



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ HASTALARINDA SERUM ADROPİN DÜZEYİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuba YILMAZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Mehmet ZORLU

İSTANBUL - TEMMUZ 2022



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ HASTALARINDA SERUM ADROPİN DÜZEYİNİN
ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Tuba YILMAZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Mehmet ZORLU

İSTANBUL - TEMMUZ 2022

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Tuba Yılmaz, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Subklinik Hipotiroidi Hastalarında Serum Adropin Düzeyinin Araştırılması” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet ZORLU

Jüri Üyeleri :

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi : / / 2022

Savunma Tarihi : / / 2022

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Subklinik Hipotiroidi Hastalarında Serum Adropin Düzeyinin Araştırılması” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Doç. Dr. Mehmet ZORLU’nun sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Tuba YILMAZ

TEŞEKKÜR

Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında eğitimim süresince sabırla her sorumu cevaplayan, bana yol gösteren ve tez çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen; tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Zorlu'ya teşekkür ederim.

Doktorluğuyla, hastalara yaklaşımıyla, disiplinli ve özverili çalışması ile kendime her zaman örnek alacağım rektör hocamız sayın Prof. Dr. Rümeyza Kazancıoğlu'na ve üzerimde çok emeği olan, bizi dinleyen ve ilgilenen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hacı Mehmet Türk'e, ilgi ve mütevaziliği ile sevgili hocam Prof. Dr. Mesut Şeker'e saygılarımı ve teşekkürlerimi iletmek istiyorum.

Asistanlık eğitimim süresince en sevdiğim bölümlerden olan Gastroenteroloji bilim dalında her zaman kapısı açık olan, doktorluğu ve hocalığı ile bana çok şey katmış olan Prof. Dr. Hakan Şentürk hocama saygılarımı sunuyorum.

Endokrinoloji Anabilim Dalında, bilgisi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, ilgili, özverili saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Özcan Karaman ve Prof. Dr. Ertuğrul Taşan Hocama çok teşekkür ederim.

Her zaman örnek alacağım, özverili çalışan ve asistanlık sürecimde yanımda olduklarını hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hematoloji hocamız Prof. Dr. Güven Çetin hocama, Nefroloji hocamız Prof. Dr. Meltem Gürsu Hocamıza teşekkür ediyorum.

Bilgi ve tecrübeleriyle öğretmeye her zaman açık olan, bizi yargılamadan her daim tüm sorularımızda yanımda olan, mesleki ve bilimsel anlamda çok şey katan, sakinliğini her zaman koruyan, sayın değerli Doç. Dr. Ömer Celal Elçioğlu'na çok teşekkür ederim.

Gastroenterolojide hastalara yaklaşımı ve o hastalardan doğru anamnez almayı öğreten Uzman Dr. Koray Koçhan'a, her zaman yanımda olan, bizi yalnız bırakmayan Doç. Dr. Elmas Biberici Keskin'e ve diğer tüm uzmanlarımıza teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca hangi rotasyonda olursak olalım, her zaman bizimle bilgi paylaşımını esirgemeyen, bilgisi ile her zaman yanında hissettiğim Uzm. Dr. Şafak Mirioğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca tanıştığım, arkadaşlığı ve verdiği değeri ile yanımda olan, desteğini esirgemeyen sevgili Uzm. Dr. İrem Yasin'e çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca dış rotasyonumuz olan Kardiyoloji Anabilim Dalında daha da çok tanıma fırsatı bulduğum ve iyiki tanıdım dediğim, hiçbir zaman bilgilerini esirgemeyen, öğretici teknikleri ile her zaman yanımda olan, kardiyolojiyi daha da sevdiren güleryüzlülüğü ile Doç. Dr. ErdemKaraçöp'e, hem tıbbi bilgisi, hem de manevi olarak bir arkadaş olarak her zaman yol gösteren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli Uzm. Dr. Nijad Bakhshaliev'e, samimi, içtenliği ile öğretici Doç. Dr. Asım Enhoş'a, Tez yazımda yardımını esirgemeyen değerli Doç. Dr. Ahmet Bacaksız'a, bana asistanlık eğitimim boyunca severek nöbet tutmama olanak sağlayan, bu güzel, samimi içten kardiyoloji doktor ekibini daha da yakından tanımamı ve güzel nöbetler geçirmemi sağlayan Doç. Dr. Mahmut Uluganyan'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimimi keyifle devam ettirmemi sağlayan, herbiriyle birbirinden farklı ve güzel hatıralar biriktirdiğim, her daim moral ve motivasyonumu sağlayıp yanımda olan Dr. Günel Musayeva'ya ve Dr. Meysere Nur Akuç'a, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen Dr. Tuğba İşleğe; güleryüzlüğü, samimiyeti, desteği ile her zaman yanımda olan Dr. Arzu Valiyeva, Dr. Elif Avşar, Dr. Sevde Sağlam, Dr. İrem, Dr. Kübra ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi iletiyorum.

Tez yazım sürecimde yardım eden Sayın Abdulselam Menteş ve Mehmet Doğukan Ağdemir'e şükranlarımı sunuyorum.

Asistanlık eğitim boyunca samimi, eğitici kliniği ile desteğini esirgemeyen sevgili Radyoloji doktorlarına, tanıdığım samimi Bezmialem üyelerine de teşekkürlerimi sunarım.

Bu zor süreçte banaher daim yanımda olan, desteği ve cesaretlendirici konuşmalarıyla beni motive eden başta annem olmak üzere aileme ve biricik dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuba YILMAZ

İÇİNDEKİLER

BEYAN FORMU.....	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR	VII
TABLolarLISTESİ	IX
ÖZET.....	X
SUMMARY	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Tiroid Hormonları	2
2.1.1 Tiroid Bezi Anatomisi.....	3
2.1.2 Tiroid Hormon Sentezi ve Metabolizması	5
2.2 Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri.....	7
2.2.1 Kalorijenik Etkiler:.....	7
2.2.2 CNS Üzerine Etkiler	7
2.2.3 Lipid ve Karbonhidrat Üzerine Etkiler	7
2.2.4 Nöromusküler Etkiler.....	8
2.2.5 Sempatik Etkiler.....	8
2.2.6 Endotel ve Kardiyovasküler Etkileri.....	9
2.2.7 Gastrointestinal Etkiler.....	10
2.2.8 Hematopoetik Etkiler	10
2.3 Hipotiroidi	11
2.3.1 Hipotiroidizm Sebepleri	12
2.3.2 Hipotiroidizm Semptomları	13

2.3.3 Tanı ve Tedavi.....	17
2.4 Subklinik Hipotiroidizm.....	18
2.4.1 Subklinik Hipotiroidi Sebepleri	20
2.4.2 Subklinik Hipotiroidi Seyri	21
2.4.3 Subklinik Hipotiroidinin Ayırıcı Tanısına Giren Durumlar.....	22
2.4.4 Subklinik Hipotiroidinin Semptomları.....	22
2.4.4.1. Subklinik Hipotiroidide Nörolojik Semptomlar	23
2.4.4.2. Subklinik Hipotiroidide Kardiyovasküler Semptomlar	23
2.4.4.3. Subklinik Hipotiroidinin Lipid Profili Üzerine Etkileri.....	25
2.5 Gebelerde Subklinik Hipotiroidi	25
2.6 Yaşlılarda Subklinik Hipotiroidi	25
2.7 Subklinik Hipotiroidi Tedavisi.....	26
2.8 Adropin ve Yapısal Özelliği.....	28
2.9 Adropinin Endotel, Kardiyak Fonksiyon, İnsulin Direnci ve Lipid Metabolizmasındaki Yeri	30
2.10 Adropinin Çeşitli Mekanizmalarda Etkileri	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1 Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması	34
3.2 Laboratuvar Testleri ve Veri Toplanması	34
3.3 İstatiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	42
6. KAYNAKÇA	48

KISALTMALAR

TSH: Tiroid stimüle edici hormone

T4: Tiroksin

T3: Triiyodotironin

Anti-TPO: Anti-Tiroid Peroksidaz Antikoru

TRH: Tirotropinsalgılatıcı hormon

MAPK: Mitojen aktive edici protein kinaz

ALT: Alanintransaminaz

AST: Aspartat transaminaz

GGT: Gamaglutamiltransaminaz

ALP: Alkalen fosfataz

TG: Trigliserid

LD: Düşük Dansiteli Lipoprotein

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

NO: Nitrik oksit

eNOS: Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz

LV: Sol ventrikül

DUOX: Dual Oksidaz Geni

KLF9: Krüppel-like faktör 9

EPO: Eritropoetin

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

SVR: Sistemik vasküler direnç

DBP: Diyastolik kan basıncı

MI: Miyokard İnfarktüsü

ENHO: Enerji homeostaz ilişkili gen

BNP: Beyin natriüretikpeptid

SKH: Subklinik hipotiroidi

ET: Endotelin

KAH: Koroner arter hastalığı

NAFLD: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Tiroid hormon ve regülasyonu	3
Şekil 2: Tiroid bezinin yapısı	4
Şekil 3: Tiroid hormon biyosentezi	6
Şekil 4: Hipopituiter tiroid axis(TRH, TSH'ı salgılar. TSH, T3 ve T4'ü sekrete eder. T3 ve T4, TSH'ı inhibe eder. T4, T3 e karaciğerde dönüşür, sülfatlanıp safraya sekrete edilir. Barsaklarda hidrolize edilir. Bazı T3 ve T4 ise barsakta reabsorbe edilir)	6
Şekil 5: Tiroid hormon ve kardiyovasküler sistem arasındaki ilişki	10
Şekil 6: Tiroid hormonu TR-KLF9 axis ile hematopoezi düzenler	11
Şekil 7: Hipotiroidinin kardiyovasküler sisteme etkisi	14
Şekil 8: Hipotiroidi de tanısal yaklaşım	17
Şekil 9: Subklinik hipotiroidide diyastolik disfonksiyon	24
Şekil 10: Subklinik hipotiroidinin tedavi endikasyonu	27
Şekil 11: Subklinik hipotiroidide tedavi algoritması	28
Şekil 12: Adropin aminoasit dizilimi insan, sıçan ve farelerde aynıdır	29
Şekil 13: Adropin ilişkili sinyal yolları	30
Şekil 14: Hasta ve kontrol grubunun yaşa ve cinsiyete göre dağılımı	36
Şekil 15: SKH ve kontrol grubu arasında karaciğer fonksiyon testleri ve kolestatik enzimleri arasındaki ilişki	37
Şekil 16: SKH ve kontrol grubu arasında kolesterol değerleri arasındaki ilişki.....	37
Şekil 17: Gruplara göre adropin dağılımı	38

