anti-Tg) ve TSH reseptör antikor (TRAb)'dir.

Anti-tiroid peroksidaz antikor (Anti-TPO, Anti-M): Anti-mikrozomal antikor ile benzer yapıdadır. TPO folikül hücreleri içinde yeni sentezlenmiş Tg'in folikül lümenine transferini sağlayan veziküllerin yapısında bulunur. Kronik otoimmün tiroiditli hastaların % 90'dan fazlasında pozitifdir. Hashimoto tiroiditinde bu oran % 90-100, GH'de ise % 65-80 arasındadır. Titrenin yüksek oluşu ile tiroid fonksiyonu arasında ilişki yoktur.

TSH reseptör antikorları (TRAb): GH'nin otoimmün patogenezi araştırılırken sonradan TSH reseptörüne karşı geliştiği tespit edilen bu otoantikorlar önceleri uzun

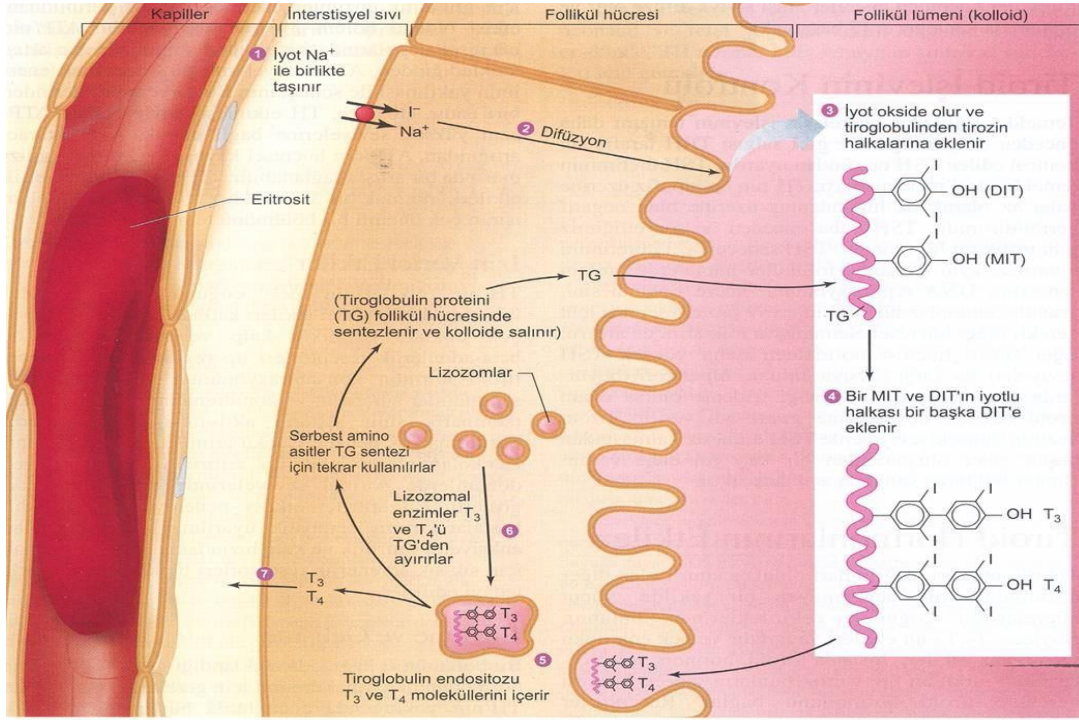
etkili tiroid stimülatörü (LAST) olarak isimlendirilmiştir. TRAb'ın iki tipi mevcuttur. Bunlardan tiroid stimüle eden antikor (TSAb) ya da tiroid stimülan immünglobulin (TSI), GH'de %90-95'inde yüksek saptanır. Tiroid bloke edici immünglobulin (TBAb) ise geçici neonatal hipotiroidizmi olan bebeklerin annelerinde en yüksek düzeyde saptanmaktadır. Graves hastalığında TRAb düzeyinin düşük olması hastalığın nüks etmeyeceği anlamına gelmez. Gebelikte Graves hastalığı ortaya çıktığında erken dönemde bakılan TRAb, gestasyonel tirotoksikozdan ayırt etmede yardımcıdır. Fetus 20. haftaya kadar TSAb'ye yanıtı değildir. Bu dönemden sonra bu antikor fetusa geçer. Yirmi sekizinci haftadan itibaren TRAb kanda yüksek düzeylerde bulunuyorsa neonatal tirotoksikoz açısından uyarıcıdır. Eğer annede Graves hastalığı daha önce radyoaktif iyot ile veya cerrahi olarak tedavi edilmişse gebeliğin ilk trimestrinde ve 20-24. haftada TRAb ölçümü istenmelidir.

Anti-Tiroglobulin (Anti-Tg, Anti T) : Otoimmün tiroiditlerin % 60-70, GH'de ise % 20-40 oranında saptanmaktadır. Anti-TPO ile kıyaslandığında duyarlılığının düşük olması nedeniyle klinik değeri sınırlıdır (15). Düşük derecede anti-Tg titrelerine yaşlılarda ve başka otoimmün hastalıkları olanlarda rastlanabilir. Otoimmün tiroid hastalığı olan ve anti-TPO pozitifliği bulunan hemen tüm hastalarda anti-Tg de yüksek bulunacağından bu antikor tanıya fazla bir katkı sağlamamaktadır. Anti-TPO düzeyi düşük olup, anti-Tg düzeyi yüksek olan otoimmün tiroid hastalığı sıklığı % 5 civarındadır. Buna karşılık tiroid kanseri takibinde tiroglobulin ölçümleri ile birlikte mutlaka anti-Tg düzeyi de ölçülmelidir . Yüksek Anti-Tg titrelerinin varlığında tiroglobuline güvenilemez.

TİROİD HORMONLARININ SALINMASI

Tiroid hormonlarının yapımında olduğu gibi, bu hormonların tiroidden salınmaları da TSH'nin kontrolü altındadır. Kolloidde depolanmış olan Tg-hormon kompleksi, apikal membrandan hücre içine alınır. Bu olaya endositoz veya mikropinositoz denir. Lizozomlardaki peptidazlar, Tg-hormon kompleksindeki disülfid bağlarını açarak T3 ve T4'ü Tg'den ayırır. Tg'lerin büyük kısmı, lizozomlarda parçalanarak peptidlere ve amino asitlere ayrılır ve yeni Tg yapımı için substrat oluştururlar. Bir miktar Tg parçalanmadan dolaşıma geçebilir. T3 ve T4 serbest halde

sitozolde bazolateral membrana gelir ve TSH kontrolünde diffüzyonla kapillere geçer (Şekil 4) (7, 8, 13).



Şekil 4: Tiroid hormon sentezi ve dolaşıma salınması

TİROİD HORMONLARININ VE METABOLİTLERİNİN TAŞINMASI

Tiroid hormon ve metabolitleri, serumda çeşitli proteinlere bağlı olarak taşınırlar. T₄'ün % 0.03'ü, T₃'ün % 0.3'ü, dokuların hormon gereksinimini karşılamak ya da metabolik ürünlere dönebilmek için serbest halde bulunur. Hormon taşıyan serum proteinleri tiroksin bağlayan globülin (TBG), transtiretin (TTR) veya tiroksin bağlayan prealbümin (TBPA), albümin ve lipoproteinlerdir. TTR'nin yapım hızı ve serum konsantrasyonu TBG'den fazla, albuminden azdır. Hormonların TTR'ye afinitesi ise TBG'den az, albuminden fazladır (12,16). TBG, hepatositlerde yapılan ve salınan 54 kDa (kilo dalton) ağırlığında bir moleküldür. Serum konsantrasyonu 1.5 µg/dl olup, yarı ömrü 5 gündür. T₄'ün TBG'ye bağlanma eğilimi T₃'e göre on kat fazladır. T₄'ün % 70'i, TBG tarafından taşınır. TBG'nin dolaşımdaki konsantrasyonu, TTR'ye göre 20 kat az olmasına karşın, T₄'e bağlanma yatkınlığı TTR'ye göre 100 kat fazladır (6, 13). TBG konsantrasyonundaki değişiklikler, total T₄ düzeyini etkiler.

TBG düzeylerini etkileyen faktörler arasında en önemlisi östrojen düzeyidir. Gebelik sırasında veya oral kontraseptif alımında serum östrojen düzeyinin artmasına bağlı olarak TBG'nin serum düzeyi artar. TBG'nin serum düzeyinin azalmasının en önemli nedeni ise tiroid dışı kronik hastalıklar ve glikokortikoid kullanımıdır (6).

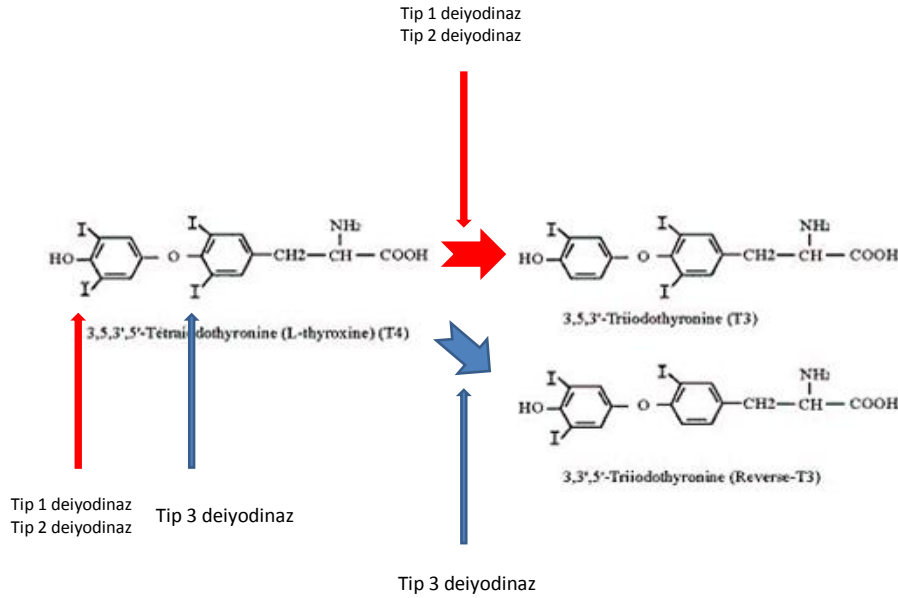
TTR, büyük bölümü karaciğerde yapılan, ancak pankreas adacık hücrelerinde ve beyin koroid pleksusunda yapıldığı gösterilmiş, 55 kDa ağırlığında bir moleküldür. Yarı ömrü 1-2 gündür. Oligosakkarit içermeyen molekülün polipeptit zincirinde, başta triptofan olmak üzere çok sayıda aromatik halkalı amino asit vardır. Yarı ömrünün kısalığı ve triptofan içeriğinin fazla olması nedeniyle, triptofandan yoksun diyetle beslenenlerde serum düzeyi kısa sürede düşer. Dolayısıyla TTR ölçümü, protein kalori malnutrisyonunda gösterge olarak kullanılır (6). Ortalama olarak T4'ün % 10'u TTR ile taşınır. T3'ün TTR'ye bağlanma eğilimi T4'den 10 kat daha azdır ve T3'ün TTR'ye bağlandığı tam olarak gösterilememiştir. Diğer proteinler gibi karaciğerde yapılan albümin 66.5 kDa molekül ağırlığında olan bir proteindir. Hormonların albümine bağlanma eğilimi TBG ve TTR'den azdır. Ancak serum albümin düzeyi çok yüksek olduğundan, T4'ün % 15-20'si, T3'ün % 10'u albüminle taşınır. Tiroid hormonlarının, lipoproteinlere bağlanmasının önemi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu hormonlar, en çok yüksek dansiteli lipoproteinlere bağlanarak taşınır. T4'ün % 6'sı ve T3'ün % 3'ü yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile taşınır (6,13). Serum taşıyıcı proteinlerin en önemli görevi tiroid hormonlarının tiroid dışında depolanmalarını ve hormonların istenilen bölgelere gitmesini temin etmektir. Böylece;

- Dokuların gereksinimi kadar hormon serbest hale geçirilir,
- Dokuları yüksek serbest hormon aktivitesinden korunur,
- Hormonların yıkım bölgesine daha az gitmesi sağlanır,
- Her biri enerji gerektiren hormon yapım ve yıkımı en uygun düzeyde tutulur,
- Özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde iyot miktarı korunmaya çalışılır.

TİROİD HORMONLARIN METABOLİZMASI

T4→T3 dönüşümü dahil, iyodotironinlerin deiyodinizasyonuna kadar olan metabolizmasında, yani deiyodine olmasında, asıl rolü deiyodinaz sistemi üstlenir. Üç ayrı izotip deiyodinaz enzimi vardır (Şekil 5). İki tip deiyodinasyon reaksiyonu vardır. Birincisi; 5'-deiyodinasyon olup fenolik halkadan 5' ya da 3' pozisyonundaki iyot

atomunun ayrılmasıdır. T3 hormonu T4'ün 5' deiyodinasyonu sonucu ortaya çıktığından ilk defa 5' pozisyonunun deiyodine olduğu kabul edilir. Bu reaksiyon 5'-deiyodinaz enzimi tarafından katalize edilir. İki çeşit 5'-deiyodinaz enzim izotipi vardır. Deiyodinasyon reaksiyonunun ikincisi 5-deiyodinasyon'dur. Burada, tirozin halkasından 5 ya da 3 pozisyonundaki iyot atomunun ayrılması söz konusudur. Bu reaksiyon, 5-deiyodinaz enzimi tarafından katalize edilir (7, 13, 14). Serbestleşen iyot dolaşıma geri verilir ve metabolik havuza geri girer. Geride kalan T4 ve T3, suda eriyebilir hale gelip, idrar ve safrayla atılabilmeleri için glükuronik asitle konjuge edilir. Atılan iyodotironinlerin bir kısmı, ince bağırsaktan geri emilerek enterohepatik dolaşıma girer. Atılımın yaklaşık üçte biri safrayla olur, ancak tiroksinin % 50'si geri emilir.



Şekil 5: Deiyodinaz enzim tipleri

TİROİD HORMONLARININ PERÇERİK ETKİLERİ

Hedef hücreye gelen tiroid hormonları, genellikle pasif diffüzyonla membrandan geçer. Ancak hücre membranında bulunan T3 reseptörleri aracılığıyla aktif transportla da geçtiği gösterilmiştir (5, 13). Sitoplazmaya girdikten sonra nükleuslardaki tiroid hormon reseptörlerine (TR) bağlanarak etki gösterirler. TR reseptörleri, steroid hormon

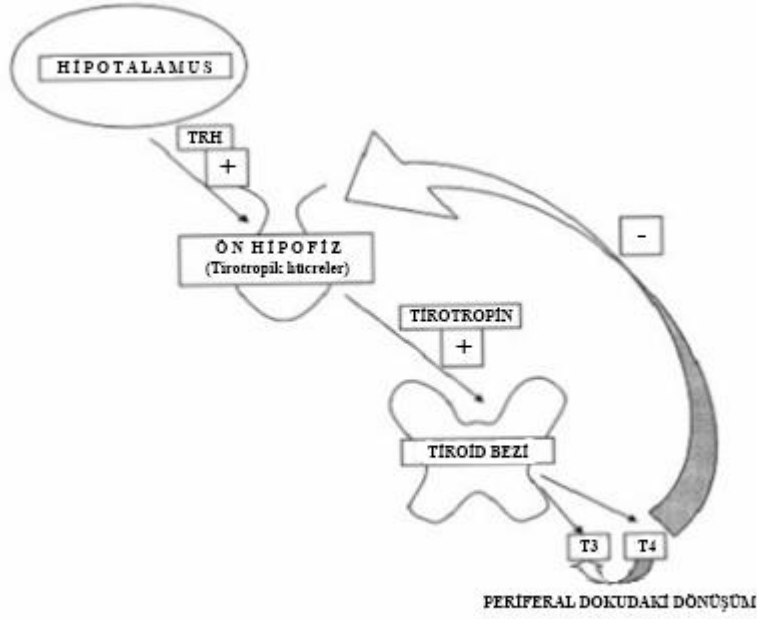
reseptörleri ile büyük oranda homoloji gösterdiğinden, bunlara steroid-tiroid hormon reseptör süper ailesi adı verilir. Tiroid hormonları, TR reseptörüne bağlanarak hedef geni aktive eder. Sonuçta mRNA (mitokondrial ribonükleaz) transkripsiyonu gerçekleşir. mRNA, ribozomlarda kodladığı proteinin yapımını sağlar. Yapılan protein, çoğu zaman GER (granüler endoplazmik retikulum) ve Golgide çeşitli işlemlerden geçerek (glikozilasyon gibi) aktif hale gelir ve görev yapacağı bölgelere giderek çeşitli fizyolojik etkilerini başlatır (5, 7, 13).

TİROİD HORMONLARININ DÜZENLENMESİ

Tiroid hormonlarının yapımı ve salınması esas olarak hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini ve periferik dokulardaki tiroid hormon miktarı ile belirlenir. Amaç bireyleri ötiroid halde tutabilmektir. Diğer yandan otonom sinir sistemi, intrinsik ve ekstrinsik değişkenler, antitiroid ajanlar ve tiroid dışı hastalıklar bu düzenlemenin çeşitli kademelerinde rol oynarlar (13, 17).