TABLÖLÖRLİSTESİ

Tablo 1: Hipotiroidde olan lipid değışimleri	8
Tablo 2: Tiroid dışı TSH yükselmesine sebep olan durumlar	22
Tablo 3: Subklinik hipotiroidi ve Sağlıklı kontrol bireylerinde TSH, fT3, fT4, Adropin ve diğer biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	38
Tablo 4: SKH (+) ve kontrol grubunda adropin ile yaş BMI ve laboratuvar sonuçları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	40



SUBKLİNİK HİPOTİROİDİ HASTALARINDA SERUM ADROPİN DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Giriş ve Amaç: Tiroid bezinden salgılanan tiroid hormonları, tüm vücut hücrelerinin büyüme ve gelişmesi ile enerji metabolizması üzerinde düzenleyici etkisi olan hormonlardır. Subklinik hipotiroidi ise, artmış serum tiroiduyarıcı hormon (TSH) konsantrasyonu yanında tiroksin (fT4) ve triiyodotironin (fT3) seviyelerinin referans aralıkları içinde olması durumudur. Hipotiroidi öncüsü olabilen subklinik hipotiroidi; özellikle metabolik sendrom, insülin direnci, kardiyovasküler sistem hastalıkları, endotelial fonksiyon bozukluğu ve ateroskleroz gelişiminde etkili olabilmektedir.

Adropin, esas olarak karaciğer ve beyinde enerji homeostazı ile ilişkili gen (Enho) tarafından kodlanan bir peptit hormonudur. Glikoz ve lipid homeostaz dengesinde ve insülin direnciyle yakından ilişkilidir. Karaciğer, beyin, kalp, böbrek, pankreas ve gastrointestinal sistem gibi birçok doku ve organda üretilir.

Çalışmamızın amacı; SKH hastalarında adropin seviyesinin değişip değişmediğini saptamak ve böylece subklinik hipotiroidinin klinik sonuçlarında ve patofizyolojisinde aracı bir markır olup olmayacağını tespit etmektir.

Materyal ve Metot: Çalışmaya akut veya kronik hastalık ve antitiroid ilaç dahil herhangi bir ilaç kullanım öyküsü olmayan gönüllüler alındı. TSH düzeyine göre bireyler subklinik hipotroidi (TSH: 5-10 mIU/l) (n:41) ve ötroid kontrol (n:43) olarak 2 gruba ayrıldı. Tüm gönüllülerin biyokimyasal parametreleri, tiroid fonksiyon testleri, serum adropin düzeyleri çalışıldı ve sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (BMI) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). İki grup arasında adropin düzeyi SKH grubunda 136.75 ± 41.87 ng/ml iken; kontrol grubunda ise 220.65 ± 64.93 ng/ml olarak tespit edilmiştir ve gruplar arasında serum adropin düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.001$). Adropin düzeyi ile TSH arasında negatif bir korelasyon saptanırken ($r: -0.765$; $p: < 0.001$) ; FT3 ve FT4 ile anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($r: -0.033$; $p: 0,765$, $r: 0.075$; $p: 0,496$, sırasıyla).

Sonuç: SKH hastalarında kontrolleri ile kıyaslandığında serum adropin düzeyi anlamlı düşük saptamıştır. Bunun nedeninin adropin sentezi yapılan dokuların, tiroid hormon düzeyi ile gelişen patofizyolojik veya metabolik olaylarla direk veya indirekt mekanizmalar üzerinden ENHO gen ekspresyonunu etkilemesinden kaynaklanacağını düşünmekteyiz. Bu olası mekanizmaları aydınlatabilmek için daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır

Anahtar Sözcükler:

Adropin, subklinik hipotiroidi, metabolik sendrom, insülin direnci, ateroskleroz



INVESTIGATION OF SERUM ADROPIN LEVEL IN PATIENTS WITH SUBCLINIC HYPOTHYROID

SUMMARY

Introduction and Aim: Thyroid hormones secreted from the thyroid gland are hormones that have a regulating effect on the growth and development of all body cells and energy metabolism. Subclinical hypothyroidism is a condition in which thyroxine (fT4) and triiodothyronine (fT3) levels are within the reference ranges, as well as increased serum thyroid stimulating hormone (TSH) concentration. Subclinical hypothyroidism, which may be a precursor to hypothyroidism; It can be effective especially in the development of metabolic syndrome, insulin resistance, cardiovascular system diseases, endothelial dysfunction and atherosclerosis.

Adropin is a peptide hormone primarily encoded by the gene (Enho) associated with energy homeostasis in the liver and brain. It is closely related to glucose and lipid homeostasis balance and insulin resistance. It is produced in many tissues and organs such as the liver, brain, heart, kidney, pancreas and gastrointestinal tract.

The aim of our study; we aimed to determine whether adropin level changes in SCH patients and thus to determine whether it will be a mediator marker in the clinical outcomes and pathophysiology of subclinical hypothyroidism.

Materials and Methods: Volunteers without a history of acute or chronic disease and any drug use, including antithyroid drugs, were included in the study. Individuals were divided into 2 groups according to their TSH level as subclinical hypothyroidism (TSH: 5-10 mIU/l) (n:41) and euthyroid control (n:43). Biochemical parameters, thyroid function tests, serum adropin levels of all volunteers were studied and the results were compared statistically.

Results: There was no statistically significant difference between the groups in terms of age, gender and body mass index (BMI) ($p > 0.05$). Between the two groups, the adropin level was 136.75 ± 41.87 ng/ml in the SCH group; In the control group, it was determined as 220.65 ± 64.93 ng/ml and a statistically significant difference was found between the groups according to the serum adropin level ($p < 0.001$). While a negative correlation was found between adropin level and TSH ($r: -0.765$; $p: < 0.001$); No significant correlation was found with FT3 and FT4 ($r: -0.033$; $p: 0.765$, $r: 0.075$; $p: 0.496$, respectively).

Conclusion: Serum adropin level was found to be significantly lower in SCH patients compared to controls. We think that this is due to the fact that the tissues in which adropin synthesis is made affect the ENHO gene expression through direct or indirect mechanisms with the pathophysiological or metabolic events that develop with the thyroid hormone level. More work is needed to elucidate these possible mechanisms.

Key words: Adropin, subclinical hypothyroidism, metabolic syndrome, insulin resistance, atherosclerosis



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormonları; tiroid bezinden salgılanan, tüm vücut hücrelerinin büyüme ve gelişmesi ile enerji metabolizmasını düzenleyen, metabolizmada rol oynayan önemli hormonlardır. Bu hormonların etkisi ile dokuların metabolizma hızı ve oksijen kullanma hızı artar. Tiroid bezi, triiyodotironin (T3), tiroksin (T4) ve kalsitonin hormonlarını salgılar [1].

Hipotiroidizm ise; tiroid hormon eksikliğine bağlı gelişir. Tiroid bezinden yetersiz hormon salgılanması sonucu primer hipotiroidizm oluşurken, pitüiter bezden tiroidstimülan hormonun (TSH) eksik salgılanması sonucu sekonder hipotiroidizm, hipotalamustan tiroidserbestleştirici hormonun (TRH) yetersiz salınımı sonucu tersiyer hipotiroidizm oluşur. Hipotiroidizm, metabolizma üzerine çeşitli etkileri bulunduğu gibi, kardiyovasküler sistem üzerinde de etkileri bulunmaktadır [2].

Subklinik hipotiroidi ise serum TSH düzeyinin yükselip (4-10 mIU/L) serbest tiroksin (sT4) düzeyinin normal kalmasıdır. Subklinik hipotiroidi, ötiroidde dönebildiği gibi hipotiroidiye de dönebilir. Hipotiroid gibi, metabolizmada yavaşlama, karbonhidrat metabolizmasında yavaşlama, kardiyovasküler sistemde ise kardiyak outputta azalma, vasküler dirençte artma sağlar [3].

Adropin, glukoz homesotazında, insülin cevabında, endotelial fonksiyonu korumada önemli bir peptiddir. Adropin seviyesi düşük olanlarda koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler risk artmış olarak bulunmaktadır, Ayrıca adropin seviyesinin düşük olması diyabet patogenezinde yer alır ve diyabetik hastalarda adropin seviyesi genelde düşük olarak bulunmuştur [4].

Çalışmamızda adropin seviyesi ile özellikle TSH, sT4, HbA1c, glukoz ve diğer biyokimyasal parametrelere bakılmıştır. Adropin seviyesi diyabet patogenezinde, vasküler, endotelial, kardiyovasküler sistemde önemli bir rol oynamış olup; subklinik hipotiroidi de düşük çıkan adropin seviyelerinde tedavi başlanıp hipotiroidi engellenmiş olup indirekt yolla da kardiyovasküler risk önlenmiş olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