Hipotalamus – Hipofiz – Tiroid Eksenini

Hipotalamusun paraventriküler nöronlarda yapılan TRH, portal dolaşım aracılığıyla anterior hipofize ulaşarak, tirotroplarda TSH'nin yapım ve glikozilasyonunu sağlar. TSH'nin, TRH üzerine direkt inhibitör etkisi yoktur. Ancak TRH ile dolaşımdaki T3 düzeyleri arasında, ters bir orantı vardır. Yani TRH salınımı dolaşımdaki T3 tarafından baskılanabilmektedir. Diğer yandan T3, TSH yapımı üzerine de inhibitör etkilidir. Öyleyse dolaşımdaki TSH miktarını TRH'nin stimulan ve T3'ün inhibitör etkisi belirler. Hipofizde TSH'yi baskılayan T3'ün yarısı, hipofizdeki T4→T3 dönüşümünden, diğer yarısı ise, dolaşımdan gelir (Şekil 3) (8, 13, 17).

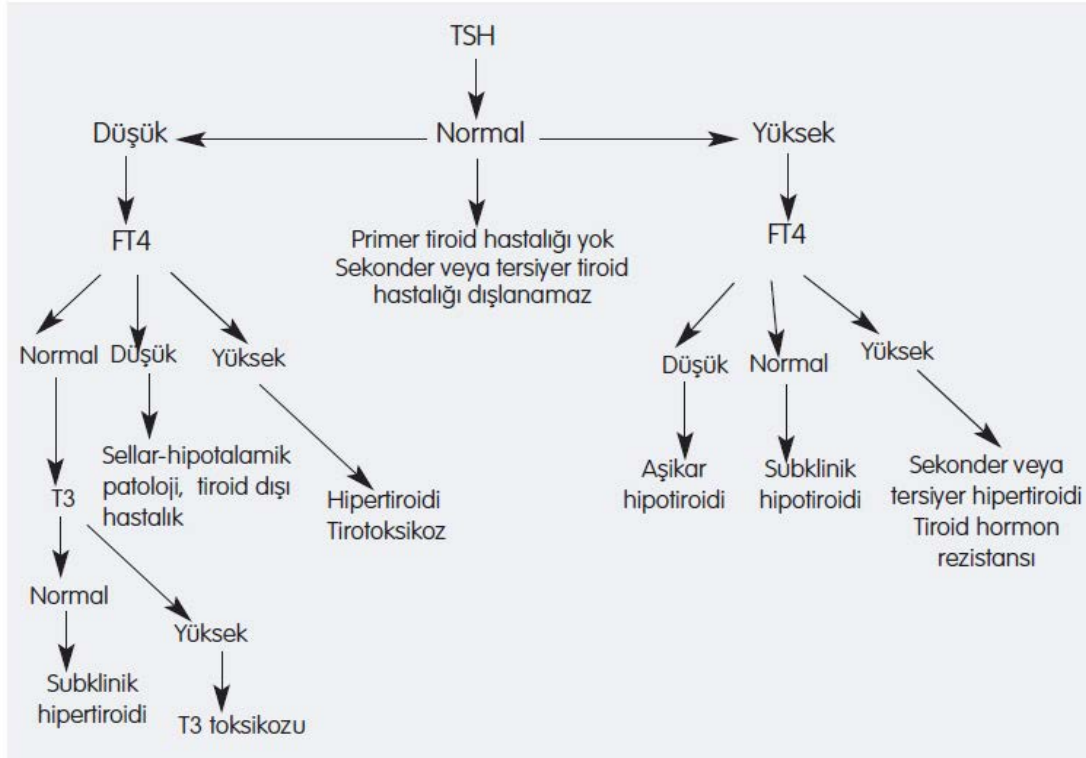


Şekil 6: Hipotalamus – Hipofiz – Tiroid Eksen (8 nolu kaynaktan adapte edilmiştir)

Tirotroplarda T3 düzeyindeki artış, TSH mRNA transkripsiyonunu birkaç yolla inhibe eder. T3, TRH'yi etkileyerek de TSH üzerine inhibitör etki gösterir. T3, tirotrop membranında bulunan TRH reseptör sayısını da düzenlemektedir. T3 düzeyindeki artış, TRH reseptör sayısını azaltarak, TSH'nin TRH'ye olan yanıtını zayıflatır. Ayrıca TRH salınması da tiroid hormonlarının negatif „*feed-back*” kontrolü altındadır. T3'ün TRH üzerindeki diğer inhibitör etkisi TRH'nin parçalanmasını sağlayan ve tirotrop membranı üzerinde bulunan piroglutaminopeptidaz enzimini aktive ederek ortaya çıkar (8, 13, 17).

TİROİD HASTALIKLARINDA TİROİD FONKSİYON TESTLERİNİN YERİ

TSH, herhangi bir tiroid patolojisi düşünüldüğünde çoğu kez ilk istenecek tetkiktir, algoritmada ilk basamaktır. Bu kural dışında santral hipotiroidiler, TSH adenomalar ve tiroid hormon cevapsızlık sendromları yer alır, bunlar da tüm tiroid patolojileri arasında küçük bir yüzdendir. Çoğu durumda TSH düzeyine göre ayırıcı tanı yapılabilir (Şekil 7).



Şekil 7. TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı (9 nolu kaynaktan adapte edilmiştir)

SUBKLİNİK HİPERTİROİDİ

Tiroid hormonlarının normalin üst sınırı, TSH düzeyinin normalin altında (TSH <0.5 mIU/L) olduğu durumdur. TSH'nin düşük bulunmasına yol açan diğer nedenler ekarte edilmelidir. İyot "uptake" i ve tiroid sintigrafisi ayırıcı tanıda yardımcıdır. Subklinik hipertiroidi TSH düzeylerine göre iki gruba ayrılır: Bu iki durumun ayırt edilmesi hastanın takibi ve tedavi kararı bakımından önemlidir.

1. TSH düşük ama tayin edilebilir düzeyde ($0.1 < \text{TSH} < 0.5$)
2. TSH tayin edilemez düzeyde ($< 0.1 \text{ mIU/L}$)

Tedavi yönetimi TSH düzeylerine göre yapılmalıdır. Buna göre ;

- TSH: $0.1 < \text{TSH} < 0.5$ arasında olan genç ve orta yaş hastalar takip edilmeli, genç semptomatik ve kardiyak riski olan hastalarda düşük doz antitiroid kullanılmalıdır.
- TSH: $0.1 < \text{TSH} < 0.5 \text{ mIU/L}$ arasında olan hastalar yaşlı ve post menopozal dönemde iseler tedavi edilmelidir.
- TSH $< 0.1 \text{ mIU/L}$ olan vakalarda aşağıdaki faktörlerden en az birinin varlığında tedavi önerilir:

- AF veya AF riski olanlarda (kapak hastalığı, atrium genişlemesi)
- >60 yaş
- Kanıtlanmış osteoporoz veya osteopeni
- TSH 0,1 < TSH < 0,5 mIU/L olan vakalar 3-6 aylık periodlar ile takip edilmelidir.
- Semptomatik vakalarda (taşikardi, palpitasyon, anksiyete) beta bloker, osteoporoz/osteopeni olanlarda bisfosfonat tedavisi kullanılabilir.
- Tüm subklinik hipertiroidi vakalarında iyot alımının kısıtlanması gerekir.

TİROTOKSİKÖZ/HİPERTİROİDİZMİNİ

Tirotoksikoz; kaynağı ne olursa olsun tiroid hormon fazlalığını ifade eden genel terimdir. Hipertiroidi ise tiroid bezinden tiroid hormon yapımının artmasından kaynaklanan tiroid hormon fazlalığıdır. Subklinik hipertiroidi, baskılanmış TSH (<0,5 mIU/L) ile birlikte normal T3, T4 bulunmasını ifade eder. Aşkar hipertiroidi; baskılanmış TSH ile birlikte yüksek T3,T4 düzeylerinin varlığı ile ortaya çıkar. Tirotoksikoz nedenleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 1).

HİPERTİROİDİ VAR (RAI uptake yüksek)	Graves Hastalığı Toksik adenom Toksik multinodüler guatr Mole ve koriokarsinom Hiperemesis gravidarum TSH adenom Amiodaron Aşırı iyot alımına bağlı
HİPERTİROİDİ YOK (RAI uptake düşük)	Amiodaron Aşırı iyot alımı De Quervain Sessiz tiroidit Postpartum tiroidit Hashimoto tirotoksikozu İnterferon kullanımı Aşırı tiroid hormon alımı Struma ovarii

Tablo 1. Tirotoksikoz nedenleri

Klinik bulgular ve laboratuvar testleri:

Hipertiroidi düşündüren bulgu ve belirtiler (halsizlik, sinirlilik, çarpıntı, kilo kaybı, nefes darlığı, sıcağa tahammülsüzlük iştah artışı, oligomenore, terleme, yumuşak dışkılama veya diyare, göz belirtileri) ile başvuran bir hastada, tanıyı kesinleştirmek için ilk yapılacak laboratuvar testi TSH ve serbest T4 (sT4) olmalıdır. sT4 normal bulunduğunda T3 bakılmalıdır. Baskılanmış TSH ile birlikte normal T3 ve sT4 bulunması subklinik hipertiroidiyi, yüksek sT4 ve/veya T3/serbest T3(sT3) (total T3 tercih edilmelidir) bulunması aşikar (klinik) hipertiroidiyi gösterir. Normal TSH ve yüksek sT4 bulunması, TSH adenomu veya tiroid hormon direncini düşündürür. Etiyolojiye yönelik ayırıcı tanı testlerinin başında RAIU (radyoaktif iyot uptake) gelmelidir. Böylece düşük uptake'li hipertiroidiyi (tirotoksikoz; tiroiditler, eksojen tiroid hormon kullanımı) normal-yüksek uptake'li hipertiroididen [hipertiroidi; Graves hastalığı, Toksik multinodüler guatr (TMNG), Otonom toksik nodül (OTN)] ayırmak mümkün olabilir. TRAb antikoru, Graves tanısının kesin olmadığı durumlarda (özellikle sessiz tiroidit-Graves hastalığı ayırıcı tanısında) başlangıçta kullanılabilir. Tiroglobulin, eksojen tiroid hormon kullanımına bağlı tirotoksikozun tanınmasında faydalıdır. Tiroid sintigrafisi, TMNG ve OTN tanısında hiperaktif nodulleri göstermede yararlı olabilir (9).

2.2. GRAVES HASTALIĞI

Graves hastalığı (GH); diffüz guatr, tirotoksikoz, infiltratif oftalmopati ve nadiren infiltratif dermopati ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (18). GH, ismini ekzoftalmi ile guatrı 1835 yılında bulan İrlandalı doktor Robert James Graves'den almaktadır (19). Alman Karl Adolph Von Basedow da 1840 yılında hastalığın semptomlarını belirlemiştir (20). Aynı zamanda bu hastalık ekzoftalmik guatr olarak da isimlendirilir. Seyrek olarak Parry hastalığı, Begbies hastalığı, Flajanis hastalığı, Flajani-Basedow sendrom ve Marsh hastalığı olarak da bilinir (20, 21). Guatr ilişkili ekzoftalmi tanımlamasını ilk defa 12. Yüzyılda "Thesaurus of the Shah of Khwarazm" isimli zamanın önemli medikal sözlüğünün yazarı pers doktor Sayyid Ismail al-Jurjani yapmıştır.

Graves hastalığı, hipertiroidizm olgularının % 60-80'ini oluşturur. Ancak bu oran bölgesel faktörlere ve özellikle iyot alımına göre değişebilmektedir. Kadınlarda erkeklere göre 5-10 kat daha fazla görülmektedir (22). Kadınlar arasında insidansı % 0.1 ve prevalansı % 2.7'dir. Her yaşta hastalık gelişebilmesine karşın 20-40 yaşları arasında en siktir (18).

Etyopatogenezi:

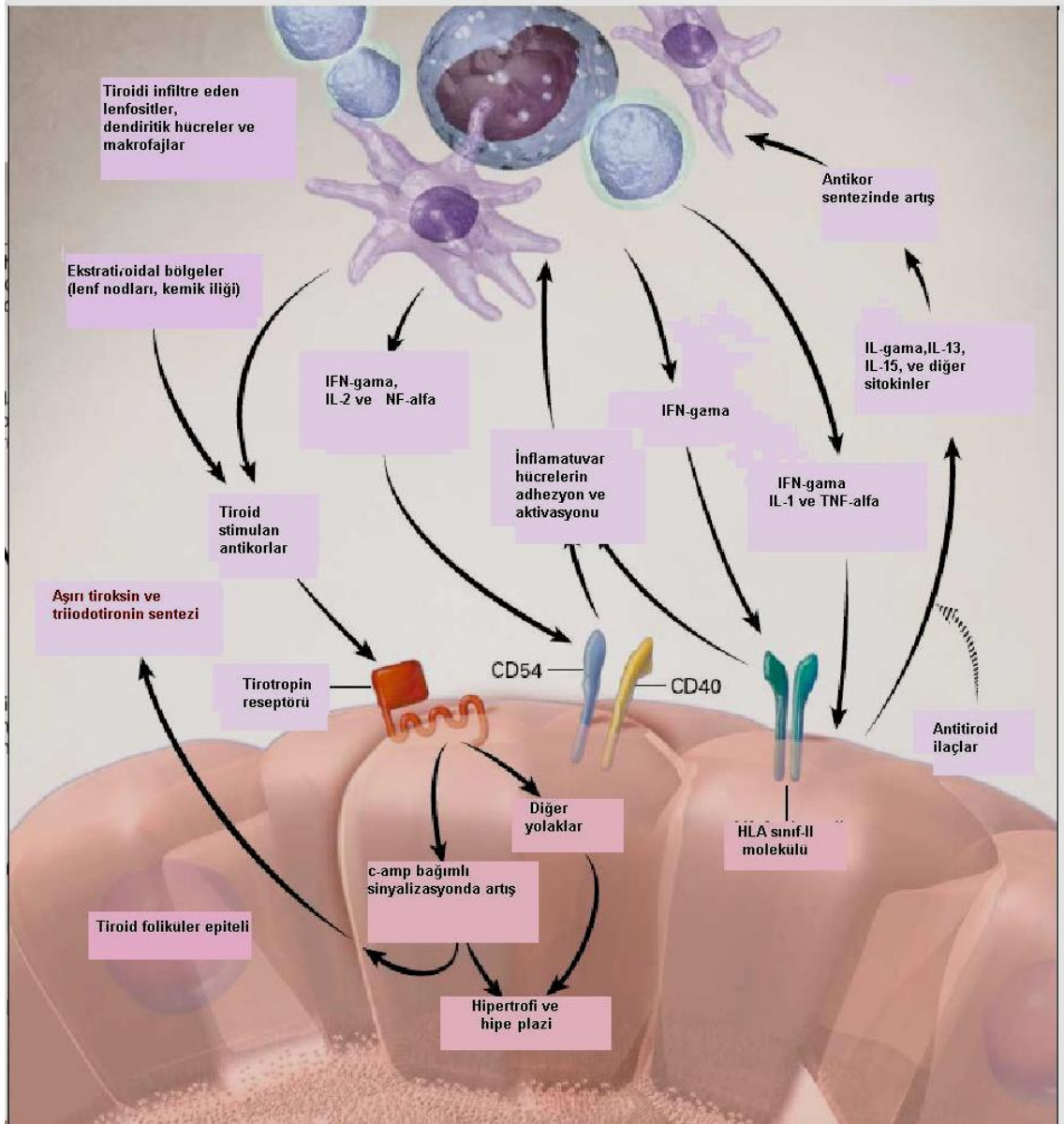
Basedow-Graves hastalığı patogeneziindeki ana mekanizma tiroisitler üzerindeki TSH reseptörüne (TSHR) karşı oluşan TSH reseptör antikorlarının (TRAb) TSH gibi etki göstermesidir (23). TSHR, sinyal iletiminde c-AMP (siklik adenosin monofosfat) ve fosfoinositol yolunu kullanan, G proteini bağlı bir membran glikoproteinidir. Tiroid bezinin dışında (lenf nodu ve kemik iliği) veya içerisinde lenfosit, dendritik hücre ve makrofajlar tarafından oluşturulan TRAb'ları tarafından TSHR aktive olur. Bu aktivasyon sonucunda c-AMP yapımı artarak hücrede hiperplazi ve hipertrofi, hormon yapımının artması, vaskülaritede artma gerçekleşir. Özellikle tiroidi infiltre eden ve tiroisteki antijenlere karşı sensitize olmuş T-helper 1 (Th1) ve T-helper 2 (Th2) hücre tiplerinin sitokin ve antikor üretiminde rolü önemlidir (18,22,23). Bazı antikorlar ise TSHR'ye bağlanarak uyarıcı etki yapmaksızın TSH'nin etkisini engeller (TSH'yi bloke edici antikor). Bu bloke ve stimüle edici antikorların ikisi de aynı hastada olabilir ve tiroid stimülasyonunun derecesi bunların oranına bağlıdır. Bazı hastalarda antitiroid ilaç (ATİ), radyoaktif iyot (RAİ) veya cerrahi tedavi sonrası bu bloke edici antikorların oranında artış olabilir. Ayrıca bu bloke edici antikorlar geç dönemde tiroid yetmezliğinin gelişmesine katkıda bulunabilir (5,24,25).