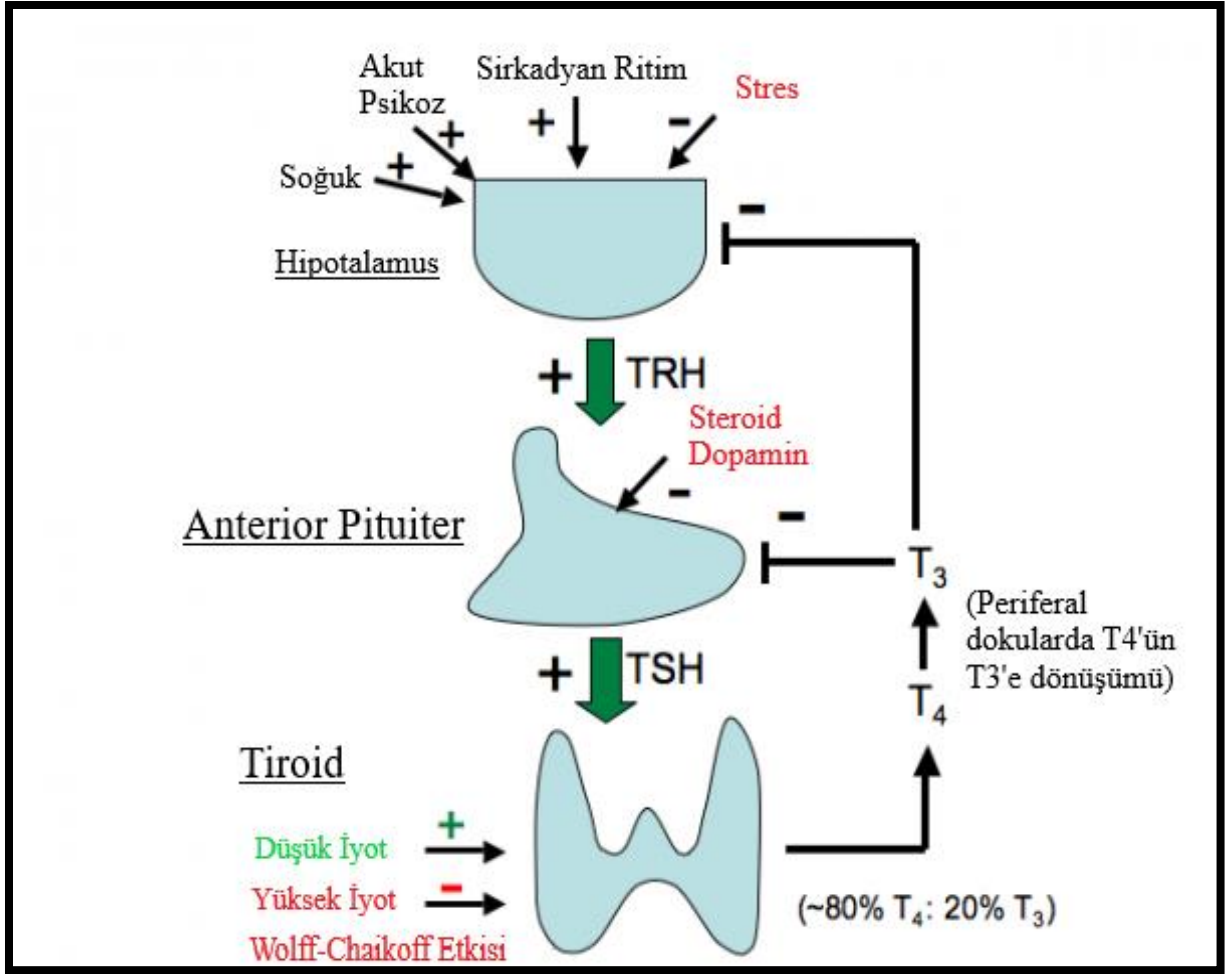
2.1 Tiroid Hormonları

Tiroid hormonları; hücre metabolizması, büyüme ve diğer vücut fonksiyonlarını kontrol eden hormondur. Tiroid bezi, anterior pituitary bez ve hipotalamusun oluşturduğu kompleks; hipotalamik-pituitary-tiroidaxisidir. Tiroid bezinden üretilen ana 2 hormon T4 (tiroksin) ve T3 (triiodotironin)tür [1]. T3, iyonize aminoasit türevidir, tiroid hormonunun aktif formudur, T4'den daha az üretilir. T4 majortiroid hormonudur, ancak T3'den daha az potenttir. T4 prohormondur. T4 etkisini MAPK (Mitojen aktive edici protein kinaz) yolu ile plazma membranı üzerinden gösterir iken, T3 nükleer reseptör üzerinden gösterir. T4'ün etkisi dakikalar içerisinde gerçekleşir [5]. T3'ün %80'i, T4'ün periferik dokulardaki deiyodinasyonu ile olmaktadır, %20'si ise direkt olarak tiroidden salgılanmaktadır. T4 düzeyleri hipotiroidizmin hassas belirleyicisi olurken, T3 kan düzeyleri hipertroidizmin erken aşamada teşhisinde kullanılır [6].

TSH; bir glikoprotein olup ön hipofizde tirotroplar tarafından salgılanır. Alfa ve beta olarak 2 subuniti vardır: Alfa subuniti; LH (Luteinizan hormon), FSH (Foliküler stimüle edici hormon), koryonik gonadotropinlerle aynıdır. Beta alt grubu ise hormonların kendilerine spesifik olarak hormonun biyolojik özelliğini meydana getirir. TSH sekresyonu pulsatil olup, TSH konsantrasyonları öğleden sonra gün içi değerlerinden %50-100 daha fazla bulunur [7].

TRH, hipotalamusta supraventriküler ve supraoptik nöronlar tarafından sentez edilen tripeptid yapıda bir hormondur.

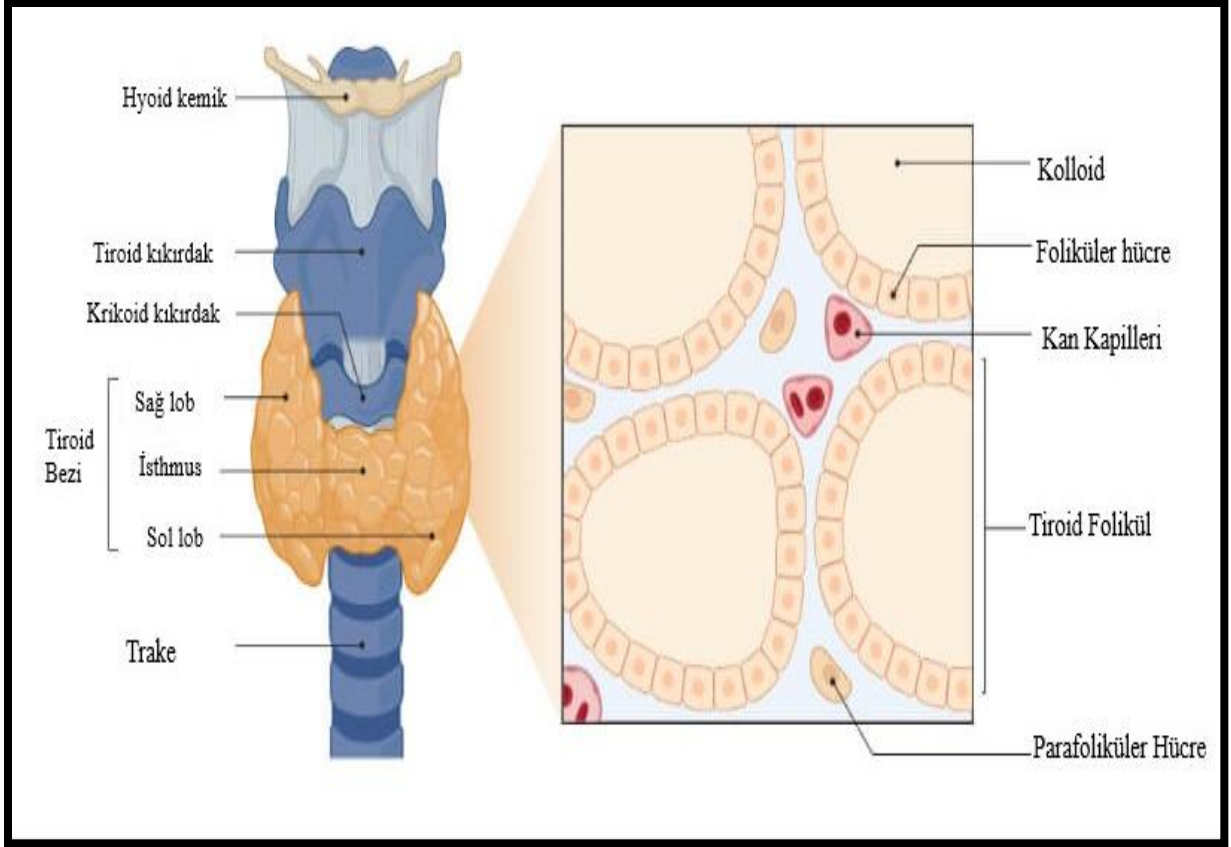
Tiroid hastalıkları, primer olarak gerek tiroid hormonlarının aşırı yapımının uyarılması, gerekse de tiroid bezinde harabiyet ve tiroid hormonunun az yapımı ile sonuçlanan otoimmün süreçlere bağlı olarak gelişir [1].



Şekil 1: Tiroid hormon ve regülasyonu [8].

2.1.1 Tiroid Bezi Anatomisi

Tiroid bezi boyunda, trakeanın önünde, krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında yerleşmiştir. 2. ve 2. Trakeal ring arasında yer alır. Larengeal kıkırdağın altında, C5 ve T1' e karşılık gelir. Tiroid bezi trakeye Berry ligament ile bağlanmıştır. Bu ligament, her 2 tiroid lobunu birbirine bağlar [9]. Tiroid, isthmus ile birbirine bağlı olan 2 lobdan oluşmaktadır. Normalde 12-20 gr boyutunda, vasküler ve yumuşak bir yapıdadır. Paratiroid hormonu üreten 4 adet paratiroid bez, tiroidin her bir kutbunun arkasında yerleşmiştir.



Şekil 2: Tiroid bezinin yapısı [10].

Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroidi çevreleyen fibröz bir kapsül vardır. Bu kapsül bez içine septalar göndererek bezde lobulasyonlara neden olur. Her lobül de ortalama 20-40 folikül vardır. Erişkin tiroid yaklaşık 3×10^6 folikül içerir. Her bir folikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı kuboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Folikül hücresine tirosit adı da verilir.

Tiroid folikülünde üç temel hücre vardır:

1. *Normal folikül hücresi:* Bu hücre (tirosit) tiroid hormonlarının yapılmasında ve salgılanmasında görev alır, TSH hormonu bu hücreye etki eder.
2. *Askanazy hücresi, onkosit, Hurthle hücresi* fazlaca serotonin biriktirmektedir. B hücresi TSH algılayıcısı içerip tiroglobulin sentezi yapabilmektedir.
3. *Parafoliküler hücre;* tirokalsitonin hormonunun yapımından ve salgılanmasından sorumludur. Bu hücre TSH'nın etkisi altında değildir [11].