İmmün sistemde ana rol oynayan hücreler T ve B lenfositlerdir. T lenfositler CD4+ yüzey antijeni eksprese eden yardımcı T (Th) hücreleri ve CD8+ yüzey antijeni eksprese eden sitotoksik T (Tc) lenfositleri olmak üzere 2 gruba ayrılır. CD4+ T hücreler Th1 ve Th2 hücreler olmak üzere iki farklı grupta incelenirler. Bunlardan Th1 hücreler interlekin-2 (IL-2), interferon- γ (IFN- γ) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) salgılar ve hücrel immün yanıt ile doku hasarını düzenler. Th2 hücreler ise IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10 salgılayarak B lenfositleri tarafından spesifik immünglobulin üretilmesini tetikler (26,27).

Otoimmün tiroid hastalığı iki evrede gerçekleşir. İlk evrede dendritik hücreler ve makrofajlar gibi antijen sunan hücrelerin (APC) sayısı artar. İkinci evrede ise APC yardımcı T hücreleriyle etkileşir ve bir dizi reaksiyon sonucunda tiroid parankimi çok sayıda CD4+ Th lenfositleri, CD8+ Tc lenfositleri ve antikor üreten B lenfositleri tarafından infiltre edilir.

Hashimoto tiroiditinde Th1 lenfositlerinin fazlalığı hücrel immüniteyi tetikleyerek tiroid parankiminin immün hasarına yol açar. Graves hastalığında ise Th2 ve B lenfositler hakimdir (26, 28, 29). TSH reseptörüne karşı B lenfositleri tarafından İmmunglobulin G (IgG) tipi antikorlar üretilir; bu antikor reseptöre bağlanarak sürekli reseptör aktivasyona yol açar. Sonuç olarak tiroisit hiperplazisi ve hipertiroidiye neden olur.

Graves hastalığında tiroisitler sağlıklı kontrollerden farklı olarak yüzeylerinde major histokompatibilite kompleksi (MHC) class II [İnsan lökosit antijeni (HLA) sınıf II] molekülü eksprese ederek otoantijenleri T lenfositlere sunarlar (30) (Şekil 8). Makrofajlar ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerin (APC) yüzeylerinde ayrıca kostimülatör moleküller de (B7 veya CD40) mevcuttur. Bu kostimülatör moleküller T-hücre yüzeyindeki CD28 veya CD40 liganda bağlandıklarında T-hücresinin aktivasyonuna yol açarlar. CD4+ Th-hücreleri bu ikincil sinyal yolu aracılığıyla MHC class II molekülü ile birleşmiş otoantijen kompleksine bağlanır ve aktive olur. Aktif Th-hücreleri çoğalır ve sitokin üretirler. Ancak GH" ndaki tiroisitler yüzeylerinde HLA sınıf II molekülü eksprese etmelerine rağmen kostimülatör moleküllerden (CD80, CD86) yoksundurlar (31). Bu nedenle GH"de T lenfositlerinin bu kostimulatuar molekülleri taşıyan dendritik hücreler aracılığıyla tetiklenebileceği tahmin edilmektedir. Daha sonra tiroid hücreleri tarafından sunulan antijenlerin ve tiroidi infiltre eden lenfositlerden salınan (IL-13, IL-15 ve IL-6 gibi) sitokinlerin otoimmün süreci alevlendirdiği bilinmektedir (32).



Şekil 8: Graves hastalığının etyopatogenezi:

Tiroidi uyaran antikörlerin (TRAb) tirotropin reseptörünü aktif hale getirmesiyle aşırı miktarda tiroid hormonu üretilir. Tiroid bezi içindeki inflamatuvar hücrelerden sentezlenen IL-1, TNF- α , IFN- γ gibi sitokinler tiroisitlerde CD54, CD 40 gibi adhezyon molekülünün ve HLA sınıf II molekülünün ekspresyonunu arttırırlar. Bu sitokinler tiroid içi otoimmün sürecin devam etmesini sağlarlar. Antitiroid ilaçlar tiroid bezi içindeki sitokinlerin üretimini de baskılamaktadır (32 nolu kaynaktan adapte edilmiştir).

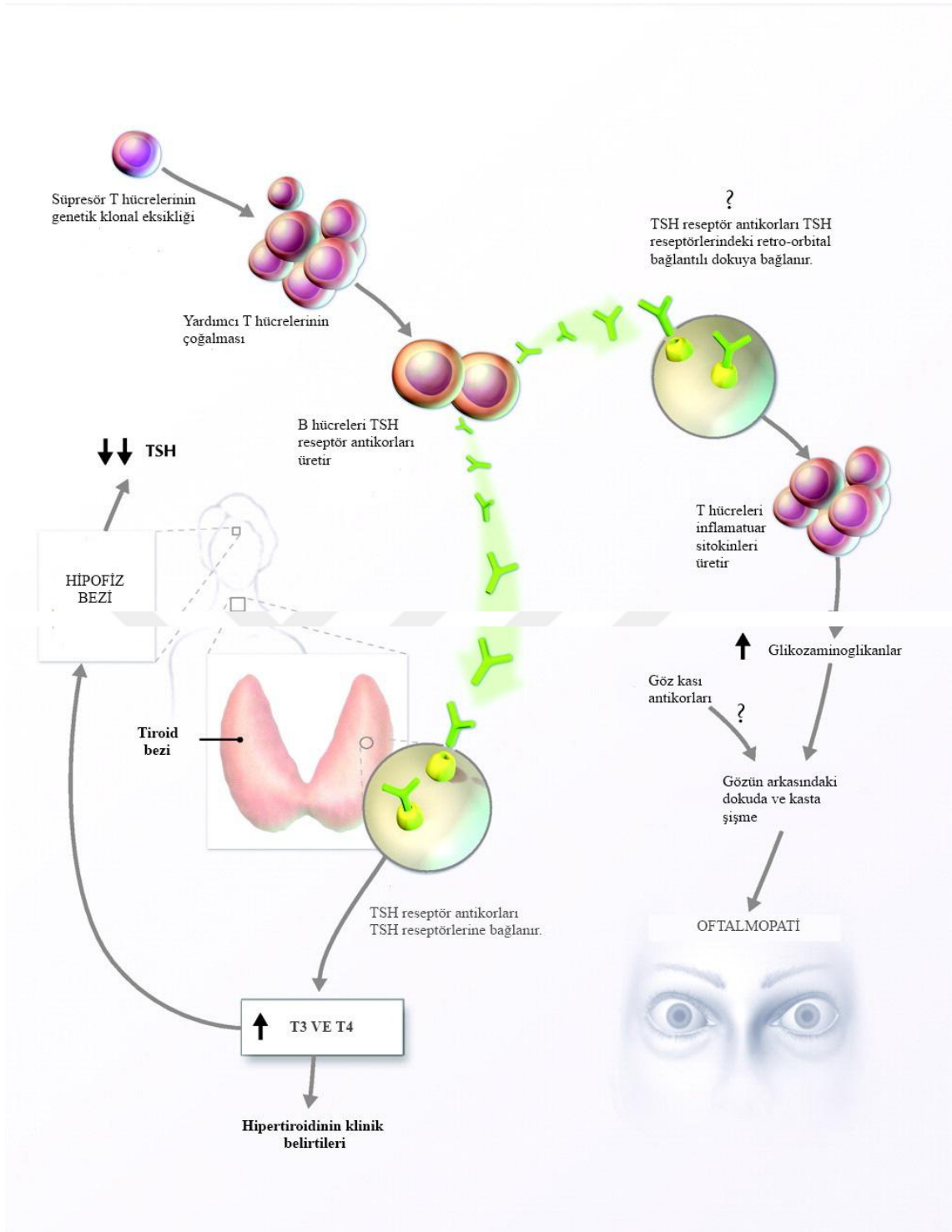
Graves hastalığına neden olan birçok predispozan faktör tanımlanmıştır. GH birçok gen lokusunu birlikte tutan kompleks genetik bir hastalıktır (33). Monozigot ikizlerde Graves'in görülme oranı % 30-40 iken dizigot ikizlerde bu oran % 3-9 arasındadır (34). Ayrıca GH olanların ailesinde veya kendisinde Addison, insülin bağımlı diyabet, Hashimoto tiroiditi, miyastenia gravis, alopesi areata, çölyak hastalığı, primer gonadal yetmezlik, vitiligo, pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (35). Farklı etnik gruplara göre farklı HLA tipleri GH'nin

oluşumundan sorumlu tutulmuştur. Beyaz ırkta HLA-DR3 ve HLA-DQ1501 haplotipleri GH oluşumunda etkili bulunmuştur, ancak bu genler de % 5'den az genetik eğilim yaratmaktadır (18, 22, 34). Özellikle T hücresi üzerinde immünomodülatör etkisi bulunan CTLA-4 (Cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4) geni polimorfizmi ise bazı ırklarda gösterilmiştir. Ayrıca 14q31, 18q21, 20q11, Xp11 gibi kromozomal lokasyonlar GH'ye eğilimi olan kişilerde sorumlu olarak gösterilmiştir (34,36).

Graves hastalığının kadınlarda ve özellikle üreme çağında daha sık olması östrojenin immün sistem üzerine etkisi veya X kromozomu ile ilişkili bir gen vasıtasıyla olabilir. Ancak bunun sebebi tam açıklanamamıştır (33). Yine gebelikte artmış olan östrojenin etkisine bağlı olarak immünoşüpresyon mevcuttur ve doğumdan sonra plasental immünoşüpresyonun kalkması sonucu özellikle postpartum dönemin ilk aylarında GH'nin görülme olasılığı artmıştır (37).

Sigara içmek, az oranda GH ile ilişkili olmakla beraber yüksek oranda oftalmopati ile ilişkilidir (36,37). Özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde yaşayan kişiler başta olmak üzere iyot veya iyot içeren ilaçlar GH'yi ortaya çıkarabilmektedir (18,22,33). Emosyonel stresin GH'nin başlamasında etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca başta *Yersinia enterocolitica* olmak üzere bazı viral ve bakteriyel enfeksiyonların GH ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu faktörlere ek olarak IFN- α tedavisi, yüksek Ig-E düzeyi, eksternal ışınlama gibi nedenlerin de GH'ye neden olabileceği yönünde veriler bulunmaktadır (18,22,33,36,37).

Oftalmopati patogeneğinde, TSHR veya ona benzer tiroid ile ortak bir anitijen varlığına bağlı olarak ekstraoküler kasların, bağ ve yağ dokunun lenfosit ve makrofajlarca infiltrasyonu vardır. Buradaki immün hücrelerin salgıladıkları sitokinler sonucunda fibroblastlarca hidrofilik glikozaminoglikanlar salgınır ve ödem meydana gelir (Şekil 9). Dermopati de buna benzer bir mekanizma ile oluşmaktadır (18,22,38,39).



Sekil 9: Graves hastalığı ile ilgili mekanizmalar (35 nolu kaynaktan adapte edilmiştir)

Klinik ve Laboratuvar Bulgular

Graves hastalığında tirotoksikoz bulgularının (halsizlik, sinirlilik, carpıntı, kilo kaybı, nefes darlığı, sıcağa tahammülsüzlük, iştah artışı, oligomenore, terleme, yumuşak

dışkılama veya diyare) yanı sıra guatr, oftalmopati ve dermopati ile ilgili semptom ve bulgular da gözlenebilmektedir. Çoğu zaman tiroid nodülsüz, yumuşak kıvamlıdır ve normalin 2-3 katı olacak şekilde simetrik ve diffüz olarak büyümüştür (18,25). Klinik olarak belirgin oftalmopati % 30-50 kadar hastada görülebilir, ancak görüntüleme yöntemleri ile hastaların tamamına yakınında göz tutulumu saptanabilir. Oftalmopati sıklıkla bilateraldir, fakat tutulum şiddeti asimetric olabilir (18,22,23). Oftalmopatinin şiddetine bağlı olarak gözde kapak retraksiyonu, periorbital ödem, ekzoftalmus, göz hareketlerinde kısıtlılık, diplopi, kemozis, korneal enfeksiyon ve ülserasyon, optik nöropati, papilla ödemi oluşabilir (22,25).

İnfiltratif dermopati ise GH'nin geç ve nadir (% 2-3) bir bulgusudur. Glikozaminoglikanların depolanmasına bağlıdır (40). Genellikle tibia ön yüzünde ve ayak sırtında hiperpigmente ve gode bırakmayan ödem şeklindedir. Dermopatiye sıklıkla oftalmopati, yüksek TRab değerleri eşlik eder (23,41,42). Yine nadir olarak el ve ayaklarda yumuşak doku şişmesi ve parmaklarda çomaklaşma ile karakterize tiroid akropatisi görülebilir (18,25).

İnfiltratif oftalmopati, guatr ve hipertiroidizmin birlikte olması GH tanısı koymak için yeterlidir. Biyokimyasal olarak TSH baskılanmış, serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) artmıştır. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde sT4 normal, TSH düşük iken sT3 artmış (T3 Tirotoksikozu) olabilir ($T3/T4 > 20$ veya $sT3/sT4 > 2.5$) (13,18). GH'li hastaların çoğunda TPO'ya karşı (anti-TPO) ve Tg'e karşı (anti-Tg) oluşan antikorlar yüksek saptanabilir. Ancak diğer otoimmün tiroid hastalığı olanlar ve normal kişilerde de pozitif olabilmektedir. Tiroid doppler ultrasonografisinde (USG) kanlanmada belirgin artış saptanır. Tiroid sintigrafisi ise tiroid boyutunu saptamak ve nodül varsa karakterini belirlemek için kullanılabilir (23). Sintigrafide diffüz aktivite artışı vardır. GH'de RAI uptake'i artmıştır ve özellikle tiroiditlerden ayırımında önemlidir (5). TRAb tayini GH'ye özgü bir testtir ve ölçümünde başlıca 2 yöntem kullanılır. Birincisi, hastadaki anormal immünoglobulinin, TSH'nin TSHR'ye bağlanmasını inhibe etme derecesini ölçen yöntemdir ve GH'lilerin % 80'inde pozitifdir. Diğerisi ise insan rekombinan TSHR'nin kullanıldığı, sensitivitesi daha yüksek olan yöntemdir ve bununla % 99'a varan oranlarda pozitiflik saptanabilir (22,25,42). TRAb tayini özellikle klinik ve laboratuvar bulgusu bariz olmayanlarda, ötiroidik oftalmopatilerde, gebe GH'lilerde

neonatal GH olasılığını saptamada ve özellikle son zamanlarda antitiroid ilaç tedavisi öncesi veya sonrasında remisyon olasılığını tahmin etmede kullanılmaktadır (42,43).

Graves hastalığında ekzoftalminin derecesi Hertel veya Luedde ekzoftalmometreleri ile ölçülebilmektedir. Hertel ölçümlerine göre; <20 mm normal, 21-23mm minimal, 24-27mm orta, >28 mm şiddetli olarak derecelendirilir (40). Yine oftalmopatinin klinik olarak şiddetini belirlemede Amerikan Tiroid Birliği'nin NOSPECS sınıflandırması yardımcı olmaktadır (18,44). Eğer tek taraflı ekzoftalmi mevcutsa buna sebep olabilecek diğer nedenlerden (orbita tümörleri, arteriovenöz malformasyon, kavernöz sinüs trombozu) ayırımı için bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (22,44).

Tedavi

Graves hastalığı tedavisinde tıyonamid grubu antitiroid ilaçlar, RAİ ve tiroidektomi uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Ancak bunlar tirotoksikoz ve oftalmopati bulgularını baskılayan palyatif tedaviler olup, hastalığın immünopatogeneze yönelik bir tedavi şu an için mevcut değildir (18). Tedavi seçimi bölgesel farklılık göstermektedir.

ABD'de erişkin GH'lilerde RAİ ilk olarak tercih edilirken, Avrupa ve Japonya'da ise antitiroid ilaçlar ilk sırada tercih edilmektedir (46). Graves hastalığı tedavisinde en çok kullanılan antitiroid ilaçlar tıyonamid grubundan olan propiltiourasil (PTU), metimazol ve karbimazoldür. Ülkemizde daha çok PTU ve karbimazolün aktif metaboliti olan metimazol tercih edilmektedir (22,25). Bu ilaçlar etkilerini TPO üzerinden iyodun oksidasyonu, organifikasyonu ve iyodotirozinlerin birleşmesini engelleyerek gösterirler. Fakat tiroiddeki depolanmış hormonlar ve iyot alımı üzerine etkileri yoktur (41). Ayrıca yüksek dozlarda PTU (>600 mg/gün), tip1 deiyodinazı inhibe ederek periferde T4'ün T3'e dönüşmesini engeller. Bu etkisi özellikle sT3'ü daha hızlı düşürmesi açısından ciddi hipertiroidizm ve tirotoksik krizde önemlidir (18,42,46). PTU ve metimazol intestinal sistemden hızla emilirler, serum yarı ömürleri PTU'da 75 dakika, metimazolde ise 4-6 saattir (45). Ancak bu ilaçların tiroide birikmeleri ve de yavaş metabolizasyonları nedeni ile PTU'nun etki süresi yaklaşık 12-24 saat iken bu süre metimazolde 40 saat civarındadır (41). Ayrıca

metimazol eşit dozlarda PTU'ya göre 10 kat daha güçlüdür (46). Tiyonamidlerin diğer önemli özelliği ise immünosüpresif etkileridir. Tiroidde toplandıkları için bu etkisi daha çok burada gözükür. Tiroid hücrelerinde sitokin ve prostaglandin salınımını, antijen sunumunu ve intratiroidal lenfosit infiltrasyonunu azaltabilmektedirler. Ayrıca ilaç tedavisi boyunca tiroid otoantikorlarının seviyesi düşebilmektedir (18,45).

Başlangıç dozu olarak genellikle PTU için günde 3 kez 100 mg tercih edilirken, metimazol için ise 15-30 mg/gün dozunda günde 1 veya 2 kez verilmesi tercih edilmektedir (47). Dirençli olgularda PTU 600 mg/gün, metimazol ise 60 mg/gün dozunda, hatta tiroid fırtınasında PTU 1200 mg/gün ve metimazol 100 mg/gün dozunda verilebilmektedir (18,46,48). İlk tedaviye başladıktan sonra 4-6 haftada bir hormon takibi yapılmalıdır, 3-6 ay sonra 2-3 ayda bir ve sonrasında da 4-6 ayda bir takip edilmelidir (47). Genellikle metimazol ile 4-6 haftada ve PTU ile 12 haftada sT3 ve sT4 normale dönmeye başlar, sonrasında bunu TSH takip eder (49). Tercih edilen tedavi süresi hastaya göre değişmekle beraber genellikle 18-24 ay arasındadır (22,47).

Tiyonamidlerin % 1-5 oranında görülen ateş, döküntü, ürtiker, hafif transaminaz artışı ve artralji gibi minör yan etkileri yanında % 0,5 hastada görülen agranülositoz en önemli yan etkisidir (50). Ayrıca özellikle PTU ile vaskülit ve hepatotoksisite görülürken, metimazol ile kolestatik tipte sarılık olabilmektedir (47). PTU'nun metimazole göre plasentaya ve anne sütüne daha az geçmesi ve metimazol ile nadir de olsa aplazia kutis, koanal atrezi ve özofagial atrezi vakaları bulunması sebebiyle, gebe ve emzirenlerde yaygın olarak PTU ilk sırada tercih edilmektedir (22,46).

ATİ ile tedavinin en önemli dezavantajı, nüks olasılığının yüksek (% 30-70) oluşudur. Yeterli süre ve dozda ATİ kullanımı sonrası nüks geliştiğinde veya ciddi yan etki çıktığında beklemeden RAI-131 veya cerrahi gibi daha kesin bir tedavi yöntemi tavsiye edilmelidir (9).

Graves hastalığı tedavisinde beta blokerler çarpıntı, anksiyete, titreme ve sıcak intoleransı gibi aşırı sempatik aktiviteye bağlı yakınmaları azaltmak için kullanılabilir. Bunlardan en çok kullanılan propranololün ayrıca periferde T4'den T3 oluşumunu engelleyici etkisi vardır. Genellikle tanısal işlem sürecinde veya tiyonamidlerin etkisi başlayana kadar geçen sürede verilirler (41,42). Hormon seviyelerini hızla düşürdüğü

için iyotlu ilaçlar (potasyum iyodür, lugol, sodyum ipodat) ve bunların yanında kortikosteroidler ciddi tirotoksikozlarda kısa süreli olarak kullanılabilir (18,48).

Graves hastalığı tedavisindeki diğer yöntem olan radyoaktif iyot (RAİ) tedavisinde genellikle I-131 izotopu kapsül veya su içinde verilir. Alınan RAİ hızla intestinal sistemden emilerek tiroide toplanır ve burada yaydığı beta ışınları ile folikül hücrelerinde inflamasyon, nekroz ve fibroze neden olur (46). Cerrahinin komplikasyonları olmadan tiroide ablasyonu sağlar, ancak 5 yıllık % 30, 10 yıllık % 40 kadar hipotiroidi komplikasyonu gelişmektedir (18). RAİ tedavisinin etkisi 6-8 hafta içinde görülmeye başlar. Bu nedenle tedavinin etkinliğinin belirlenmesi için tiroide testlerinin değerlendirilmesi işleminden 2 ay sonra yapılmalıdır (9). Genellikle tiyonyamidler veya cerrahiden sonra nüks gelişen hastalarda tercih edilmektedir.

RAİ alındıktan 5-10 gün sonra radyasyon tiroditine bağlı olarak depolanmış olan hormonların salınımı ile oluşan, tiroide ağrı ile karakterize geçici hipertiroidizm tablosu gelişebilir. Bu sebeple yaşlılarda ve bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlarda RAİ öncesinde tiyonyamidler verilebilir (35). Ancak tiyonyamidler RAİ'nin etkisini azaltılabileceği için RAİ'den en az 3 gün önce kesilmelidir (46). RAİ özellikle başta sigara içenlerde olmak üzere oftalmopatiyi kötüleştirir. Bu etkisi genellikle geçicidir ancak bazen dramatik olabilir. RAİ ile beraber başlanacak ve 3 ayda kademeli olarak kesilecek olan oral prednizon (0,4-0,5 mg/kg) tedavisi ile bu etkisi azaltılabilmektedir (22,51). Gebe ve emzirenlerde RAİ kontrendikedir. RAİ alacaklarda gebelik sorgulanmalıdır ve RAİ almış olanların 1 yıl süreyle gebe kalmaması önerilmektedir (49).

Graves'li hastanın basıya yol açan büyük guatrı olması, tiyonyamidleri ve RAİ'yi tolere edememesi veya istememesi, guatrla birlikte özellikle malign potansiyel taşıyan nodülü olması, genç hasta olması ve RAİ'den sonra oftalmopatinin kötüleşme riski bulunması durumunda cerrahi tedavi tercih edilebilir (35,52). Gebelikte tiyonyamidlerin başarısız olması veya ciddi yan etkileri gelişmesi durumunda özellikle ikinci trimesterde cerrahi uygulanabilir (49). Cerrahi tedavi seçiminde geleneksel yöntem olan subtotal tiroidektomi yanında nüks olasılığını azaltmak açısından total veya totale yakın tiroidektomi de tercih edilmektedir (22,46). Cerrahi ile % 90'ın üzerinde

hastada hızla düzelme sağlanmaktadır, yaklaşık % 1-2 hastada laringeal sinir felci veya hipoparatiroidizm komplikasyonları gelişebilmektedir (50).

Oftalmopati seyrine hipertiroidizm ve hipotiroidizmin olumsuz etkisi olduğu için en kısa zamanda ötiroidi sağlanmalıdır. Cerrahi tedavi ve tiyonamidlerin oftalmopati üzerine etkisi yok iken RAI'nin olumsuz etkisi olabileceği bilinmektedir (18). Hafif derecedeki oftalmopati tedavisinde renkli gözlükler kullanmak, sigarayı bırakmak, yatağın başını yükseltmek ve suni gözyaşları kullanılması gibi yöntemler genellikle yeterli olmaktadır (24).

Orta ve şiddetli oftalmopatilerde glukokortikoidler (intravenöz, oral veya lokal) ve orbital ışınlama tercih edilebilmektedir. Yine bunların yanında somatostatin analogları, intravenöz immünoglobulinler, siklosporin ve plazmaferez denenmekte olan tedavilerdir (18,46,51). Eğer hastada şiddetli kornea ülserasyonu ve enfeksiyonuna bağlı retina ve optik sinir harabiyeti oluşmuşsa, kompresyona bağlı optik nöropati gelişmişse, şiddetli propitozis veya ciddi oranda şaşılık varsa, diğer tedavilerle yanıt alınmamışsa ya da kozmetik sorunlar mevcutsa cerrahi tedavi yöntemleri (orbital dekompresyon, göz kapağı cerrahisi, ekstraoküler kas cerrahisi) uygulanabilmektedir (18,22,51).

Dermopati tedavisinde ise genellikle topikal steroidler yeterli olmaktadır (18,39).

2.3. Osteopontin

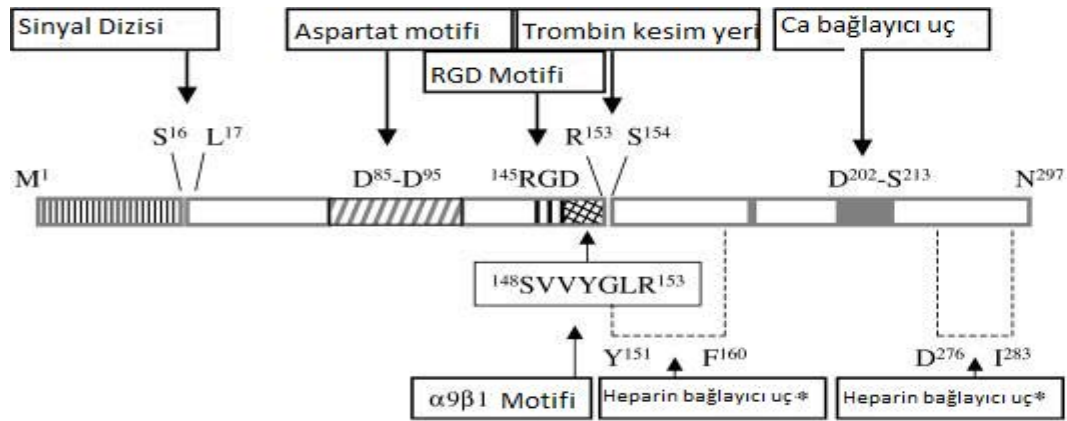
Young ve ark. tarafından 1990 yılında tarif edilen osteopontin asidik, hidrofilik ve negatif yük yoğunluğuna sahip bir moleküldür (53). Osteopontin (OPN) ekstrasellüler matriks proteinlerindendir. 4. kromozomda yer alan multi- allelik bir gen tarafından üretilen 60 kDa ağırlığında ve fosfoglikoprotein yapıya sahip bir moleküldür. İnsanda gen diziliminin 4q13 kolunda bulunan OPN 7 ekzon ve 6 introndan oluşur (54). Yapısında yaygın olarak bulunan arginin-glisin-aspartat (RDG) sekansı bir çok ekstrasellüler matriks proteininde olduğu gibi, integrin reseptörleri ile bağlantı kurar (55). Matrisellüler protein ailesi içerisinde yer alan tenascin-C, tenascin-X, osteonektin, trombospondin-1 ve 2 ve osteopontin temel olarak hücre-matriks etkileşimlerini ve hücre fonksiyonlarını modüle eder. Dokunun sağlam kalabilmesi için iyi organize olmuş

bir ekstrasellüler matriksin varlığı gereklidir. Bu organizasyon, matriks yapının içerisinde yapısal olarak görev almayan fakat hücreler arası ve hücre-matriks ilişkisini düzenleyen protein yapıdaki bu maddelerce sağlanmaktadır (56).

Birçok matrisellüler proteinde olduğu gibi, osteopontin de embriyonik hayatta yoğun miktarda sentez edilmekle beraber doğumdan sonra düzeyi süratle azalır. Yetişkinlerde bazı dokularda (en çok kemik ve böbrek dokusunda ve sıralanmış epitelyal yüzeylerde) fizyolojik olarak ve düşük düzeylerde sentezlenir (57).

Osteopontinin yapısı:

Osteopontin, aspartik asit yönünden zengin, içerdiği serin ve treonin aminoasitleri nedeniyle yüksek oranda fosforlanmış bir proteindir. Osteopontinin 2 adet heparin bağlama bölgesi, 1 adet trombin bağlama bölgesi ve 1 adet kalsium bağlama bölgesi bulunduğu ileri sürülmektedir (Şekil 10). Ayrıca matriks metalloproteinaz 3 ve 7 bağlanmaktadır. Bu bağlanma sayesinde osteopontine bağlı 2 fonksiyonel bölüm oluşmuştur (58). Bu bölümler N terminal ve C terminal bölümleridir. N terminal bölümü, integrin resptörlerinin osteopontine bağlanmasını sağlayan kısım olan RDG'dir. C terminal bölümü ise CD44 (Hyaluronik asit reseptörü) varyantlarının bağlandığı kısmı oluşturmaktadır.



M, metionin; S, serin; L, lösin; D, aspartat; R, arjinin; G, glisine; N, asparajin; V, valin; Y tirosine; F, fenilalanine; I, isolösin. *Varsayılan bağlayıcı motif

Şekil 10: Osteopontinin yapısı (59 nolu kaynaktan adapte edilmiştir)

Osteopontin sentezinin arttığı bazı durumlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.(Tablo 2)
(57,60,61,62,63,64,65,66,67,68)

• Kanser • Arteriyel restenoz • Arteriyoskleroz • Native valvuler stenoz • Bioprostetik valvuler stenoz • Renal tubulointerstiyal fibroz	• Miyokart enfarktüsü • Felç • Sarkoidoz • Granülomlar • Tüberküloz • Nefrolitiaz
--	---

Tablo 2:Osteopontin düzeyini artıran hastalıklar

Osteopontin Ekspresyonunun Düzenlenmesi

OPN ekspresyonunun düzenlenmesi tam olarak anlaşılamamıştır. D vitamini cevabı, interferon uyarıcı elementler, glukokortikoidler, pürinden zengin dizilim OPN'yi uyarır (57, 69, 70). Öncül yangı sitokini olan nitrik oksit (NO) ve endotoksin de makrofaja etkiyerek OPN yazılım ve ekspresyonunu artırır (71). IL- 1, IL-2, TNF-alfa, PDGF (platelet-derived growth factor) gibi sitokinler protein kinaz C'ye etkiyerek OPN transkripsiyonunu sağlar (57, 69). Ayrıca anjiotensin 2, TGF-beta, hipoksi, hiperglisemi de OPN'nin düzenlenmesini hızlandırır (72,73,74,75). Vasküler kalsifikasyon üretiminin artmasının ektopik kalsifikasyonu önleme çabasıdan olduğu sanılmaktadır (76). Osteoklast kaynaklı OPN hidroksilapatit formasyonunu inhibe eder ve üriner kristalizasyonu kontrol eder (77, 78).

Osteopontinin iÇevleri

Osteopontin; biyomineralizasyonda, yangıda, distrofik kalsifikasyonda, yara iyileşmesinde, granüloamatöz oluşumlarda, fibrozisde, nitrik oksitin düzenlenmesinde, tümöral metastazda ve hücre canlılığını korumada rol alır (Şekil 11) (79). Mineralize dokuların ekstraselüler matriksinde, yangı anında ekstraselüler sıvıda bulunur. Buna göre OPN kemik ve böbreklerde en çok bulunsa da epitelyel örtü hücrelerinin çoğu bu proteini salgılar (80). OPN en çok tükürük, süt ve safrada bulunur. Böbreklerdeki görevi nitrik oksit sentazın (NOS) düzenlenmesi ve üriner kalsiyum oksalat birikim inhibisyonudur (81).



Şekil 11: Osteopontinin başlıca önemli biyolojik fonksiyonları (79 nolu kaynaktan adapte edilmiştir)

Osteopontin'in birçok karmaşık ve içinde bulunulan patolojik/fizyolojik konuma göre değişkenlik gösteren fonksiyonu (pro/anti-inflamatuvar, pro/anti-apoptotik) gösterilmiştir (57). Fizyolojik durumlarda osteopontin; diğer matriks proteinleri, integrinler, inflamatuvar moleküller ve sitokinlerle etkileşim içerisinde bulunarak ekstrasellüler matriksi regüle eder. Böylece fibrozis ve yara iyileşmesi organize şekilde yürütülür. Matriks yeniden şekillenmesi düzgün şekilde gerçekleşir. Bunun kanıtı olarak, osteopontin'den muaf (osteopontin-null) farelerde kollajen depolanması ve matriks şekillenmesi düzgün şekilde yapılamamış ve yara iyileşmesi bozulmuştur (82).

Tüm matrisellüler proteinlerde olduğu gibi, osteopontin de, patolojik durumlarda yeniden sentezlenmeye başlanır. Bunların başında kanser, aterosklerozis, miyokard infarktüsü, fokal inme ve distrofik kalsifikasyonlar gelir. Osteopontin „in invaziv meme kanserinde p53 ile beraber, tümörün progresyonu ile orantılı şekilde arttığı ve ileri evre meme kanserinde sağ kalım ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (83,84). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise asbest maruziyeti olan hastalarda plevral mezotelyoma gelişen hastalarda osteopontin düzeyi, gelişmeyenlere göre daha yüksek saptanmıştır ve osteopontin düzeyinin takip edilmesinin mezotelyoma gelişimini yüksek oranda özgüllük ve duyarlılık ile ön görülebileceği belirtilmiştir (85). Coppola ve ark., gastrik, kolorektal, pankreas, akciğer ve over karsinomlarında, diğer kanserlere göre

osteopontin düzeyinin daha fazla arttığını ve düzeyinin tümörün patolojik evresi ile doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir (86).