2.1.2 Tiroid Hormon Sentezi ve Metabolizması

Tiroid hormon düzenlenmesi hipotalamusta başlar. Hipotalamik tiropin salgılatıcı hormon (TRH) hipotalamo-hipofizer portal sistemden ön hipofiz bezinde yerleşim gösteren tiotrop hücreleri uyarak TSH sentez ve salgısını uyarır.

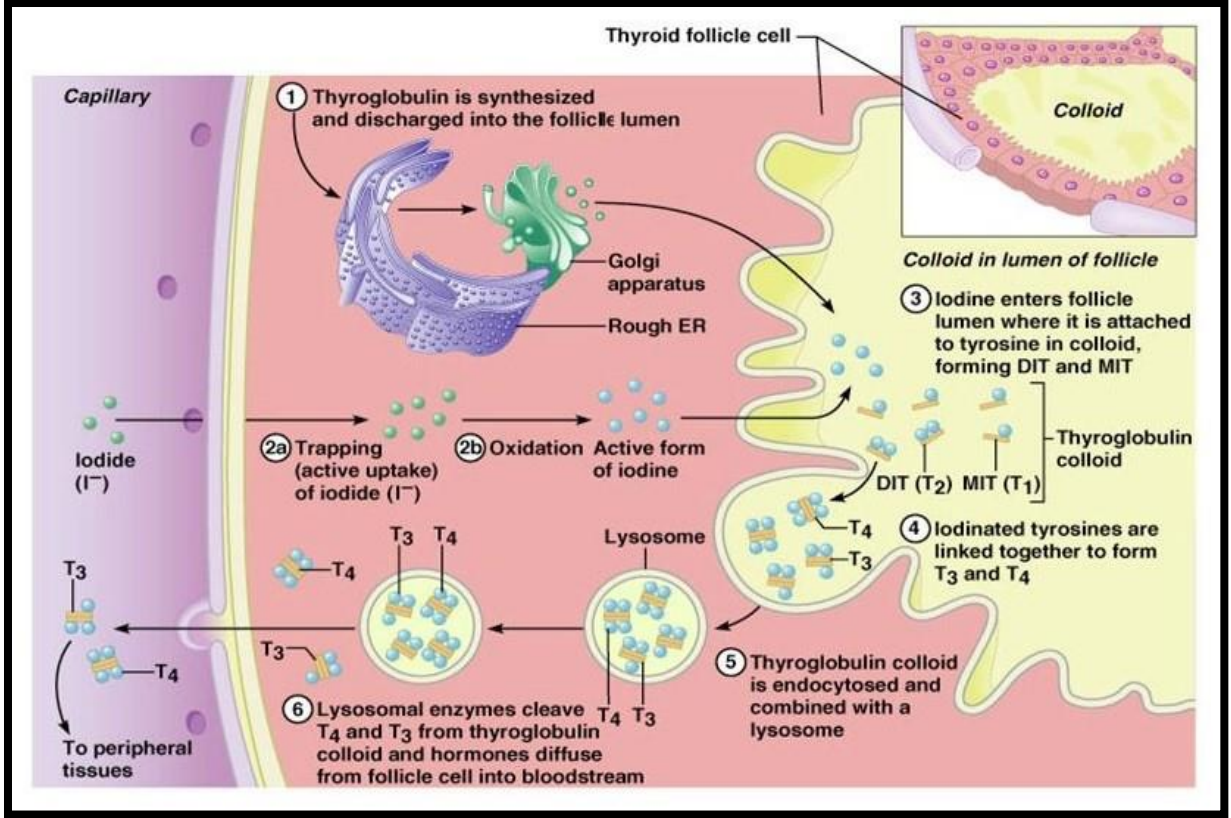
TRH, hipotalamustaki periventriküler nükleus tarafından üretilir. TRH, diğer endokrin bezlerini indirekt olarak etkileyen tropik bir hormondur. TRH, anterior pituitary bez üzerinde TRH reseptörüne bağlanır ve G proteini uyarır. Gq proteinin uyarılması ile fosfoinositid spesifik fosfolipaz C (PLC)'yi uyarır. PLC; fosfatidilinositol 4,5-P(PIP)'u inositol 1,4,5-trifosfat (IP) ve 1,2-diaçilgliserola (DAG) dönüştürür. Kalsiyum açığa çıkar ve Protein kinaz C'yi aktifleştirir. TSH'nin transkripsiyonunu sağlar. TRH; ayrıca anterior pituitary bezindeki laktotropik hücreleri uyarır ve prolaktin, serotonin ve GnRH sekrete edilir [12].

Tiroid sentezi aşamaları:

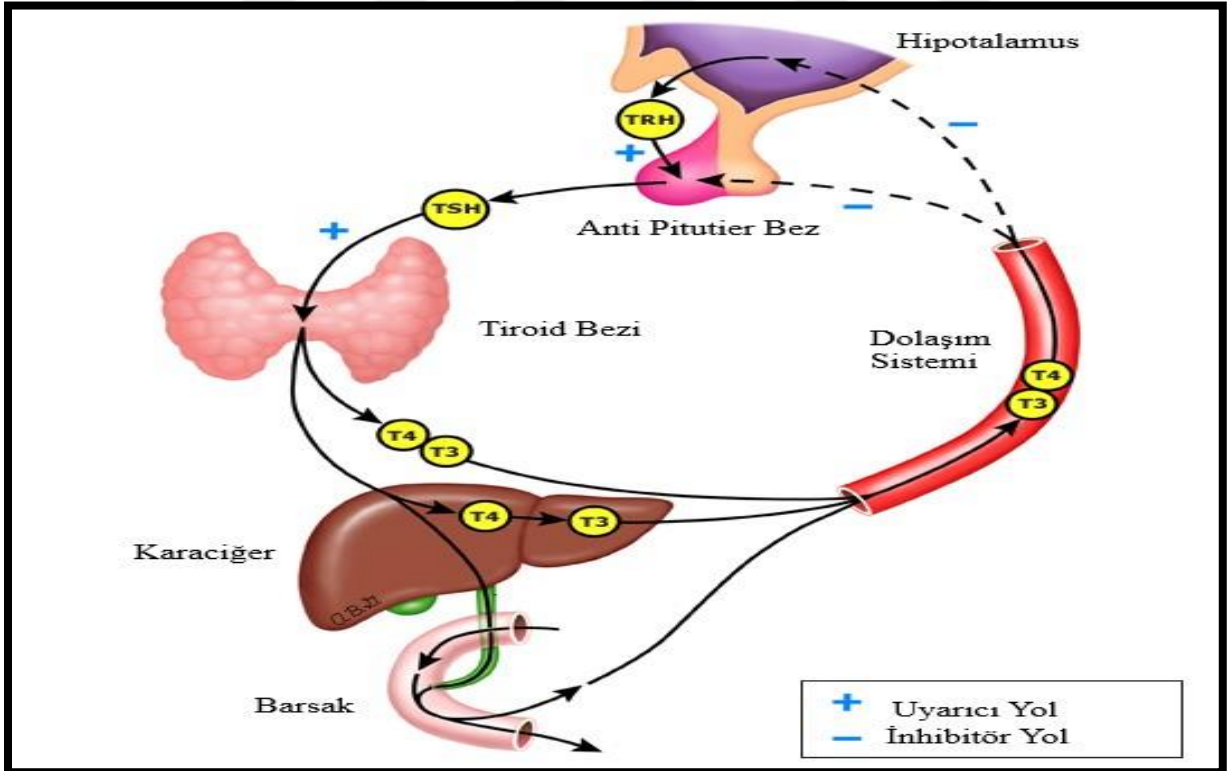
1. *Tiroglobulin sentezi:* Tiroid folikül hücreleri tiroglobulin sentezler, tiroglobulin iodine içermez. ER'de üretilir, Golgi'de paketlenir, foliküler lümene ekzositoz ile girer.
2. *İodine aktivitesi:* Protein kinaz A aktivitesi; NA-I transportunu aktifler ve iodine tiroid folikül hücrelerine gönderir. İodid, hücrelerin bazolateral kısmından apeksine göç eder.
3. *Tiroglobulinin iyodinizasyonu:* Protein kinaz A, tiroid peroxidaz enzimini (TPO) fosforiller ve aktifler. TPO'nun 3 fonksiyonu var: oksidasyon, organifikasyon ve birleşme

TPO, hidrojen peroksidaz ile I⁻ (okside iodide)'yi I₂ (iodin)'e çevirir. Monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşturmak üzere tiroglobulindeki tirozin rezidülerinin iyodinazasyonunu sağlar. İyodotirozin molekülleri birleşerek T₄ ya da T₃ oluştururlar. MIT ve DIT, T₃'ü; 2 DIT, T₄'ü oluşturur.

4. *Depolama:* İyonize olan tiroid hormonları, tiroglobuline bağlanıp foliküler lümende depo edilir.
5. *Salgılanma:* TSH uyarısı ile tiroglobulinin proteolitik yıkımı ile serbest T₃ ve serbest T₄ dolaşıma salınır. İyodin serbestleşerek iyodin havuzuna geri döner. T₃ ve T₄ dolaşımında bulunan TBG (tiroid bağlayıcı globülin), tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumin bağlanır. Bağlanmamış form biyolojik olarak aktiftir [13]. T₄ deiyodenizasyon ile aktif T₃ ya da inaktif rT₃'e dönüşür [14].



Şekil 3: Tiroid hormon biyosentezi [15].



Şekil 4: Hipopituitertiroidaxis (TRH, TSH'ı salgılar. TSH, T₃ ve T₄'ü sekrete eder. T₃ ve T₄, TSH'ı inhibe eder. T₄, T₃ e karaciğerde dönüşür, sülfatlanıp safraya sekrete edilir. Barsaklarda hidrolize edilir. Bazı T₃ ve T₄ ise barsakta reabsorbe edilir) [16].

2.2 Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Etkileri

2.2.1 Kalorijenik Etkiler:

Tiroid hormonları dokuların çoğunda metabolizma üzerine etkin rol üstlenmektedir. Tiroid hormon artışında $\text{Na}^+ - \text{K}^+ + \text{ATPaz}$ pompası aktif hale gelmektedir. $\text{Na}^+ - \text{K}^+ + \text{ATPaz}$ enzimi aktifleşmesi ile testis, beyin ve dalak hariç diğer dokularda oksijen kullanımı ve ısı artışı hızlanmaktadır. Isı artışı, T_4 etkisinde olup, birkaç gün sonra görece geç başlayıp hızlı sonlanmaktadır. Bu etki bazal metabolik hız (BMR) ile takip edilip, oksijen kullanımını değerlendirmede kıymetli bir göstergedir. Tiroid hormon artış miktarıyla doğru orantılı olarak BMR %60-%100 oranında artış görülebilmektedir [17].