Semptomatik (fokal norolojik bulgu saptanan) ve asemptomatik karotis arter darlığı saptanan hastalarda end-arterektomi materyallerinde osteopontin konsantrasyonları karşılaştırıldığında semptomatik hastaların karotis arter plaklarında 4 kat daha fazla osteopontin sentezlendiği gösterilmiştir. Bu sonuç, osteopontin'in kararsız karotis plağı gelişiminde rol oynayabileceği şeklinde yorumlanmıştır (87).

Osteopontin dokuların distrofik kalsifikasyonunda da önemli görev üstlenmektedir. Asidik yapıdaki osteopontin, hidroksiapatit kristallerine bağlanır ve hidroksiapatit formasyonunu bozar , ayrıca ektopik kalsifikasyonun fagositoz yoluyla rezorbsiyonunda rol oynayan makrofajların aktive olmasını sağlar; osteoklastlardaki reseptörlerine bağlanmak suretiyle de osteoklast aktivasyonuna ve kalsifikasyonun rezorbsiyonuna neden olur (88,89,90). İnsanlarda kalp kapakçıklarında ve aterosklerotik lezyonlarda meydana gelen kalsifikasyonda osteopontin'in yeri ile ilgili olarak invivo ve invitro çalışmalarda ilginç sonuçlar elde edilmiştir. İnsan aort kapağındaki kalsifikasyon derecesi ile aortik dokudaki osteopontin düzeyi ve makrofaj akümüasyonu arasında çok kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir (91). Benzer şekilde biyoprostetik kalp kapakçıklarında kalsifikasyon meydana gelen alanlarda osteopontin düzeyi de yüksek oranda saptanmıştır (92). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise, kalsifiye romatizmal kapaklarda osteopontin ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur (93).

Enflamasyon ve Osteopontin

Osteopontin inflamasyon varlığında, inflamatuvar süreçte rol alan tüm hücrelerde (makrofaj, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblast) sentezlenmeye başlar (94). Osteopontin makrofajlar başta olmak üzere inflamatuvar hücrelerin inflamatuvar alana migrasyonu ve adezyonu , reaktif oksijen metabolitlerinin üretimi ve sitokinlerin salınımında modülatör olarak görev yapmaktadır ve inflamasyonu regüle etmektedir (95,96,97). Osteopontin integrin ve CD44 ile etkileşerek Th1 hücre aktivasyonunu artırırken, Th2 ekspresyonunu azaltır ve tip 1 (hücrel) immunitenin erken bir komponentidir; ayrıca poliklonal B hücre aktivasyonuna neden olur (96,98). Yine T

hücrelerinden CD3 aracılı IFN- γ ve CD 40 ligand ekspresyonunu artırır, böylece periferdeki mononukleer hücrelerden IL-12 salınımını uyarır ve IL-12 inflamasyon döngüsündeki diğer sitokinlerin salınımını indükler (99). Diğer yandan da endotel hücrelerinden NO salınımını baskılar (100). Sonuç olarak enflamasyonun geç döneminde osteopontinin TH1 etkisi B lenfositlerince IgG2a salgılanmasını sağlar ve hücre içi patojenlerin öldürülmesi ile organa özgü bağışıklık gerçekleşmiş olur.

Osteopontin molekülündeki bir bölge fagositozda etkin olan bir makrofaj reseptör bölgesi olarak işlev görmektedir, böylece osteopontin makrofaj fagositozunu da artırır (55). Özetle; osteopontin makrofaj adezyonu, migrasyonu, fagositozu, T hücre sinyalizasyonu ve aktivasyonu, sitokin ve reaktif oksijen moleküllerinin üretimi ve hücre farklılaşması gibi inflamasyonun tüm tetik noktalarında görev alarak regulasyon işlevini yürütmektedir. Takemoto ve ark., kültür ortamına sentetik bir 3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörü eklediklerinde, ratların düz kas hücrelerinden osteopontin ekspresyonunun azaldığını göstermişlerdir. Bu durum, statinlerin anti-inflamatuar etkilerinin diğer bir kanıtı olarak sunulmuştur (101).

3. MATERYAL- METOD

Çalışmaya aralık 2012-mart 2013 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji polikliniğine başvuran 50 hasta alındı. Bunların 30'u (4 erkek, 26 kadın) yeni tanı almış Graves hastası iken, 20'si (7 erkek, 13 kadın) sağlıklı kontrol grubunu oluşturmaktaydı. Bu hastaların tanısı; hipertiroidi kliniği, fizik muayene bulguları, tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi (sT3 ve sT4'nin yüksekliği, TSH'nin baskılanması), TRAb pozitifliği, tiroid ultrasonografisi ve tiroid sintigrafisine dayanılarak konuldu. Graves tanısı koyulan hastalara antitiroid ilaç tedavisi başlandı. Hastaların tedavi öncesinde serum osteopontin düzeylerinin değerlendirilmesi için kan örnekleri ayrıldı. Hastalara 2-3 aylık ilaç tedavisi sonrası tekrar TFT bakılarak serum osteopontin düzeylerinin incelenmesi için kan örnekleri ayrılarak saklandı.

Sağlıklı kontrol grubu, tiroid hastalığı açısından bilinen bir yakınması ve hikayesi olmayan, ciddi sistemik hastalığı bulunmayan, herhangi bir nedenle İç Hastalıkları

Polikliniği'ne başvurmuş ve rutin tetkikleri sırasında yapılmış olan tiroid fonksiyon testleri normal seviyedeki kişilerden seçildi. Serum osteopontin düzeylerinin bakılması için kan örnekleri saklandı.

TSH, sT3, sT4, anti-Tg, anti-TPO konsantrasyonları elektrokemiluminesans yöntemiyle Siemens ACS CENTAUR otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak çalışıldı (Siemens Corporation, USA). Ölçülen sT3 için referans aralık 2,3-4,2 pg/ml, sT4 için 0,74-1,52 ng/ml, TSH için 0,35-5,5 IU/ml olarak bildirildi. Anti-TPO ve anti-Tg için referans aralıkları sırası ile 35 IU/mL ve 40 IU/mL olup üzerindeki değerler otoimmün tiroid hastalıkları açısından pozitif olarak kabul edildi.

TSH reseptör antikor düzeyleri, manuel olarak radyoimmunoassay yöntemi ile çalışılmış olup 2 U/L altındaki değerler negatif; 2,1-3,5 U/L arasındaki değerler sınırda pozitif, 3,5 U/L üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

Serum Osteopontin düzeyleri Human Osteopontin ELİSA kiti (Bioscience, Vienna, Austria) ile Labotech mikroelisa cihazında çalışıldı. Ortalama referans aralığı 20,3 ng/ml olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan graves hastalarına tiroid bezinin parankim yapısı, nodüllerin sayısı, boyutları, ekojenite ve aktiviteleri ultrasonografik ve sintigrafik yöntemler kullanılarak belirlendi.

Olgulara bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak bu çalışmaya gönüllü olarak katılmaları sağlandı. Çalışmanın lokal etik kurul başvurusu yapıldı ve onayı alındı.

İstatistiksel analiz:

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 for Windows paket programında %95 güvenle yapıldı. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Chi-Square ve Fisher's Exact test, sürekli verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U istatistiksel analizleri kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

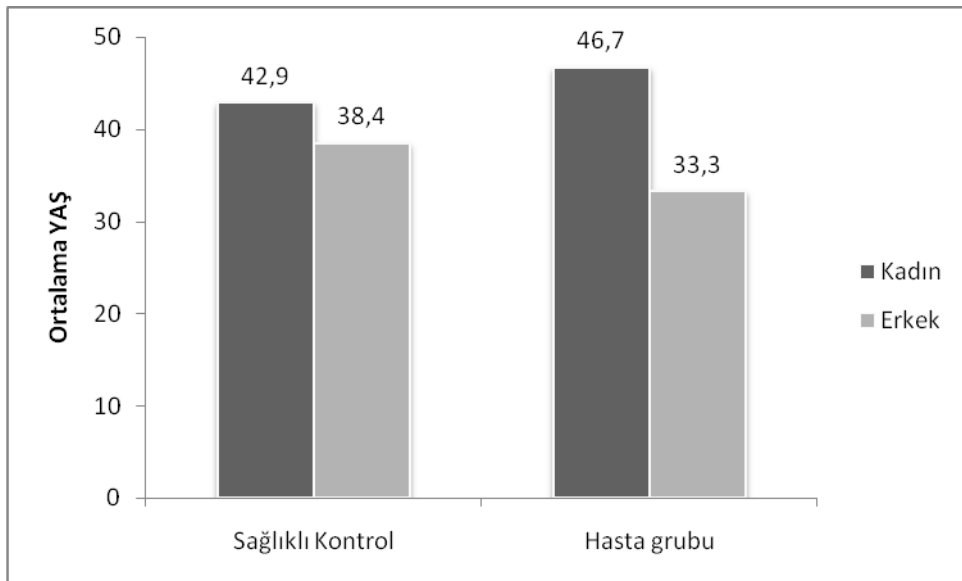
4. SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $44,87 \pm 15,46$ yıl iken sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $41,3 \pm 16,54$ yıl idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 26'sı kadın, 4'ü erkek ; sağlıklı kontrol grubunun ise 13'ü kadın, 7'si erkek idi. Cinsiyete göre dağılımda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyete göre dağılımları tablo 3'de görülmektedir.

Grup	Cinsiyet		
	Kadın	Erkek	Total
	Ort.±SS n	Ort.±SS n	Ort.±SS n
Sağlıklı Kontrol	$42,85 \pm 18,29$ n:13	$38,43 \pm 13,5$ n:7	$41,3 \pm 16,54$ n:20
Hasta grubu	$46,65 \pm 15,5$ n:26	$33,25 \pm 10,01$ n:4	$44,87 \pm 15,46$ n:30
Total	$45,38 \pm 16,34$ n:39	$36,55 \pm 12,09$ n:11	$43,44 \pm 15,83$ n:50

(n: Hasta sayısı)

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubu olguların cinsiyet ve yaş göre ortalama dağılımı



Grafik 1: Çalışma ve kontrol grubu olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı

Olguların demografik ve klinik özellikleri dağılımı incelendiğinde; ailede otoimmün tiroid hastalığı olması, klinik bulgular ve ekzoftalmus varlığı oranları açısından hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Hasta grubunun % 46,7'sinde ailede otoimmün tiroid hastalığı öyküsü mevcut iken sağlıklı kontrol grubunda ise bu oran % 15 saptanmıştır ($p<0,05$).

Hastaların % 66,7'sinde hipertiroidinin tüm semptomları görülmekteydi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Hasta grubunun %26,7'sinde egzoftalmus saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,05$). Egzoftalmus saptanan hastaların Hertel egzoftalmometreleri ile ölçümleri yapıldı. Hertel ölçüm sonuçları ile tiroid fonksiyon testleri ve osteopontin sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p>0,05$).

Diğer değişkenler (cinsiyet, eğitim düzeyi, sigara, ek hastalıklar, kullandığı ilaçlar, diyetle iyot alımı) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Olguların demografik özellikleri ve klinik bulgularına göre dağılımı tablo 4'te görülmektedir.

		Grup				Total		P
		Sağlıklı Kontrol		Hasta grubu				
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	13	65	26	86,7	39	78	0,090
	Erkek	7	35	4	13,3	11	22	
Eğitim	İlkokul	2	10	8	26,7	10	20	0,271
	Ortaokul	5	25	6	20	11	22	
	Lise	8	40	10	33,3	18	36	
	Üniversite	5	25	6	20	11	22	
Sigara	Kullanıyor	9	45	9	30	18	36	0,221
	Kullanmıyor	11	55	20	66,7	31	62	
	Bırakmış	-	-	1	3,3	1	2	
Ailenin otoimmuntiroidhast.	Yok	17	85	16	53,3	33	66	0,021
	Var	3	15	14	46,7	17	34	
Kullandığı ilaçlar	Yok	12	60	22	73,3	34	68	0,346
	Antidiyabetikler	1	5	-	-	1	2	
	Antihipertansifler	5	25	4	13,3	9	18	
	Antihipertansif + Antidiyabetik	2	10	1	3,3	3	6	
	Antihipertansif + Antihiperlipidemik	-	-	1	3,3	1	2	
	Antidepresan	-	-	2	6,7	2	4	
Dietle iyot alımı	Yok	3	15	5	16,7	8	16	1,000
	Var	17	85	25	83,3	42	84	
Klinik bulgular	Çarpıntı	-	-	6	20	6	12	0,000
	Terleme	-	-	1	3,3	1	2	
	Yok	20	100	3	10	23	46	
	Tüm semptomlar	-	-	20	66,7	20	40	
Ekzoftalmus	Yok	20	100	22	73,3	42	84	0,015
	Var	-	-	8	26,7	8	16	
Ek hastalık	Hipertansiyon	5	25	4	13,3	9	18	0,315
	Diabetes Mellitus	2	10	-	-	2	4	
	Koroner arter hast.	1	5	2	6,7	3	6	
	Diğer	2	10	3	10	5	10	
	Yok	10	50	21	70	31	62	

Tablo 4: Olguların demografik ve klinik özellikleri dağılımı

Demografik bulgular ve klinik özelliklerin laboratuvar sonuçları ile karşılaştırılması:

Hastalar iyot alımına göre gruplandırıldı. İyot alımına göre TFT, tiroid otoantikorları ve osteopontin sonuçları ortalama dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Hastalar ailede otoimmün tiroid hastalığı varlığına göre gruplandırıldı. Aile öyküsüne göre TFT, Tiroid otoantikorları ve osteopontin sonuçları ortalama dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Hastalara çarpıntı, terleme, kilo kaybı, ishal gibi hipertiroidi klinik semptomları sorgulandı. Klinik bulgulara göre TFT, Tiroid otoantikörleri ve osteopontin sonuçları ortalama dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Hasta ve kontrol grubu olguların yaş, beden kitle indeksi (BMI), Tansiyon (TA), nabız ölçümleri ve hasta grubunun tanı sırasındaki laboratuvar ölçüm sonuçları ile kontrol grubu olguların laboratuvar ölçüm sonuçları ortalama dağılımı incelendiğinde;

Hasta grubu olguların BMI ve TSH değerleri kontrol grubu olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$). Hasta grubu olguların nabız, FT3, FT4, Anti T, Anti M ve TRAb değerleri kontrol grubu olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

Hasta grubu olguların osteopontin değerleri ile kontrol grubu olguların değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Yaş ve tansiyon ölçümleri arasında da hasta ve sağlıklı kontrol grubunda istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 5).

	Sağlıklı Kontrol Ort.±SS	Hasta grubu Ort.±SS	P
Yaş	41,3±16,54	44,87±15,46	0,322
BMI	26,76±3,1	24,34±2,62	0,003
TA sistolik	130,25±14,46	122,83±13,43	0,086
TA diastolik	79±8,37	77,5±7,74	0,499
Nabız	82,3±6,97	93,13±8,4	0,000
TSH	2,15±1,27	0,25±0,51	0,000
FT3	3,25±0,48	6,5±4,82	0,000
FT4	1,07±0,14	2,01±1,44	0,001
Anti T	24,35±19,5	185,73±267,05	0,002
Anti M	50,6±77,23	579,87±595,25	0,002
Trab	2,56±0,69	13,87±17,38	0,001
Osteopontin	30,42±23,36	37,42±29,3	0,411

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubu olguların yaşı BMI, TA, nabız ve tanı anındaki laboratuvar ölçüm sonuçları ortalama dağılımı

Graves tanısı alan hastalara antitiroid ilaç tedavisi başlandı. Hastalar ortalama 2-3 aylık tedavi verildikten sonra kontrole çağırıldı. Hasta grubu olguların tedavi öncesine

göre tedavi sonrasında TSH değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Hasta grubu olgularda tedavi öncesine göre tedavi sonrasında FT3, FT4 ve TRAb değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,05$). Anti-T ve Anti-M düzeylerinde ise tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta grubu olguların tedavi öncesi ve sonrasında bakılan osteopontin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubu olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçülen laboratuvar parametreleri tablo 6’da görülmektedir.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
	Ort.±SS	Ort.±SS	
TSH	0,25±0,51	3,8±6,97	0,010
FT3	6,5±4,82	3,12±1,18	0,001
FT4	2,01±1,44	1,03±0,39	0,001
Anti T	185,73±267,05	190,27±274,53	0,784
Anti M	579,87±595,25	561,23±603,72	0,658
TRAb	13,87±17,38	11,16±14,41	0,023
Osteopontin	37,42±29,3	35,26±23,34	0,652

Tablo 6: Hasta grubu olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

Tiroid fonksiyon testleri ve osteopontin sonuçları için yapılan korelasyon analiz sonuçları incelendiğinde:

Tedavi öncesi FT3 ile tedavi öncesi FT4, Anti M, tedavi öncesi ve sonrası TRAb, tedavi öncesi osteopontin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p<0,05$).

Tedavi sonrası FT3 ile tedavi sonrası FT4, tedavi öncesi ve sonrası osteopontin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p<0,05$).