2.2.2 CNS Üzerine Etkiler

Tiroid hormonları nöron ve nöroglial hücrelerin gelişmesi ve farklılaşmasında rol oynar. T_3 ; nöronların gelişmesinden, astrosit ve oligodentrositlerin farklılaşmasından ve nöroglial hücrelerin gelişmesinden sorumludur. T_3 , mikrogial hücrelerin fagositoz ve migrasyonunda önemlidir. Tiroid hücrelerin disfonksiyonu, nöronal ve glial hücrelerin fonksiyonunu bozar [18].

2.2.3 Lipid ve Karbonhidrat Üzerine Etkiler

Lipid ve karbonhidrat metabolizmasında hepatik glukoneogenez ve glikojenolizi artırır, barsaklardan glukoz emilimini artırır, organizmanın ihtiyacına göre kolesterol sentezi veya yıkımını artırır, lipolizi artırır. Hipertiroidilerde glukoz absorpsiyonu artarken, glukoneogenez ve glikojenolizde artma görülür. LDL reseptörlerinde artışa bağlı olarak LDL seviyelerinde düşme görülür. Hipotiroidlerde plazmanın kolesterolden temizlenmesinde defekt vardır, kolesterol seviyelerinde artış gözükür. LDL seviyesinde artış görülür [19].

Hipertiroidizmde, hastaların bazal metabolik hızı artmakta ve genellikle kalori alımı artan enerji tüketimini karşılayamadığından kilo kaybı ile sonuçlanmaktadır. Bununla birlikte, serum total kolesterol ve trigliserit seviyeleri, revers kolesterol taşınımı yolu ile artan klirens nedeniyle azalır ve adipoz dokudan lipoliz nedeniyle hepatik β -oksidasyon artar [20]. Hipertiroidi durumunda, aşırı hepatik lipid oksidasyonu ve oksidatif fosforilasyon, hepatik doku hasarına neden olan reaktif oksijen türleri üretebilir [21]. Kontrolsüz ve/veya uzun süreli hipertiroidizmde hepatit ve karaciğer yetmezliği olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, hipertiroidizm glukoneogenezi ve glikojenolizi tetikleyebilir. Hipertiroidizm diyabetik hastalarda hiperglisemiye ve ayrıca kötü glisemik kontrolü tetikleyebildiği bilinen bir klinik fenomendir.

Tirotoksikozun neden olduğu karaciğer hasarı hepatosellüler ve kolestatik olarak 2 ye ayrılır;

Hepatosellüler hasar olarak; Hepatik kan akışında uygun bir artış olmadan hepatik oksijen talebindeki artış nedeniyle perivenüler bölgelerde rölatif hipoksi gibi görünmektedir. Sentrizonal nekroz ve perivenüler fibrozise sebep olur. ALT (Alanintransaminaz) ve AST (Aspartat transaminaz) seviyelerinde artış görülür. Tirotoksikozlu hastaların %64'ünde serum ALP (Alkalen fosfataz) düzeyi yüksek saptanır. GGT (Gamaglutamiltransaminaz) (%17) ve bilirubindeki (%5) yükselmeye sebep olabilir [22-23].

Hipotiroidizm, hepatositlerin yapısını ve işlevini doğrudan etkiler. Hipotiroidizmde azalmış bilirubin ve safra atılımı olması, safra akışının azalmasına bağlı olarak kolestatik sarılık görüldüğü ve safra kesesi taşlarının görülme sıklığını arttığı görülmüştür [24]. Hipotiroidi hastalarında hepatik düşük dansiteli lipoprotein reseptörü (LDL-R) ekspresyonu nedeniyle kolesterol alımında bir bozulmaya neden olan hiperkolesterolemi vardır [25].

Tablo 1: Hipotiroidide olan lipid değişimleri [26].

Hipotiroidin Lipid Profili Üzerine Etkileri	Dislipidemideki Mekanizma
Total Kolesterolde artış	LDL Reseptör Sayısında Azalma
LDL'de artış	LDL Reseptör Aktivitesindeki Azalma
Apolipoproteinde artış	LDL Klirensinde Azalma
CRP'de artış	
Homosisteinde artış	

2.2.4 Nöromuskuler Etkiler

Tiroid hormonlar protein yapımını arttırır. Hipertiroidililerde protein yıkımı, kas kaybı, miyopati görülür. Kas kontraksiyon ve relaksasyon hızlarında da artış görülür, böylelikle hipertiroidililerde hiperrefleksi görülürken, hipotiroidililer de tam tersi görülür. Kas zayıflığı ve atrofi görülebilir, CK değeri normaldir, kas fibrillerinde hasar yoktur.

Hipotiroidili hastalarda kaslarda hem kontraksiyonda hem de relaksasyon zamanlarında yavaşlama görülür. Myozin adenozin trifosfat aktivitesinin azalması, kontraksiyonun yavaşlamasına; sarkoplazmik retikulumda kalsiyumun geri alınımında azalma relaksasyonun gecikmesine sebep olur [27].

2.2.5 Sempatik Etkiler

Tiroid hormonları kalp kaslarında, yağ dokusunda ve lenfositlerde Beta adrenerjik reseptör sayısında artışa sebep olurken, miyokardiyal alfa adrenerjik reseptörlerde ise azalmaya sebep olur. Postreseptörlerde, katekolaminerjik reseptörlerde artışa sebep olur. Hipertiroidlerde Beta adrenerjik reseptör sensitivitesi artar [19].

2.2.6 Endotel ve Kardiyovasküler Etkileri

Tiroid hormonları, THR- α ve THR- β reseptörleri sayesinde endotelial fonksiyonları etkiler. THR- α reseptörlerinin uyarılması, koroner kan akımını arttırıp direnci azaltır. Endotelial ve vasküler düz kas hücrelerinde NO (Nitrik oksid) üretimini arttırır. THR- β , mitojen aktiviteli protein kinaz yolunu aktifleyerek anjiogenezi etkiler [28]. Hipertiroidide vazodilatasyon olup, periferik vasküler direnç ortalama %70 oranında azalırken; hipotiroidide ise vasküler direnç %50-60 oranında artar.

Hipotiroidizm, vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesini bozarak, kardiyak outputu ve endotelial NO'yu azaltır, vasküler direnci arttırır. Diastolik kan basıncı artar, nabız basıncı azalır. Kardiyak hücrelerin relaksasyonu azalır, kalp atımı ve stroke volüm azalır. Kalp yetmezliğine ilerleyebilir. Ayrıca tiroid hormonları renin anjiotensin sistemini etkileyip, renin substratları karaciğerde T3'ün uyarımı altında olduğu için renin seviyesi hipotiroidizmde azalır, böylelikle diastolik kan basıncı artar [25]. T3 ayrıca kalp kası hücrelerinde ana düzenleyicidir, kasılma gücünü de azaltır. Subklinik hipotiroidi de endotelial disfonksiyona sebep olur, diastolik kan basıncını arttırır. Endotelial disfonksiyon sonucu olarak NO sentez ve salınımı azalır, ateroskleroz plağı oluşur, böylelikle iskemik kalp hastalığı ve kardiyovasküler mortalite oranını artar [26].

Hipertiroidilerde kardiyak atım hacminde, ortalama sistolik ejeksiyon hızında ve koroner kan akımında artış görülebilir. Nabız basıncında genişleme, sistemik venöz dirençte azalma görülür [29].

Hipertiroidi, hiperdinamik kardiyovasküler durumu etkiler (artan kardiyak output, azalan vasküler direnç), LV diastolik ve sistolik fonksiyonu arttırır. Supraventriküler prevelansı arttırır.

Subklinik hipertiroidizm, kalp atımı hızlanır, atriyal aritmi olur, ventiküler relaksasyon bozulur, egezersiz performansı azalır, kardiyak mortalite oranı artar.

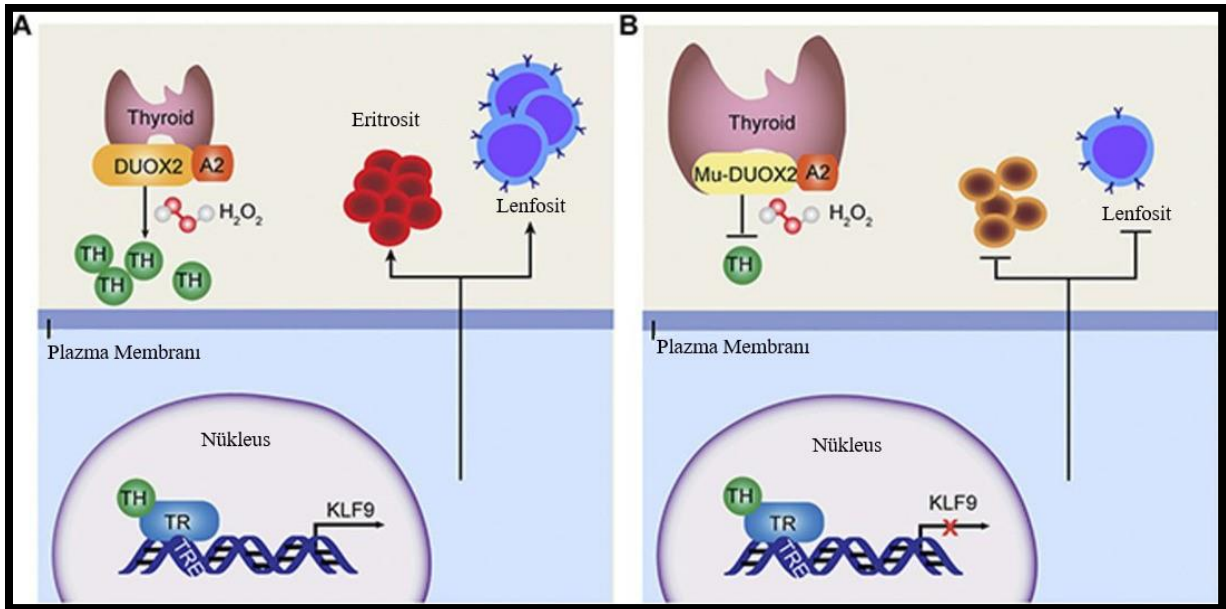
Subklinik hipotiroidide ise, LV diastolik fonksiyon bozulur, ateroskleroz ve MI riski artar. Kardiyak hastalıklar, tiroid hormonlarının regüle olması ile normale döner [30].

progenitör hücrelerin çoğalmasını sağlar, eritropoetin gen üretimini uyararak, eritropoetin sekresyonunu sağlar. Tiroid hormonları, doku oksijen harcanmasından primer sorumludur. Dokularda meydana gelen hipoksiye bağlı olarak renal eritropoetin yapımında artış görülür. Tiroid hormonları 2-3 difosfogliserat seviyelerinde artışa sebep olarak oksijen saturasyon eğrilerinde kaymaya sebep olur [33].