Tedavi öncesi FT4 ile tedavi öncesi ve sonrası Anti T, tedavi öncesi ve sonrası TRAb, tedavi öncesi osteopontin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı

korelasyon bulundu ($p<0,05$). Tiroid fonksiyon testleri ve osteopontin sonuçları için korelasyon analiz sonuçları tablo 7'' de görülmektedir.

	TSH-1		TSH-2		FT3-1		FT3-2		FT4-1		FT4-2	
	R	P	R	P	R	P	r	p	R	P	r	p
TSH-2	-0,138	0,466										
FT3-1	-0,320	0,085	0,101	0,594								
FT3-2	0,015	0,937	-0,436	0,016	0,189	0,318						
FT4-1	-0,310	0,096	0,329	0,076	0,914	0,000	0,073	0,701				
FT4-2	0,067	0,724	-0,566	0,001	0,102	0,590	0,875	0,000	-0,020	0,917		
Anti T-1	-0,048	0,802	0,729	0,000	0,360	0,051	-0,126	0,508	0,503	0,005	-0,263	0,160
Anti T-2	0,176	0,353	0,694	0,000	0,299	0,109	-0,083	0,661	0,457	0,011	-0,231	0,220
Anti M-1	-0,107	0,575	0,088	0,644	0,421	0,020	0,109	0,568	0,248	0,186	-0,017	0,931
Anti M-2	0,117	0,539	0,078	0,681	0,336	0,070	0,179	0,344	0,220	0,242	0,016	0,934
Trab-1	-0,300	0,107	0,518	0,003	0,492	0,006	0,074	0,699	0,493	0,006	-0,048	0,801
Trab-2	-0,253	0,177	0,465	0,010	0,516	0,003	0,173	0,361	0,528	0,003	0,031	0,872
Osteopontin-1	-0,197	0,296	-0,142	0,455	0,680	0,000	0,361	0,050	0,549	0,002	0,308	0,098
Osteopontin-2	0,126	0,506	0,133	0,484	0,300	0,107	0,407	0,026	0,314	0,091	0,161	0,394

TSH-1, FT3-1, FT4-1, Anti-T-1, Anti-M-1, TRAb-1, osteopontin-1 hastaların tanı anındaki değerleridir.

TSH-2, FT3-2, FT4-2, Anti-T-2, Anti-M-2, TRAb-2, osteopontin-2 hastaların tedavi sonrası değerleridir.

Tablo 7: Tiroid fonksiyon testleri ve osteopontin sonuçları için yapılan korelasyon analiz sonuçları

Tiroid otoantikorları ve osteopontin sonuçları için yapılan korelasyon analiz sonuçları incelendiğinde;

Tedavi öncesi bakılan Anti-T, Anti-M, TRAb ve osteopontin değerleri ile tedavi sonrası bakılan değerleri kendileri arasında istatistiksel anlamlı olarak koreleydi. Tiroid otoantikorları ve osteopontin sonuçları için yapılan korelasyon analiz sonuçları tablo 8'' de görülmektedir.

	Anti T-1		Anti T-2		Anti M-1		Anti M-2		Trab-1		Trab-2		Osteopontin-1	
	R	P	R	P	R	P	R	p	r	P	R	P	r	p
Anti T-2	0,945	0,000												
Anti M-1	0,214	0,256	0,202	0,284										
Anti M-2	0,190	0,315	0,264	0,159	0,928	0,000								
Trab-1	0,669	0,000	0,597	0,000	0,276	0,140	0,141	0,458						
Trab-2	0,727	0,000	0,676	0,000	0,295	0,114	0,185	0,329	0,941	0,000				
Osteopontin-1	0,103	0,589	0,047	0,806	0,359	0,051	0,274	0,142	0,297	0,111	0,345	0,062		
Osteopontin-2	0,284	0,128	0,286	0,125	0,198	0,295	0,246	0,191	0,321	0,083	0,325	0,080	0,531	0,003

Tablo 8: Tiroid otoantikörleri ve osteopontin sonuçları için yapılan korelasyon analiz sonuçları

Hastalara yapılan tiroid USG lerinin % 23'' ünde normal USG bulguları, %77'' sinde tiroidit bulguları saptandı. Hastaların % 40'' ında USG de nodül mevcuttu. Saptanan nodüllerin % 50'' si hipoaktif, % 42'' si hiperaktif % 8'' i normoaktif idi. Hastaların % 23'' ünde USG de lenfadenopati saptandı. Hasta grubu olguların USG sonuçlarına göre, normal olanlarla tiroidit bulguları olanların laboratuvar ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hastalara yapılan tiroid sintigrafisinde hastaların % 60'' ında diffüz hiperplazi ile uyumlu bulgular gözlemlendi, % 33,3'' ünde tiroidit ile uyumlu bulgular, % 6,7'' sinde normal tiroid bezi bulguları saptandı. USG ve sintigrafi bulguları tablo 9'' da görülmektedir.

		N	%
USG	Normal	7	23
	Tiroit boyutu normal, tiroidit var, nodül yok	5	17
	Boyut artmış, tiroidit var, nodül yok	6	20
	Tiroidit var, nodül var	12	40
Sintigrafi	Normal	2	6,7
	Diffüz hiperplazi	18	60
	Tiroidit, mng	5	17
	Tiroidit, tek nodül	1	3,3
	Tiroidit nodül yok	4	13
Nodül aktivitesi	Hipoaktif	6	50
	Hiperaktif	5	42
	Normoaktif	1	8,3
USG'de LAP	Yok	23	77
	Var	7	23

Tablo 9: Hasta grubu olguların USG ve sintigrafi sonuçları ortalama dağılımı

5. TARTIĞMA

Graves hastalığı genetik, çevresel ve endojen faktörlerin tetiklediği, tirotoksikoz nedenleri arasında en sık görülen otoimmün tiroid hastalığıdır. Diffüz toksik guatr, hipertiroidi ve oftalmopati triadıyla kendini gösterir; daha az bir oranda da bu triada Graves dermopatisi ilave olabilmektedir. Otoantikorlar TSH reseptörüne bağlanarak, tiroid bezini aşırı hormon sentez ve salgısına zorlamaktadır. Tirotoksikozların hipertiroidili grubunda yer alır. İnsidansı % 0,03/yıldır. Toplumun % 0,5-1"inde Graves Hastalığı bulunmaktadır. En sık orta yaş (20-40) yaş kadınlarda görülür (1). Kadında erkeğe oranla 5-10 kat daha fazla sıklıkta görülmektedir.

Bizim çalışmamızda çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 41,3 yıl iken sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 44,9 yıl idi. Literatürdekine benzer şekilde;

cinsiyete göre dağılıma bakıldığında hasta grubunda kadın cinsiyet (% 86,7) hakimiyeti mevcuttu (102).

Tiroid bozuklukları her yaş ve cinsiyete ait bireyler etkileyebilir, ancak olay farklı coğrafi bölgelerde, farklı yaş ve cinsiyet gruplarında değişebilir. Akhtar ve arkadaşlarının Pakistan popülasyonunda yaptığı çalışmada hipertiroidi ve subklinik hipertiroidi yaygınlığı sırasıyla % 5.1 ve % 5.8 olarak bildirilmiştir. Ayrıca hipertiroidi ve subklinik hipertiroidi kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi sıklığı sırasıyla % 4.1 ve % 5.4 olarak saptanmıştır (103). Çalışmamızda da benzer şekilde tiroid hastalıkları kadınlarda erkeklerden daha yüksek oranda (% 86,7 kadın, %13,3 erkek) saptanmıştır.

Puberte sonrası ve menopoz öncesi dönemde otoimmün tiroid hastalıklarının insidansındaki artışın, bu hastalıkların patogenezinde kadın cinsiyete ait seks hormonlarının rol oynadığını düşündürmektedir (104).

Tiroid hastalıklarının yükü genel popülasyonda çok yüksektir, Wang C. ve Crapo LM. nin California’da yaptıkları çalışmada; toplumdaki insanların en az % 50’inde mikroskopik nodül, % 3,5’inde papiller kanser, % 15’inde palpe edilebilen guatr, % 10 anormal TSH düzeyi ve kadınların % 5’inde de beligin hipertiroidi ve hipotiroidi saptanmıştır (105). Toplumlardaki bu yüksek tiroid hastalıkları prevalansına rağmen bu bozukluklar için herhangi bir tarama testi önerilmemektedir.

Graves hastalığına genetik yatkınlık, birinci derece kan akrabalarında hastalığın sıklığıyla kendini göstermektedir. Ebeveynlerde birinde Graves hastalığı varsa, çocuklarında; kardeşlerden birisinde hastalık varsa, diğer kardeşlerde Graves hastalığı görülme oranı, genel popülasyon ortalamasının üstündedir. Monozigot ikizlerde % 30-50 arası, dizigotik ikizlerde ise % 5 Graves hastalığı konkordansı görülmektedir. İkiz olmayan kızkardeşleri kapsayan bir çalışmada konkordans % 5-10, erkek kardeşlerde ise % 0,9-7,4 bulunmuştur. Tek yumurta ikizlerindeki oran, genetik yatkınlık ve çevre faktörleri birlikteliğinin hastalığın ortaya çıkmasındaki önemini vurgulamaktadır (102). Bizim çalışmamızda ise hasta grubunun % 46,7’inde ailede otoimmün tiroid hastalığı öyküsü mevcut iken sağlıklı kontrol grubunda ise bu oran % 15 saptanmıştır (p<0,05). Hasta ve sağlıklı grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Hastalar ailede otoimmün tiroid hastalığı varlığına göre gruplandırıldığında ise; Aile öyküsüne göre TFT, tiroid otoantikorları ve osteopontin sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

Graves hastalarının % 10-25'' inde aşık ar oftalmopati bulunmaktadır. Sadece göz kapağının tutulması da dahil edildiğinde oran % 30-45'' e Manyetik Rezonans (MR) bulguları dahil edildiğinde ise % 70'' e çıkabilmektedir. Graves oftalmopatisi (GO) ile TRAb düzeyleri arasında kabaca bir ilişki vardır, ancak bu ilişki net değildir. TRAb titresi her yüksek olanda GO görülmeyebilir. Ancak GO olanlarda, TRAb titresi genelde yüksek bulunmaktadır. Bu da TRAb'' ın patogenetik etkisini vurgulamaktadır. Egzoftalmik normal değerler ırka, cinse, yaşa göre değişebilmektedir. Vos XG. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi almamış hipertiroidili graves hastalarında, graves oftalmopati prevalansının TSH bağlayan immunglobulin(TBI) düzeyleri ile doz bağımlı olarak arttığı saptanmıştır. TBI 2-10 U/L iken oftalmopati prevalansı %14, TBI>40 U/L iken %38 den fazla saptanmıştır (106). Eckstein AK. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TRAb'' ın GO seyri için prognostik değere sahip olduğu, yüksek TRAb düzeylerinin oftalmopati de kötü sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (107). Bizim çalışmamızda literatüre benzer oranda; hasta grubunun %26,7'' sinde egzoftalmus saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Egzoftalmus saptanan hastaların Hertel egzoftalmometreleri ile ölçümleri yapılmıştır. Hertel ölçüm sonuçları ile tiroid fonksiyon testleri ve osteopontin sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

Graves hastalığında otoimmün olay bazı etkilerle uyarılabilir, aktive olabilir. Bunlar başlıca infeksiyon, stres ve iyottur. Daha az sıklıkla etken olarak bazı ilaçlar ve sigara da eklenebilmektedir. Mitral kapak prolapsusu, kardiyak aritmiler Graves hastalarında genel popülasyondan daha sıktır. Tirotoksikozlu hastaların %2-20'' sinde atrial fibrilasyon saptanabilir. Tirotoksikozda var olan Diabetes mellitusta kan glikoz kontrolü bozulur. Graves hastalığına çölyak, pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklar eşlik edebilir. Tirotoksikozda osteoporoz gelişim riski de artmıştır. Bizim çalışmamızda hastalar sorgulandığında Diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi depresif bozukluk dışında ek hastalık saptanmamıştır. Çalışmamızda hasta ile kontrol grubu arasında sigara, ek hastalıklar, kullandığı ilaçlar ve diyetle iyot alımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

İyot da Graves hastalığını tetikleyebilmektedir. Endemik guatr bölgelerinde yaygın iyot profilaksisini takip eden erken yıllarda Graves hastalığı görülme sıklığı artmaktadır. İyot fazlalığının GH'de remisyona olan olumsuz etkisi yanında, özellikle iyot eksikliği sonucunda iyodizasyon yapılan bölgelerde hipertiroidizm vakalarını arttırdığına yönelik literatür bilgileri mevcuttur. İki mekanizma öngörülmektedir. İyottan fakir tiroglobulin süratle iyoda satüre olmaktadır. İyodine tiroglobulin belirgin şekilde antijeniktir. Bir diğer yolda iyodun tiroide serbest oksijen radikallerini artırmasıdır. Ancak Graves patogenezindeki etkisini bunlar açıklayamamaktadır. Knudsen ve arkadaşlarının sınırda iyot eksikliği olan bir bölgede yaptığı çalışmada genel populasyonun % 5' inden fazlasında klinik veya subklinik tiroid fonksiyon bozukluğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada relatif olarak hipertiroidi prevalansı daha yüksek saptanmıştır (108). Çalışmamızda hastalar iyot alımına göre gruplandırıldığında; TFT, tiroid otoantikörleri ve osteopontin sonuçları ile iyot alımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Graves Hastalığı patogenezinde, TSH reseptörlerinin bazı peptid bölümlerinin yabancı kabul edilmesi sonucu antikor üretiminin artması yatmaktadır. IgG yapısındaki bu antikorlar (TSI), TSH reseptörüne bağlandığında uyarıcı etki meydana getirerek Graves hastalığını oluşturmaktadırlar. Bu hastalarda TRAb, hassas yöntemler kullanılarak % 80-100 oranında saptanabilmektedir (109). Ayrıca Graves hastalarında anti-TPO ve anti-Tg gibi diğer tiroid antikorları da bulunabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, bu hastalarda Anti-TPO antikor pozitifliği % 80, anti-Tg antikor pozitifliği % 30 olarak bildirilmiştir (102). Lastrzebska-Bohaterewicz E ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Graves hastalığı olan 79 hastanın anti-Tg ve anti-TPO açısından pozitiflik oranları sırası ile % 62 ve % 91,13 olarak bulunmuştur (110). Bizim çalışmamızda yeni tanı alan graves hastalarında anti-T %53,3 , anti-M % 56,6 ve TRAb % 66,6 oranında pozitif saptanmıştır.

Osteopontin multifonksiyonel bir ekstrasellüler matriks proteindir. Fibroblast, osteoblast, dendritik hücreler gibi çeşitli doku tipleri tarafından biosentez edilir. Çeşitli otoimmün hastalıklarda potansiyel bir proinflamatuvar sitokin olarak kabul edilmiştir. Yüksekliği multipl skleroz, romatoid artrit, otoimmün hepatit, ateroskleroz ve graft versus host hastalığı, crohn hastalığı gibi birden çok otoimmün hastalıkla ilişkili bulunmuştur (1).

Chen G., Zhang X. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RA hastalarında CD4 sinoviyal T hücrelerinde ve Romatoid sinovitin devamında osteopontinin anlamlı derece yükseldiğini gösterilmiştir (111).

Braith M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada otoimmün bir hastalık olan multipl skleroz hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre osteopontin düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (112).

Angholt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aktif crohn hastalarında (artmış CRP düzeyleri) plasma osteopontin düzeyleri sessiz hastalıkla ve 3 doz interferon sonrası ile karşılaştırıldığında artmış olarak bulunmuştur (113).

Harman E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hashimoto tiroiditli kadın hastalarda abortus oranı, TNF-a ve osteopontin arasındaki ilişki araştırılmışdır. Abortus öyküsü olan ya da olmayan hasta gruplarında TNF-a ve osteopontin serum seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada Hashimoto tiroiditli hastalarda düşük oranı ile serum osteopontin ve TNF-a düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. (114)

Biz çalışmamızda, otoimmün bir hastalık olan Graves Hastalığında proinflamatuvar bir belirteç olan osteopontin düzeylerini inceleyerek tedavi öncesi ve sonrası ölçülen serum osteopontin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark olup olmadığını araştırdık.

Yaptığımız çalışmada yeni tanı alan Graves hastalarında tedavi öncesi ve sonrasında bakılan osteopontin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hasta grubunda bakılan osteopontin düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubu düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Sara Reza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tiroid bozuklukları olan 100 hasta (50 hipertiroidi, 50 hipotiroidi) ve 100 normal kontrol grubunda osteopontin düzeyleri ölçülmüştür. Aynı çalışmada hipertiroidili hastaların 41 tanesi graves hastası olarak tanı almıştır. Hipertiroidili hastalarda TSH, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük; FT3,

FT4 ve osteopontin ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Hipotiroidili hastalarda ise serum FT3, serum FT4 ve osteopontin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Osteopontin, FT3 ve FT4 ile anlamlı olarak pozitif korele ($r = 0.62$ ve $r = 0,75$ sırasıyla) ; TSH ile negatif korele saptanmıştır. (p değeri <0.001) ($r = -0.52$). Bu sonuçlar; osteopontinin bozulmuş tiroid fonksiyonu olan hastalarda yeni bir prognostik belirteç olarak yararlı olabileceğini düşündürmüştür (115).