Hipotiroidi myeloid hücre serisinde hipoplaziye, hipertroidi ise hiperplaziye sebep olur. T3, kemik iliğindeki B hücre oluşumunda prekürsördür. Böylelikle tiroid hücreleri, çeşitli kan hücrelerini etkiler [34]. Hipotiroidizm, immatür eritroid progenitör hücrelerin hiperproliferasyonunu sağlar. Anemi genellikle makrositik hipokromik anemidir; hipertroidi de ise anemi gözlenmez. Hipotiroid hastalarında nötropeni, trombositopeni görülebilir [35].

A-DUOX (Dual Oksidaz Geni) , tiroid hormon sentezini uyarıp, hidrojen peroxidaz ortaya çıkar. Tiroid hormon reseptörü nükleusta KLF9 (Krüppel-like faktör 9) genini uyararak hematopoetik hücrelerin uyarımını sağlar.

B-DUOX gen mutasyonu ise tiroid hormon sentezini inhibe ederek, KLF9' u inhibe eder, böylelikle hematopoetik disfonksiyona sebep olur. KLF-9 geni, tiroid hormon reseptör tarafından regüle olur ve hematopoetik hücrelerin fonksiyonundan sorumludur [36].



Şekil 6: Tiroid hormonu TR-KLF9 axis ile hematopoezi düzenler [36].

2.3 Hipotiroidi

Hipotiroidi, tiroid hormonu yetersizliği veya etkisizliği sonucunda gelişen ve metabolik yavaşlamaya sebep olan hormonal bir hastalıktır. Hipotalamus, hipofiz, tiroid döngüsündeki

herhangi bir yerindeki bir bozukluktan kaynaklanabilir, fakat genelde büyük çoğunluğu tiroid bezinden kaynaklanır, yani primer hipotiroididir. Primer hipotiroidi, tiroid bezinden yetersiz TH salınımından; sekonder hipotiroidi, TSH eksikliğinden; tersiyer hipotiroidi ise TRH eksikliğinden kaynaklı olarak ortaya çıkar. Sekonder ve tersiyer hipotiroidizme santraldan kaynaklı olması nedeni ile santral hipotiroidizm de denmektedir. Primer hipotiroidizm vakaların %90-95'ini oluştururken, geri kalanını; hipotalamik, hipofizer ve tiroid hormonuna periferik direnç sonucu gelişen hipotiroidizm vakaları oluşturmaktadır.

Primer hipotiroidi de serum TSH seviyesi yüksek iken, fT4 seviyesi düşüktür. SKH' de serum TSH düzeyi yüksek, fT4 seviyesi ise normaldir. Santral (sekonder, tersiyer) hipotiroidi ise serum fT4 düzeyi düşük olup, TSH seviyesi buna karşı yükselmemiştir. Hipotiroidi, erkeklere oranla kadınlarda 5-8 kat daha sık görülmektedir [2].

2.3.1 Hipotiroidizm Sebepleri

a-Primer Hipotiroidi:

- Fazla miktarda iyot tüketimi
- Hashimoto tiroidi
- İyot eksikliği
- Subakut tiroidit, sessiz tiroidit, postpartum tiroidit
- Subtotal tiroidektomi sonrası
- Tiroidin infiltratif hastalıkları (amiloidoz, sarkoidoz, hemakromatozis)
- Tiroid bezinin gelişim bozukluğu
- İlaçlar (Lityum, IF-alpha, amiodaron, sunitinib, antiepileptikler)
- Doğumsal tiroidagenezisi, disgenезisi
- Radyasyon tedavisi sonrası

b-Sekonder Hipotiroidi:

- Hipofiz adenomu, hipofiz destrüksiyonuna bağlı hipofizer yetersizlik

c-Tersiyer Hipotiroidi:

- Hipotalamik yetersizlik

d- Santral Hipotiroidi: Nadirdir, hipotalamik hastalıklardan daha çok pituiter bezle alakalıdır. TSH seviyesi normal ya da normale yakın olup, sT4 seviyesi düşüktür. Santral hipotiroidinin yarısından çoğu pituiter adenom ile alakalıdır. Diğer sebepler; pituiter apopleksi, Sheehan sendromu, cerrahi, radyoterapi [36].

2.3.2 Hipotiroidizm Semptomları

Hipotiroidizm belirtilerinin çoğu, tiroid hormon eksikliğinin sebep olduğu metabolik yavaşlamaya ve interstisyel aralıkta glikozaminoglikan birikimi nedeni ile meydana gelir. Metabolik yavaşlama sebebi ile, yorgunluk, hareket ve konuşmada yavaşlama, soğuk intoleransı, kabızlık, kilo alımı, derin tendon reflekslerinde gevşeme gecikmesi ve bradikardi oluşabilirken; glikozaminoglikan birikimi nedeni ile de saç, cilt ve yüz görünümünde kabalaşma, dilde genişleme ve ses kısıklığı görülebilir [37].

Cilt Bulguları:

Tiroid hormonlarının derideki etkileri tiroid hormon reseptörü (TR) ile alakalıdır. TR, epidermal keratinositte, derinin fibroblastında, vasküler endotel hücrelerde, saç foliküllerinde bulunur. Ciltte kalınlaşma, hiperkeratoz, saç dökülmesi ve tırnak atrofi gibi değişikliklere neden olur. Kuru, kırılabilir saçlar, alopesi, kaşların lateral üçte birinin kaybı gözlemlenebilir [38]. Vücudun özellikle ekstansör yüzlerinde kuruluk, solukluk ve soğuklukla karakterize bulgular ile seyreder. Metabolik yavaşlama ve asiner bez sekresyonundaki azalma nedeni ile terleme azalmıştır. Ciltte karotenemi nedeni ile sarı renk değişikliği meydana gelebilir [39].

Hematolojik Bulgular:

Tiroid hormonları eritropoezde önemlidir, immatür eritroid progenitor hücrelerin çoğalmasını sağlayarak, eritropoetin (EPO) gen ekspresyonunu uyararak eritropoezi artırır [40]. Tiroid hormonları, eritropoietin (EPO) yoluyla eritroid kolonilerinin büyümesini sağlar. Hipotiroidide kemik iliğinin tiroid hormonlarına duyarsızlaşması ve EPO seviyesindeki azalma anemiye sebep olmaktadır. Buna bağlı olarak, sıklıkla normokrom normositer anemi görülür [41]. Kemik iliği duyarsızlaşmasına bağlı olarak aynı zamanda platelet sayısı da normalden düşük saptanabilir [42]. Nadir görülmekle birlikte hipotiroidizm, azalmış faktör VIII ve von Willebrand faktör (VWF) üretimine bağlı olarak edinilmiş von Willebrand sendromuna sebep olabilir.

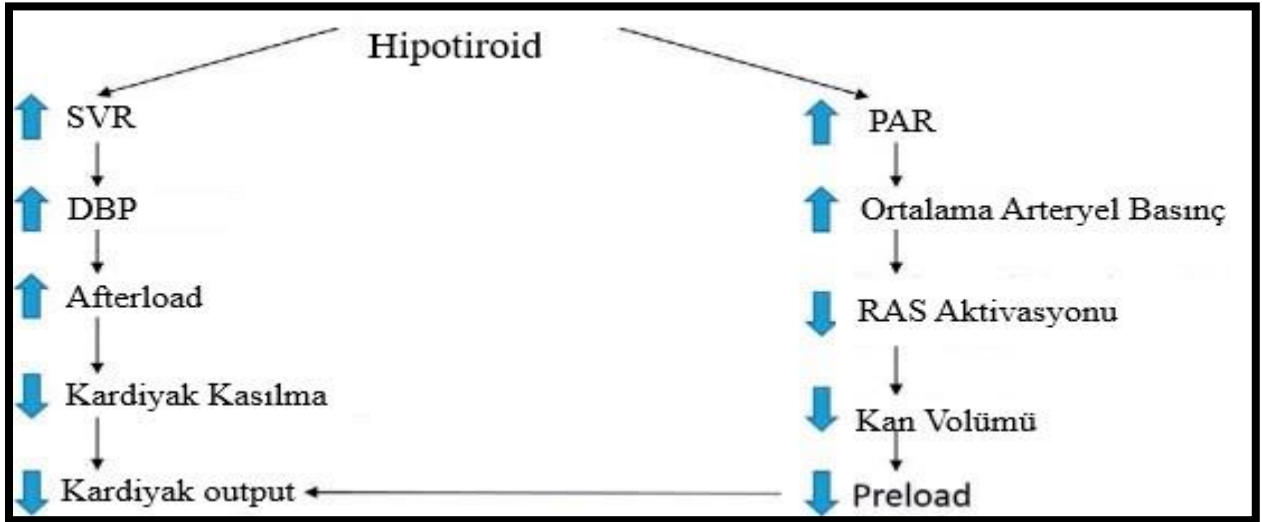
Kardiyovasküler Bulgular:

Hipotiroid, vasküler düz kas hücrelerinin relaksasyonunu bozarak kardiyak outputu azaltır. Endotelial NO'yu azaltıp vasküler direnci artırır. Sarkoplazmik retikulumdan Ca-ATP az salınımını azaltır, ATP az'ı inhibe eden fosfolambanın açığa çıkmasını sağlar. Tiroid hormonları renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini de etkiler. Hipotiroidi de diyastolik kan basıncı artıp nabız basıncı azalır [26].