Bizim çalışmamızda ise hasta grubu olguların tedavi öncesi TSH değerleri sağlıklı kontrol grubu olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta grubunun tedavi öncesi FT3, FT4, Anti T, Anti M ve TRAb değerleri kontrol grubu olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Hasta grubu olguların tedavi öncesi osteopontin değerleri ile kontrol grubu olguların osteopontin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızda hasta grubu olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırıldığında; tedavi sonrası TSH değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek; FT3, FT4 ve TRAb değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Anti-T ve Anti-M düzeylerinde ise tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hasta grubu olguların tedavi öncesi ve sonrasında bakılan osteopontin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızda Tiroid fonksiyon testleri ve osteopontin sonuçları için yapılan korelasyon analiz sonuçları incelendiğinde ise; tedavi öncesi FT3 ile tedavi öncesi FT4, Anti M, tedavi öncesi ve sonrası TRAb, tedavi öncesi osteopontin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$). Tedavi sonrası FT3 ile tedavi sonrası FT4, tedavi öncesi ve sonrası osteopontin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Tedavi öncesi FT4 ile tedavi öncesi ve sonrası Anti T, tedavi öncesi ve sonrası TRAb, tedavi öncesi osteopontin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$). Tiroid antikoru ve osteopontin sonuçları için yapılan korelasyon analiz sonuçları incelendiğinde; tedavi öncesi bakılan Anti-T, Anti-M, TRAb ve osteopontin değerleri ile tedavi sonrası bakılan değerleri kendileri arasında istatistiksel anlamlı olarak korele saptanmıştır ($p<0,05$).

Lingyan ve arkadaşlarının Çinli erişkinlerde yaptığı çalışmada Graves Hastalığı kriterlerini taşıyan 76 ve sağlıklı kontrol grubu olarak 65 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. OPN ve diğer klinik GH tanı parametreleri ölçmüştür. Buna ek olarak, nükleer faktör-kB (NF-kB) alt hedef genleri gibi çeşitli OPN reseptörlerinin salınımı periferik kan mononükleer hücrelerinde incelenmiştir. OPN'in NF-kB aktivasyonu üzerine etkisi in vitro deneylerle belirlenmiştir. Bu çalışma ilk kez serum osteopontin düzeyi ile GH klinik parametreleri arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Osteopontin ve osteopontin reseptörlerinin de Graves hastalığında arttığını gösterdi. Ayrıca OPN'in nükleer faktör-kB (NF-kB) sinyalini etkinleştirerek GH inflamatuvar süreçlerini teşvik ettiği de kanıtlanmıştır. Sonuçlar osteopontin düzeylerinin FT3 ($r = 0.355$; $P = 0.02$), FT4 ($r = 0.425$; $P = 0.004$), TRAb ($r = 0.54$; $P < 0.001$), anti-TPO ($r = 0.456$; $P = 0.002$) ile pozitif ilişkili; TSH ($r = -0.556$; $P < 0.001$) ile negatif ilişkili olduğunu göstermiştir (116).

Ultrasonografi, tiroid bezi parankim heterojenitesinin ve doppler kan akımının değerlendirilmesinde tanıya yardımcı bir testtir. Tipik heterojen parankim varlığında artmış doppler kan akımı tespit edilmesi Graves hastalığı tanısını doğrular. Bu hastalarda ek nükleer tıp incelemelerine gerek yoktur. Tiroid bezinde USG'de 15-20 mm ve daha büyük boyutlarda bir nodül varlığı olası bir toksik adenom veya TMNG varlığını düşündürür. Bu hastalara tiroid sintigrafisi ve RAIU incelemeleri oldukça yararlıdır. Graves hastalığında da tiroid bezinde nodüller olabileceği akla getirilmelidir (toksik diffüz nodüler guatr). Graves hastalığında RAIU sıklıkla yüksektir ve sıklıkla diffüz tutulum görülür (102). Karakaş Ö. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tirotoksik fazda Graves hastalığı (GH) ve Hashimoto tiroiditi (HT) olan hastalarda renkli akım doppler ultrasonografi (RDUS) ile tespit edilen tiroid bezi morfolojik değişiklikleri ve kanlanma paternlerinin kullanılabilirliği ve ayırıcı tanıdaki etkinliğini araştırılmıştı. Çalışmaya tirotoksikozlu ardışık 24 hasta (17'sinde GH, yedisinde HT) ve 18 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Graves hastalığı olan hastalarda sT3, TRAb, dört saatlik radyoaktif iyot tutulumu (4-saat RAIU) ve 24 saatlik radyoaktif iyot tutulumu (24-saat RAIU) düzeyleri ve tiroid volümleri, Hashimoto tiroiditi olan hastalara göre belirgin yüksek bulunmuştur. Hipertiroid HT ile GH grupları arasında tiroid glandı ekojenitesi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Hashimoto tiroiditi ile GH grupları arasında kanlanma paterni açısından istatistiksel farklılık bulundu. USG ve RDUS ile

elde edilen bulgularla tirotoksik GH ve HT hastalıklarının tespitinde ve ayrımında kullanılabileceği gösterilmiştir (117).

Lima PC. ve arkadaşları otoimmün tiroid hastalarında tiroid nodülü ve malign kökenli belirteçlerin prevalansını araştırmıştır. Çalışmaya 198 graves hastası ,77 Hashimoto tiroiditi olan hasta dahil edilmiştir .Graves hastalarında ve hashimoto tiroiditli hastalarda ultrasonografide nodül prevalansı sırasıyla % 27,7 ve % 50,6 saptanmıştır (118).

Bizim çalışmamızda ise hastalara yapılan tiroid USG lerinin % 23''ünde normal USG bulguları, %77''sinde tiroidit bulguları saptanmıştır. Hastaların % 40''ında USG''de nodül bulunmuştur. Hasta grubu olguların USG sonuçlarına göre, normal olanlarla tiroidit bulguları olanların laboratuvar ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Hastalara yapılan tiroid sintigrafisinde hastaların % 60''ında diffüz hiperplazi ile uyumlu bulgular gözlenmiştir, % 33,3''ünde tiroidit ile uyumlu bulgular, % 6,7''sinde normal tiroid bezi bulguları saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında , hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında serum osteopontin düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu sonucun vaka sayısının yetersizliğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. İleride vaka sayısı arttırılarak graves hastalarında osteopontin düzeylerine bakılması planlanmaktadır. Böylece osteopontin seviyeleri yüksek olan bireylerin belirlenip graves ve diğer otoimmün hastalıkların takibi açısından gerekli önlemlerin alınması, vb.. yararlar sağlanabilecektir.

6. ÖZET

Graves Hastalığı en sık orta yaş (20-40) kadınlarda görülen otoimmün bir hastalıktır. Graves hastalığının yıllık insidansı % 0,03''dür ve toplumun % 0,5-1''inde saptanmaktadır.

Osteopontin multifonksiyonel bir ekstrasellüler matriks proteinidir. Fibroblast, osteoblast, dendritik hücreler gibi çeşitli doku tipleri tarafından biosentez edilir. Çeşitli

otoimmün hastalıklarda yüksek saptanarak potansiyel bir proinflatuar sitokin olarak kabul edilmiştir.

Biz çalışmamızda, otoimmün bir hastalık olan Graves Hastalığında proinflatuar bir belirteç olan osteopontin düzeylerini inceleyerek tedavi öncesi ve sonrası ölçülen serum osteopontin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya dahiliye ve endokrinoloji polikliniğine başvuran 50 hasta alındı. Bunların 30'su (4 erkek, 26 kadın) yeni tanı almış Graves hastası iken, 20'si (7 erkek, 13 kadın) sağlıklı kontrol grubunu oluşturmaktaydı. Bu hastaların tanısı; hipertiroidi kliniği, fizik muayene bulguları, tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi (sT3 ve sT4'ün yüksekliği, TSH'nin baskılanması), TRAb pozitifliği, tiroid ultrasonografisi ve tiroid sintigrafisine dayanılarak konuldu. Hastalara antitiroid ilaç tedavisi başlandı. Hastalara tedavi öncesi ve sonrasında TFT, Tiroid antikörleri ve osteopontin düzeyleri bakıldı.

Hastaların yaş ortalaması $44,87 \pm 15,46$ yıl iken sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $41,3 \pm 16,54$ yıl idi.

Olguların demografik ve klinik özellikleri dağılımı incelendiğinde; ailede otoimmün tiroid hastalığı olması, klinik bulgular ve ekzoftalmus varlığı oranları açısından hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). Diğer değişkenler (cinsiyet, eğitim düzeyi, sigara, ek hastalıklar, kullandığı ilaçlar, diyetle iyot alımı) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Hasta grubu olguların BMI ve TSH değerleri kontrol grubu olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$). Hasta grubu olguların nabız, FT3, FT4, Anti T, Anti M ve TRAb değerleri kontrol grubu olguların değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi ($p < 0,05$).

Hasta grubu olguların osteopontin değerleri ile kontrol grubu olguların değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Hasta grubu olguların tedavi öncesine göre tedavi sonrasında TSH değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p<0,05$). Hasta grubu olgularda tedavi öncesine göre tedavi sonrasında FT3, FT4 ve TRAb değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p<0,05$). Anti-T ve Anti-M düzeylerinde ise tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Hasta grubu olguların tedavi öncesi ve sonrasında bakılan osteopontin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Daha önce belirtmiş olduğumuz gibi yapılan çalışmalarda otoimmün hastalıkların osteopontin ile ilişkisi ve graves hastaları ile yapılan tek çalışmada da graves hastalığı patopenezi ile osteopontin arasında ilişki tanımlanmıştır. Fakat çalışmamızda gruplar arasında serum osteopontin düzeyleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu sonucun vaka sayısının yetersizliğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. İleride vaka sayısı artırılarak graves hastalarında osteopontin düzeylerine bakılması planlanmaktadır. Böylece osteopontin düzeylerinin; Graves hastalığı ve diğer otoimmün hastalıklarda prognostik belirteç olabileceği, tedaviye yanıt ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi gibi kritik soruların yanıtlarının bulunmasında rol oynayabileceği düşüncesi heyecan yaratmaktadır.

7. SUMMARY

Graves' disease is an autoimmune disorder that most commonly seen in middle-aged (20-40) women. The annual incidence of Graves disease is 0,03 % and 0,5-1 % of the general population have graves disease.

Osteopontin is a multifunctional extracellular matrix protein. Osteopontin is biosynthesized by a variety of tissue types including fibroblasts, osteoblasts and dendritic cells. OPN was determined high levels in several autoimmune diseases so that identified as a proinflammatory cytokin.

In our study, we aimed to examine serum osteopontin levels before and after

treatment in patients with Graves Disease and to investigate whether there is a statistically significant difference.

50 patients who were applied to the internal medicine and endocrinology clinic were recruited for the study. 30 people (4 male, 26 female) of them have newly diagnosed Graves' disease, while 20 people (7 males, 13 females) is healthy control group. These patients were identified by basing symptoms of hyperthyroidism, physical examination findings, evaluation of thyroid function tests (high FT3 and FT4, low TSH), TRAb positivity, thyroid ultrasonography and thyroid scintigraphy. Antithyroid drug therapy was initiated in patients. TFT, thyroid antibodies and osteopontin levels were measured before and after treatment.

The average age of the patients was 44.87 ± 15.46 years and average age of the control group was 41.3 ± 16.54 years.

When the distribution of demographic and clinical characteristics of the patients examined, statistically significant difference was found for clinical findings, in the family to have autoimmune thyroid disease and the presence of exophthalmus rates between the patient group and healthy control group ($p < 0,05$). No statistically significant difference was found in other variables (gender, education level, smoking, comorbidities, medications, iodine intake) ($p > 0,05$).

BMI and TSH values in the patient groups were significantly lower than control groups ($p < 0,05$). The patient groups pulse, FT3, FT4, anti-T, anti-M and TRAb values were significantly higher than control groups values ($p < 0,05$).

Between osteopontin levels in the patient groups and control groups were found no statistically significant difference ($p > 0,05$).

The patient groups TSH levels after treatment were significantly higher than before treatment ($p < 0,05$). After treatment in patients FT3, FT4, TRAb values were statistically significantly lower than before treatment ($p < 0,05$). Between anti-T and anti-M levels before and after the treatment were no statistically significant difference ($p > 0,05$).

Osteopontin levels before and after treatment in patients were found no statistically significant difference ($p > 0,05$).

As stated previously in studies identified the relationship between autoimmune diseases and osteopontin and the relationship between opn to the pathogenesis of graves" disease. But in our study, no significant difference between the groups was observed in serum osteopontin levels. This result is thought to be due to the insufficient number of cases. In the future measuring the osteopontin levels in patients with Graves disease are planning by increasing the number of cases. So that levels of osteopontin; may be a prognostic indicator in Graves disease and other autoimmune diseases and could play a role in finding answers to critical questions, such as assessment of treatment response and effectiveness and these thoughts creates excitement.

8. KAYNAKLAR

1. Morimoto J, Kon S, Matsui Y, Uede T. Osteopontin; as a target molecule for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Drug Targets*. 2010;11(4):494-505.
2. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the thyroid gland. Skandalakis JE (ed). *Surgical Anatomy and Technique*. 1st ed. New York: Springer-Verlag; 1995: 31- 44.
3. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Clark OH, Duh QY (ed). *Textbook of endocrine surgery*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997:8-14
4. Kaynaroglu ZV. Tiroit fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ (ed). *Temel Cerrahi*. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996: 1523-1524.
5. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). *Principles of Surgery*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999: 1661-1687.
6. Jonathan S, Peter A. Physiology of thyroid hormone Synthesis, Secretion and Transport. Falk SA (ed). *Thyroid disease*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 29-40.
7. Gökhan N, Çavusoğlu H. Tiroit bezi ve Metabolik Hormonlar. Gökhan N, Çavusoğlu H (çeviri ed). *Tıbbi Fizyoloji* 3. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 1989: 1293-1309.
8. Bouknight AL. Thyroid physiology and thyroid function testing. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36: 9-15.
9. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2012-Tiroid hastalıkları tanı, tedavi ve izlem klavuzu 2012; 19-38
10. Delange F, Dalhem A, Bourdoux P, Lagasse R, Glinioer D, Fisher DA, Walfish PG, Ermans AM. Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1984; 105: 462-460
11. Kurtoğlu S. İyot Eksikliği Sorununun Değerlendirilmesi ve Çözüm Yolları. *Türk Pediatri Arsivi*; 1997: 4-13.
12. Inoue M, Hiroshi I, Ueda M, Naruko T, Kojima A, Komatsu R, Doi K, Ogawa Y, Tamura N, Takaya K, Igaki T, Yamashita J, Chun TH, Masatsugu K, Becker AE,

- Nakao K. Vascularendothelialgrowthfactor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions. *Circulation* 1998; 98: 2108-2116.
13. İşgör A. Tiroit fizyolojisi. İşgör A (ed). Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 1.baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000: 69-12
 14. Nakagawa T. Uncoupling of the VEGF-endothelialnitricoxideaxis in diabetic nephropathy: an explanation forth eparadoxical effects of VEGF in renal disease. *Am J PhysiolRenalPhysiol* 2007; 292: 1665–1672
 15. Yıldırım S, İşgör A.:Tiroid fonksiyon testleri. İşgör A (ed).Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık İstanbul; 2000: 139-152.
 16. Itaka M, Miura S, Yamanaka K, Kawasaki S, Kitahama S, Kawakami Y, Kakinuma S, Oosuga I, Wada S, Katayama S. Increased serum vascularendothelialgrowthfactor levels and intrathyroidal vascular area in patients with Graves'' disease and Hashimoto''s thyroiditis. *J ClinEndocrinolMetab* 1998; 83: 3908-3912.
 17. Townsend CM. Physiology of thethyroidgland. Townsend CM (ed). SabistonTextbook of Surgery. 17th ed. Philadelphia: SaundersComp; 2004: 950-956.
 18. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. Williams Textbook of Endocrinology 10th edition. PR Larsen et al (eds). WB Saunders, Philadelphia. 2003;374-422.
 19. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362: 726-738.
 20. VonBasedow, KA. DieGlotzaugen. Casper'sWochenschriftfürdiegesammte Heilkunde, Berlin; 1848: 769-777.
 21. Exophthalmic goiter, Basedow's disease, Grave's disesase. The Modern Home Physician, A New Encyclopedia of Medical Knowledge. WM. H. Wise &Company (New York) 1939: 82, 294- 295.
 22. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2000;343:1236-1248.
 23. Greenspan FS. TheThyroidGland.Basic&ClinicalEndocrinology 7th edition. Greenspan FS, Gardner DG (eds). McGraw-Hill. 2004;215-294.
 24. Gullu S. Tirotoksikozlar. İç Hastalıkları 2th edition. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds). GüneşKitabevi, Ankara. 2003;2193-2210.
 25. Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Currentperspective on thepathogenesis of Graves' diseaseandophthalmopathy. *EndocrRev*. 2003;24:802-835
 26. Mossman TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996; 17:138-46

27. Bluher M, Krohn K, Wallashofski H, Braverman LE, Paschke R. Cytokine gene expression in autoimmune thyroiditis in Biobreeding/Worcester rats. *Thyroid* 1999; 9: 1049-55
28. Roura-Mir C, Catalfamo M, Sospedra M, Alcalde L, Pujol-Borrell R, Jaraquemada D. Single-cell analysis of intrathyroidal lymphocytes shows differential cytokine expression in Hashimoto's and Graves' disease. *Eur J Immunol* 1997; 27: 3290-302
29. Stassi G, Di L  berto D, Todaro M et al. Control of target cell survival in thyroid autoimmunity by T helper cytokines via regulation of apoptotic proteins. *Nat Immunol* 2000; 1: 483-8
30. Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Feldmann M. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet* 1983; 2: 1115-9
31. Marelli-Berg FM, Weetman AP, Frasca L et al. Antigen presentation by epithelial cells induces anergic immunoregulatory CD45RO + T cells and deletion of CD45RA + T cells. *J Immunol* 1997; 159: 5853-61
32. Weetman AP. Graves disease. *N Eng J Med* 2004; 343: 1236-48
33. Davies TF. The pathogenesis of Graves' Disease. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text* 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;457-473.
34. Collins J, Gough S. Autoimmunity in thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:417-424
35. Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ*. 2003;168:575-585.
36. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:1-9.
37. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. *Eur J Endocrinol*. 2004;150:605-618.
38. Perros P, Dickinson AJ. Ophthalmopathy. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text* 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott- Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;474-487.
39. Fatourechi V. Localized myxedema and thyroid acropachy. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text* 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;488-499.