Hipotiroidinin sebep olduğu metabolik yavaşlama kardiyovasküler sistemde de görülerek, bradikardi ve nabız basıncında azalma meydana getirir. Bu durum kalp debisini azalmaya sebep olarak egzersiz kapasitesini düşürür, egzersiz sırasında nefes darlığına sebep olur. Katekolamin reseptörleri ve beta reseptör sayısı azaldığından kalbin kontraktilesi azalır, sistolik basınç azalır diyastolik basınç artar. Oksijen tüketimi de azaldığından dokulara giden kan akımı yavaşlayıp vücut ısı azalır. Aynı zamanda TH azlığı periferik vasküler direnci artırarak hipertansiyona, kolesterol metabolizmasını yavaşlatarak da hiperlipidemiye neden olur [43].

Hipotiroidi ayrıca perikardiyal efüzyona sebep olabilir. Perikardiyal alandan lenfatik drenaj azalır ve vasküler permeabilite artar. İleri kalp yetmezliğinde T4'ün T3'e dönüşümü azalır [44].

Hipotiroidizm, hipertrioidizm gibi de AF ye sebep olabilir. QT interval uzar, QRS amplitüdü azalır [26].



Şekil 7: Hipotiroidinin kardiyovasküler sisteme etkisi [26].

Solunum Sistemine Etkileri:

Hipotiroidizmde bradipne, hipoksi, hiperkapni gözükür. İnspiratuvar, ekspiratuvar kas gücü ve kardiyak rezerv azaldığı için dispne görülür. Hipoksi, hiperkapni ve buna sekonder pulmoner yanıt azalarak hipoventilasyon oluşur.

Asemptomatik hipotiroidizm de bile bazen aniden respiratuvar sistem etkilenir. Egzersiz kapasitesi ve pulmoner kapasite azalır. DLCO, tidal volüm, maksimum oksijen tüketimi azalır. Spirometrede FVC (force vital kapasite) ve FEV (force expiratory flow) azalmıştır. T4 tedavisi ile vital kapasite normale gelir [45].

İskelet kas myopatisi gözüküp solunum kas gücü azalır. Makroglossinin sebep olduğu uyku apne sendromu gözükür. Hipotiroidi tedavi sırasında düzelebilir, ancak bazı durumlarda hastalar CPAP (continue positive airway pressure)'a ihtiyaç duyabilirler [37].

Kas İskelet Sistemi Bulguları:

Kas iskelet tutulumu hipotiroidi de sıktır. İskelet kasının kasılması, miyogenez ve enerji metabolizması tiroid hormonu tarafından düzenlenir. Bu düzenlenme, plazma membranı üzerinde bulunan MCT8 ve MCT10 (Monokarboksilat transporter 8-10) taşıyıcılarına, tiroid hormon reseptörlerinin sunumuna bağlıdır. MCT eksikliğinde; infantil dönemde hipotoni, baş kontrolünün gevşemesi, jeneralize kas zayıflığı; ileri dönemlerde spastik quadripleji, mental retardasyon yapar. Tiroid hormon reseptörleri sunumu; T4'ün tip 2 iyodotironindeiyonidaz (D2) ile aktivasyonu ve T4'ün tip 3 deiyonidaz (D3) ile inaktivasyonu ile olur. T3 regülasyonu, iskelet kası gevşeme ve kasılmasında önemlidir. D2 ve D3 arasındaki denge; tiroid hormonları kasların kasılma, gevşeme ve miyogenezde önemli olan satellit hücrelerinin çoğalması ve farklılaşmasında önemlidir [46].

T4 hormon eksikliği, mitokondriyal oksidatif kapasitenin azalmasına sebep olur. Böylelikle tip 2 kas fibrilleri atrofiye uğrayarak kasların kasılması yavaşlar. Kompansatuvar mekanizma olarak glukozaminoglikanlar ve kas fibrilleri birikerek kastaki hipertrofiye sebep olur. Karnitin azalı ve miyopatik semptomlara neden olur [47].

Mukopolisakkarit birikim sonrası pseudohipertrofi gelişir. CK (kreatin kinaz) genellikle yüksektir. Kaslarda kramp, ağrı, kasılma ve gevşeme süresi uzar [48].

Gastrointestinal Sistem Bulguları:

Mide boşalma hızı ve barsak motilitesinde azalmaya sebep olur. Kronik otoimmuntiroiditli hastalarda antiparietal antikörlerinin sebep olduğu mide atrofişi gözükür [49]. Çölyak hastalarında; hipotiroidi normal popülasyona göre 4 kat daha fazla gözükür [50].

Mukopolisakkaridler özellikle hyaluronik asit gastrointestinal dokularda birikir. Böylelikle intestinal ödem olur, gastrik, barsak ve kolon motilitesi azalır. Özafagus dismotilite ve disfaji olur [51].

Otoimmün hastalıklarda da hipotirodi gözleendiği için, yaklaşık %5-20 primer biliyer siroz gözükür. Hepatosit oksijen tüketimi azalır. Santral konjestif fibrozis yapar. Safra akımı azalır, bilirubinin safradan atılımı azalır. Kolesterol ve safra asit sentezini etkiler, karaciğerde lipoprotein metabolizmasını düzenler. Safra kesesi hipotonik olup, safrada kolesterol birikir ve safra kesesi taşına sebep olur [52].

Nörolojik Sistem Bulguları:

Santral ve periferik sinir sistemini etkiler. Hipotiroidinin derecesine göre kognitif bozukluklar gözükür. Konsantrasyon bozukluğu, yakın hafıza kaybına sebep olur. Ayrıca sosyal bozukluk, psikomotor bozukluk, apati, depresyona sebep olur [53]. Piramidal ve extrapiramidal sistemi etkiler, ekstremitelerde rijidite ve spastisiteye sebep olur. Bazal ganglionlarda kalsifikasyona sebep olur. Serebellar disfonksiyon yapıp, intensiyon tremor, motor hareketlerde bozukluk ve dengesiz yürüyüşe sebep olur.

Karpal tünel sendromuna da yol açar, ancak tiroid hormon replasyon sonrası geri dönüşümlüdür [37].

Bradikardi, hipotansiyon, hipotermi, mental geriliğe sebep olan miksödem komasına sebep olur.

Nadir olarak görülse de hashimato ensefalopatisine sebep olur. Hashimato ensefalopatisi, otoimmünvaskülitir, Subakut olarak başlayan konfüzyon, bilinç değişikliği, fokal veya multifokal myoklonus, tremor, fokal ve generalize tonik-klonik nöbetler, psikoz ve görme bozukluklarına sebep olur. TPO ve anti-TG seviyeleri artar [54].

Üreme Sistemi Bulguları:

Kadınlarda menstürelsiklus bozuklukları görülür, oligo-amenore, nadir de olsa hipermenore yapar. Menstrüel değişiklikler fertilitiyi azaltır. TRH uyarımı artar, hiperprolaktinemiye sebep olur. Erkeklerde libido kaybı, erektil disfonksiyon, gecikmiş ejakülasyon; kadınlarda ise amenore veya galaktoreye sebep olur [55].

2.3.3 Tanı ve Tedavi

Primer hipotiroidi de artan TSH azalan fT4 seviyesi vardır. fT3 düzeyleri deiyodinazların kompensasyonu nedeni ile genellikle derin hipotiroidi evresine kadar normaldir. fT3 seviyesinin azalması aşikar hipotiroidiye gözüktür. Primer hipotiroidi tanısı konduktan sonra, otoimmün kaynaklı olup olmadığını belirlemek için anti-TPO' da bakılmalıdır.

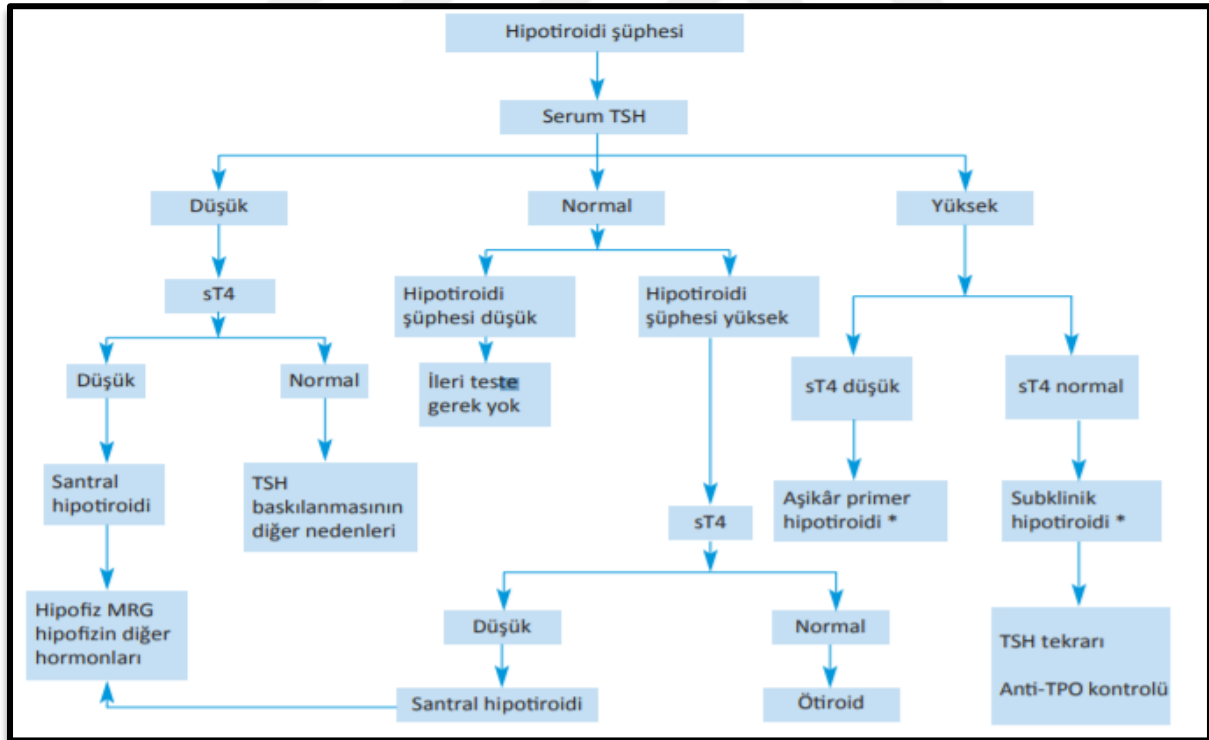
Santral hipotiroidi de ise; pituiter bez, hipotalamus, hipotalamus-pituiter portal sirkülasyon hastalıklarından dolayı TRH seviyesi düşer, fT4 seviyesi düşer, TSH seviyesi düşer ya da normal kalır [2].