40. Endokrinoloji Kitabı, Doç Dr. Şevki Çetinkalp, Graves Hastalığı. 2011; sf:51-120
41. Streetman DD, Khanderia U. Diagnosis and treatment of Graves disease. *Ann Pharmacother*. 2003;37:1100-1109.
42. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2003;362:459-468.
43. Ladenson PW. Diagnosis of thyrotoxicosis. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text* 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott- Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;659-664.
44. Alagöl MF. Tirotoksikoz. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik 2nd edition. Erdoğan G(ed). MN Medikal & Nobel, Ankara. 2005;229-241.
45. Miehle K, Paschke R. Therapy of hyperthyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111:305-318.
46. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text* 9th edition. Braverman LE, Utiger RU (eds). Lippincott- Williams & Wilkins, Philadelphia. 2004;665-694.
47. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005;352:905-917.
48. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35:663-686.
49. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18:267-288.
50. Pearce EN, Braverman LE. Hyperthyroidism: advantages and disadvantages of medical therapy. *Surg Clin North Am*. 2004;84:833-847.
51. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev*. 2000;21:168-199.
52. Fisher JN. Management of thyrotoxicosis. *South Med J*. 2002;95:493-505.
53. Yumoto K, Ishijima M, Rittling S.R., Tsuji K., Tsuchiya Y., Kon S., Nifuji A., Uede T., Denhardt D.T., Noda M. (2002). Osteopontin deficiency protects joints against destruction in anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*; 2, 99(7):4556-61.
54. Young M.F., Kerr J.M., Termine J.D., Wewer U.M., Wang M.G., McBride O.W., Fisher L.W. (1990). cDNA cloning, mRNA distribution and heterogeneity, chromosomal location, and RFLP analysis of human osteopontin (OPN), *Genomics*; 7(4):491-502.
55. Giachelli CM, Schwartz SM, Liaw L. Molecular and cellular biology of osteopontin. *Trends Cardiovasc Med* 1995;3:88-95

56. Schellings M.W.M, Pinto YM, Heymans S. Matricellular proteins in the heart: possible role during stress and remodeling. Review. *Cardiovascular Research* 2004;64:24-31
57. Denhardt DT, Guo X. Osteopontin: a protein with diverse functions. *FASEB J* 1993;7:1475-1482
58. Standal T., Borset M., Sundan A. (2004). Role of osteopontin in adhesion, migration, cell survival and bone remodeling. *Exp. Oncol.*, 26(3):179-184.
59. O'Regan A, Berman JS. Osteopontin; a key cytokine in cell-mediated and granulomatous inflammation. *Int J Exp pathol.* 2000;81(6):373-90. Review.
60. Tuck A.B., O'Malley F.P., Singhal H., Tonkin K.S., Harris J.F., Bautista D., Chambers A.F. (1997). Osteopontin and p53 expression are associated with tumor progression in a case of synchronous, bilateral, invasive mammary carcinomas, *Arch. Pathol. Lab. Med.*; 121(6):578-84.
61. O'Brien E.R., Garvin M.R., Stewart D.K., Hinohara T., Simpson J.B., Schwartz S.M., Giachelli C.M. (1994). Osteopontin is synthesized by macrophage, smooth muscle, and endothelial cells in primary and restenotic human coronary atherosclerotic plaques, *Arterioscler. Thromb.*; 14(10):1648-56.
62. Schoen F.J., Levy R.J., Hilbert S.L., Bianco R.W. (1992). Antimineralization treatments for bioprosthetic heart valves. Assessment of efficacy and safety, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*; 104(5):1285-8.
63. O'Brien K.D., Kuusisto J., Reichenbach D.D., Ferguson M., Giachelli C., Alpers C.E., Otto C.M. (1995). Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions, *Circulation*; 15, 92(8):2163-8.
64. Giachelli C.M., Pichler R., Lombardi D., Denhardt D.T., Alpers C.E., Schwartz S.M., Johnson R.J. (1994). Osteopontin expression in angiotensin II-induced tubulointerstitial nephritis, *Kidney Int.*; 45(2):515-24.
65. Murry C.E., Giachelli C.M., Schwartz S.M., Vracko R. (1994). Macrophages express osteopontin during repair of myocardial necrosis, *Am. J. Pathol.*; 145(6):1450-62.
66. Ellison J.A., Velier J.J., Spera P., Jonak Z.L., Wang X., Barone F.C., Feuerstein G.Z. (1998). Osteopontin and its integrin receptor $\alpha(v)\beta_3$ are upregulated during formation of the glial scar after focal stroke, *Stroke*; 29(8):1698-706; discussion 1707.

67. Carlson I., Tognazzi K., Manseau E.J., Dvorak H.F., Brown L.F. (1997). Osteopontin is strongly expressed by histiocytes in granulomas of diverse etiology, *Lab. Invest.*; 77(1):103-8.
68. McKee M.D., Nanci A., Khan S.R. (1995). Ultrastructural immunodetection of osteopontin and osteocalcin as major matrix components of renal calculi, *J. Bone Miner. Res.*; 10(12):1913-29.
69. Patarca R., Saavedra R.A., Cantor H. (1993). Molecular and cellular basis of genetic resistance to bacterial infection: the role of the early T-lymphocyte activation-1/osteopontin gene, *Crit. Rev. Immunol.*; 13(3-4):225-46
70. Koszewski N.J., Reinhardt T.A., Horst R.L. (1996). Vitamin D receptor interactions with the murine osteopontin response element, *J. Steroid Biochem Mol Biol.*; 59(5-6):377-88.
71. Guo H., Cai C.Q., Schroeder R.A., Kuo P.C. (2001). Osteopontin is a negative feedback regulator of nitric oxide synthesis in murine macrophages, *J. Immunol.*; 15, 166(2):1079-86.
72. Hullinger T.G., Pan Q., Viswanathan H.L., Somerman M.J. (2001). TGF β and BMP-2 activation of the OPN promoter: roles of smad- and hox-binding elements, *Exp. Cell Res.*; 1, 262(1):69-74.
73. Ricardo S.D., Franzoni D.F., Roesener C.D., Crisman J.M., Diamond J.R. (2000). Angiotensinogen and AT(1) antisense inhibition of osteopontin translation in rat proximal tubular cells, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*; 278(5):F708-16.
74. Sodhi C.P., Phadke S.A., Battle D. (2001). Sahai A. Hypoxia and high glucose cause exaggerated mesangial cell growth and collagen synthesis: role of osteopontin. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*; 280(4):F667-74.
75. Takemoto M., Yokote K., Yamazaki M., Ridall A.L., Butler W.T., Matsumoto T., Tamura K., Saito Y., Mori S. (2000). Enhanced expression of osteopontin by high glucose. Involvement of osteopontin in diabetic macroangiopathy, *Ann. N Y Acad. Sci.*; 902:357-63.
76. Wada T., McKee M.D., Steitz S., Giachelli C.M. (1999). Calcification of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by osteopontin, *Circ. Res.*; 5, 84(2):166-78.
77. Wesson J.A., Worcester E. (1996). Formation of hydrated calcium oxalates in the presence of poly-L-aspartic acid, *Scanning Microsc.*; 10(2):415-23; 423-4.

78. Wesson J.A., Worcester E.M., Wiessner J.H., Mandel N.S., Kleinman J.G. (1998). Control of calcium oxalate crystal structure and cell adherence by urinary macromolecules, *Kidney Int.*; 53(4):952-7.
79. Mazzali M., Kipari T., Ophascharoensuk V., Wesson S.A., Johnson R., Hughes J. (2002). Osteopontin-a molecule for all seasons QJM;95(1):3-13.
80. Denhardt D.T., Noda M., O'Regan A.W., Pavlin D., Berman J.S.(2001). Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodelling, and cell survival, *J.Clin.Invest.*;107(9):1055-61.
81. Yamate T., Tsuji H., Amasaki N., Iguchi M., Kurita T., Kohri K. (2000). Analysis of osteopontin DNA in patients with urolithiasis, *Urol Res.*;28(3):159-66
82. Liaw L, Birk DE, Ballas CB, Whitsitt JS, Davidson JM, Hogan BL. Altered w healing in mice lacking a functional osteopontin gene (sppl). *J Clin Invest* 1998;101:1468- 1478.
83. Tuck AB, O'Malley FP, Singhal H, Tonkin KS, Harris JF, Bautista D, Chambers AF Osteopontin and p53 expression are associated with tumor progression in case of synchronous, bilateral, invasive mammary carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121:578-584.
84. Martinetti A, Bajetta E, Ferrari L, Zilembo N, Seregni E, Del Vecchio M, Longarini R, La Torre I, Toffolatti L, Paleari D, Bombardieri E. Osteoprotogerin and osteopontin serum values in postmenopausal advanced breast cancer patients treated with anastrozole. *Endocrine-Related Cancer* 2004; 11: 771-779.
85. Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, Carbone M, Webb C, Wali A. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *NEJM* 2005;353:1564-1573.
86. Coppola D, Szabo M, Boulware Muraca P, Alsarraj M, Chambers AF, Yeatman TJ et al. Correlation of osteopontin protein expression and pathological stage across a wide variety of tumor histologies. *Clin Cancer Res* 2004;10:184-190.
87. Golledge J, McCann M, Mangan S, Lam A, Karan M. Osteoprotogerin and osteopontin are expressed at high concentrations within syptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke* 2004;35:1636-1641.
88. Boskey AL, Maresca M, Ullrich W, Doty SB, Butler WT, Prince CW. Osteopontinhydroxyapatite interactions in vitro: inhibition of hydroxyapatite formation and growth in a gelatin gel. *Bone Miner.* 1993;22:147-159.

89. Steitz SA, Speer MY, McKee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, Giachelli CM. Osteopontin inhibits mineral deposition and promote regression of ectopic calcification. *Am J Pathol*. 2002;161:2035-2046.
90. Miyauchi A, Alvarez J, Greenfield EM, Teti A, Grano M, Colucci S, Zambonin-Zallone A, Ross FP, Teitelbaum SL, Cheresch D, et al. Recognition of osteopontin and related peptides by an alpha v beta 3 integrin stimulates immediate cell signal in osteoclasts. *J Biol Chem* . 1991;266:20369-20374.
91. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, Ferguson M, Giachelli CM, Alpers CE, Otto CM. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995;92:2163-2168 .
92. Shen M, Marie P, Farge D, Carpentier S, De Pollak C, Hott M, Chen L, Martinet B, Carpentier A. Osteopontin is associated with bioprosthetic heart valve calcification in humans. *C R Acad Sci III*. 1997;320:49-57.
93. Rajamannan NM, Nealis TB, Subramaniam M, Pandya S, Stock SR, Ignatiev CI, Sebo TJ, Rosengart TK, Edwards WD, McCarthy PM, Bonow RO, Spelsberg TC. Calcified rheumatic valve neoangiogenesis is associated with vascular endothelial growth factor expression and osteoblast-like bone formation. *Circulation*. 2005;111:3296-3301.
94. Giachelli CM, Steitz S. Osteopontin : a versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix Biol* 2000;19:615-622.
95. Giachelli CM, Lombardi D, Johnson RJ Murry CE, Almeida M. Evidence for a role of osteopontin in macrophage infiltration in response to pathological stimuli in vivo. *Am J Pathol* 1998;152:353-358.
96. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaideh S, Rittling SR, Denhardt DT, Glimcher MJ, Cantor H. Eta-1 (osteopontin) : an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science* 2000;287:860-864.
97. Denhardt DT, Noda M, O'Regan AW, Pavlin D, Berman JS. Osteopontin as a means to cope with enviromental insults : regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J Clin Invest* 2001;107:1055-1061.
98. Lampe MA, Patarca R, Iregui MV, Cantor H. Polyclonal B cell activation by the eta-1 cytokine and the development of systemic autoimmune disease . *J Immunol*. 1991;47:2902-2906.

99. O'Regan AW, Nau GJ, Chupp GL, Berman JS. Osteopontin augments CD-3 – mediated interferon γ and CD 40 ligand expression by T-cells which results in IL-12 production from peripheral blood mononuclear cells. *J Leukoc Biol.* 2000; 68:475-478.
100. Scott JA, Weir ML, Wilson SM, Xuan JW, Chambers AF, McCormack DG. Osteopontin inhibits inducible nitric oxide synthase activity in rat vascular tissue. *Am J Physiol* 1998;275:2258-2265.
101. Takemoto M, Kitahara M, Yokote K, Asaumi S, Take A, Saito Y, Mori S. NK-104, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, reduces osteopontin expression by rat aortic smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* 2001; 133:83-88.
102. Tiroid El Kitabı, Prf Dr Taylan Kabalak, Tiroid ve Otoimmünite. 2009; s:353-360.
103. Khan A, Khan MMA, Akhtar S (2002) Thyroid disorders, etiology and prevalence. *J Med Sci* 2: 89-94
104. David S. Cooper, et al. The Thyroid Gland. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 8. edition; Chapter 8, p 232.
105. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26(1):189-218.
106. Vos XG, Smit N, Endert E, Tijssen JG, Wiersinga WM Frequency and characteristics of TBII-seronegative patients in a population with untreated Graves' hyperthyroidism: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69:311–317.
107. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, Neuhäuser M, Mann K, Lederbogen S, Heckmann C, Esser J, Morgenthaler NG Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3464–3470.
108. Knudsen N, Jorgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 ;51(3):361-7.
109. Weetman AP. Autoimmune Thyroid Disease. Leslie DeGroot, J. Larry Jameson, Endocrinology. 2006; p: 1976.

110. Lastrzebska-Bohaterewicz E, Wojciechowska W, Gardas A. Place of thyroglobulin antibodies assay in laboratory diagnostic of autoimmune thyroid diseases. 2005;56(1):30-4.
111. Chen G, Zhang X, Li R, Fang L, Niu X, Zheng Y, He D, Xu R, Zhang JZ. Role of osteopontin in synovial Th17 differentiation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010 ;62(10):2900-8.
112. Braitch M, Constantinescu CS. The role of osteopontin in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) and multiple sclerosis (MS). *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2010; 9(4):249-56.
113. Agnholt J, Kelsen J, Schack L, Hvas CL, Dahlerup JF, Sørensen ES. Osteopontin, a protein with cytokine-like properties, is associated with inflammation in Crohn's disease. *Scand J Immunol.* 2007; 65(5):453-60.
114. Harman E, Karadeniz M, Avci CB, Zengi A, Erdogan M, Yalcin M, Cetinkalp S, Ahmet Gokhan O, Gunduz C, Saygili F, Yilmaz C. Miscarriage, and TNF- α and osteopontin relationship in women patients with Hashimoto's thyroiditis. *Gynecol Endocrinol.* 2012; 28(10):830-3.
115. Reza S, Shaukat A, Arain TM, Riaz QS, Mahmud M. Expression of osteopontin in patients with thyroid dysfunction. *PLoS One.* 2013;8(2).
116. Xu L, Ma X, Wang Y, Li X, Qi Y, Cui B, Li X, Ning G, Wang S. The expression and pathophysiological role of osteopontin in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(11).
117. Ömer Karakaş, Ekrem Karakaş, Neşat Çullu, Yusuf Demir, Yasin Küçükyavaş, Erdem Sürücü, Serkan Yener, Enis İğci Evaluation of patients with thyrotoxic autoimmune thyroiditis by color flow doppler ultrasonography *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2013;4(1):73.
118. Lima PC, Moura Neto A, Tambascia MA, Zantut Wittmann DE. Risk factors associated with benign and malignant thyroid nodules in autoimmune thyroid diseases. *ISRN Endocrinol.* 2013:673146.