Primer hipotiroidi de fT4 düşük, TSH yüksektir.

Sekonder hipotiroidi; fT4 düşük, TSH normal ya da düşüktür.

Tersiyer hipotiroidi; fT4, T3, TSH düşük ya da normaldir.

Subklinik hipotiroidi de ise serum TSH düzeyinin yüksek olup, serum serbest tiroksin (sT4) düzeyinin normal kalmasıdır.



Şekil 8: Hipotiroidi de tanısal yaklaşım [2].

T3 hormonu, T4'ün dönüşümü ile oluştuğundan hipotiroidi tedavisinin temeli, L-tiroksin (LT4) dir. Genç bireylerde tedaviye genellikle ilk bir hafta yarım doz, ikinci hafta ise tam doza çıkmak

şeklinde devam edilebilir. Koroner kalp hastalığı olmayan, 60 yaş üstündeki hipotiroidili vakalarda, tedaviye başlama dozu 50 µg/gün; koroner kalp hastalığı olanlarda ise 12,5-25 µg/gün olmalıdır. Doz düzenlenmesi tedaviye başlandıktan 6-8 hafta sonra, serum TSH düzeyi ölçülerek yapılmalı ve dozlardaki artışın 12,5-25 µg/gün olmasına dikkat edilmeli, eğer doz değiştirilirse, yeni ölçüm 6-8 hafta sonra ölçülmesi uygundur. Genç ve orta yaşlılarda TSH seviyesi 0,4-2,5 mU/L olması gerekirken, yaşlılarda ise (≥ 65 -70 yaş) hedef TSH seviyesi 3-6 mU/L olmalıdır. 80-85 yaş üzeri yaşlılarda ise hedef TSH ≤ 10 mU/L olmalıdır. Gebelik planlanan olgularda bu hedef 0,4-2,5 mU/L olabilir. Gebede ilk trimester de hedef 0.1-2.5 mIU/L, 2.trimester 0.2-3.0 IU/L, 3.trimester 0.3-3.0 IU/L' dir. Serum TSH seviyesi gebede 1 ve 2.trimesterde her 4 haftada bir, 3.trimesterde bir kez bakılır [2].

L-tiroksinin aç karnına emilimi daha iyi olduğu için yemeklerde en az 30 dakika önce alınmalıdır. Uygun doza ulaştıktan sonra, serum TSH seviyesi 6-12 ay aralıklarla ölçülüp izlenmelidir.

Tiroid hormonu ile kalsiyum karbonat, demir sülfat gibi ilaçlar kullanılacaksa aralarında en az 4 saat olmalıdır. Gastrit, çölyak hastalığı gibi durumlarda ise doz gereksinimi artabilir.

2.4 Subklinik Hipotiroidizm

Subklinik hipotiroidi; Serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyinin yüksek ve serum serbest tiroksin (sT4) düzeyinin normal olması durumudur. Genellikle TSH seviyesi 5-10 mU/ml' dir. Subklinik hipotiroidi durumunda klinik belirti ya hiç yoktur ya da çok az vardır. Subklinik hipotiroidi de, pituiter bezde ötiroid hale getirmek için kompensasyon mekanizması olmaz. Bazı hastalarda göze çarpmayan hafif hipotiroid semptomları olur [3].

Serum TSH seviyesi ile fT4 seviyesi arasında log-lineer bir ilişki vardır. 2 kat fT4 seviyesinde değişme 100 kat TSH seviyesinde değişmeye sebep olur. Hafif tiroid yetmezliğinde, eğer fT4 seviyesi normalse TSH ölçümü gereklidir. Tiroid antikor seviyesi, subklinik hipotiroidili %80 hastada artmış olarak bulunur. Genellikle TSH seviyesi 3-5 mU/ml olanlarda artmış TSH seviyesinde, subklinik hipotiroidi demeden önce, diğer sebeplerde ekarte edilmesi gerekir (Santral hipotiroidi, TRH direnci gibi). En çok sebep olan ise, otoimmün tiroid hastalıklarıdır [56].

Subklinik hipotiroidi, en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur. Tiroid yetersizliği, kompanse hipotiroidi, erken, semptomatik ve preklinik hipotiroidizm gibi kelimeler kullanılmıştır [57].

Subklinik hipotiroidi, cinsiyet ve yaşa göre hastalığın prevalansı %4-10 arasında değişmektedir, yaşlılarda yapılan çalışmada prevalans %7-26 olarak bulunmuştur [58]. Kadınlarda sıklığı %7,5, erkeklerde ise %2,8'dir. Yani kadınlarda erkeklere oranla daha sıklıkla gözükür ve yaşla birlikte prevalansta artar. Ancak ileri yaşlarda özellikle 80 yaş üzeri kadınlarda %6,2 olarak görülür [59].

Subklinik hipotiroidi, hipotiroidiye dönebilir. Subklinik hipotiroidisi olanların iyi taranmaları gerekir. Aşikâr hipotiroidiye ilerleme insidansı %33-55 olup, yıllık progresyon hızı %2-4'tür. TSH ve anti-TPO seviyeleri arttıkça aşikâr hipotiroidiye ilerleme oranı da artar. Hastalarda özellikle anti-TPO negatif olanlarda, 2-5 yıl içerisinde TSH normal sınırlara dönebilir.

Referans değerinden yüksek TSH (≥ 4.5 mU/mL) ve normal sT4 bulunması ile tanı konur. Bu düzeydeki TSH yüksekliğinin anlamlı bir kısmı kendiliğinden düzelebilir. Bu nedenle, 1-3 ay sonuçlarının tekrarlanması ve gerekirse ayırıcı tanının da yapılması gerekir [2].

Subklinik hipotiroidi en az 5 farklı durumda görülebilir. Minimal tiroid yetmezliği, yeterli düzeyde tedavi edilmemiş klinik hipotiroidi, fazla tedavi edilmiş hipertiroidi, tiroid aksının geçici bozuklukları ve ötiroid varyantlarıdır.

Tiroid yetersizliği 4 evreye ayrılır:

Evre 1: En erken evredir. Normal sT4 ve TRH' ye abartılı yüksek cevap veren, normalin üst sınırında TSH ile karakterizedir.

Evre 2: TSH'nun 5-10 mIU/L arasındaki hafif yüksekliği

Evre 3: TSH'nun 10 mIU/L üzerinde olduğu tiroid yetersizliğinin devam ederek ilerlediği evredir.

Evre 4: sT4'ün düştüğü, TSH'nin genellikle 10 mIU/L üzerine yükseldiği aşikâr hipotiroidinin geliştiği dönemdir [60].

Subklinik hipotiroidinin aşikâr hipotiroidiye progresyonuna sebep olan risk faktörleri; 60 yaş ve üzerinde olmak, kadın cinsiyet, tiroid antikor titrelerinin yüksek olmasıdır [61].

25.000 kişiyi içeren Colorado çalışmasında artmış serum TSH oranının %9,5 olduğu ve bunların da %75'inde serum TSH değerleri 5-10 mIU/L arasında olduğu tesbit edilmiştir. Bu çalışmada subklinik hipotiroidili vakalarda ötiroid vakalara göre bazı belirtiler daha fazla görülmüş: %28 hastada cilt kuruması, %24'ünde hafızada zayıflama, %22'sinde düşünce de yavaşlama, %22'sinde kas güçsüzlüğü, %18'sinde halsizlik, %17 hastada kas krampları, %15

soğuk intoleransı, %12 gözlerde şişlik, %8 kabızlık tespit edilmiştir. Bu veriler subklinik hipotiroidili gruba ait olup anlamlı olarak çıkmıştır. Bu semptomlar subklinik hipotiroidili grubun %13.7'sinde, ötiroidili grubun ise %12.1'inde, hipotiroidili grubun %16.6'sında görülmüş olup anlamlı bulunmuştur [62].

Tiroidperoxidaz antikor (antiTPO) seviyesi ne kadar artarsa, subklinik hipotiroidinin hipotiroidiye dönüşüm riskide o kadar artar. Subklinik hipotiroidi, özellikle kalp yetmezliği ve koroner arter hastalıkları için risk faktörüdür. Orta yaş grubunda subklinik hipotiroidi de kognitif bozukluklar, depresyon ve bazı asemptomatik semptomlar (yorgunluk gibi) gözükür. Levotiroksin tedavisi, subklinik hipotiroidi de bazı durumlarda özellikle kardiyovasküler riski azaltmada önemlidir [63].

2.4.1 Sublinik Hipotiroidi Sebepleri

SKH'nin en sık sebebi kronik lenfositik tiroidittir (Hashimoto ve atrofik tiroidit). Subakut, ağrısız, postpartum tiroiditlerde TSH'da geçici veya kalıcı artma gözükabilir. Radyoaktif iyot verilmesi, radyasyon uygulanması, aplastik anemi, Hodgkin lenfoma, lösemi, beyin tümörleri ve kemik iliği nakli sırasında ışın tedavisi sonrası subklinik hipotiroidi sıkça görülür. TSH reseptör geninin bir veya iki allelini etkileyen mutasyonlar da SKH etkeni olabilir.

Subklinik hipotiroidiye amiodaron gibi (iyot içeriği fazla olan) ilaçlar sebep olabilir ve bu ilaçlar tiroid hormon üretimini engelleyebilir. Lityum tiroid hormon sentezini ve salınımını etkileyebilir. Tirozin kinaz inhibitörü olan sunitinib geçici ya da kalıcı hipotiroidiye dönüşebilir. Ayrıca fazla miktarda alınan iyot, antiseptikler, iyot içeren kontrast maddeler geçici veya hafif seviyede hipotiroidi yapabilirler. İnterferon-alfa, otoimmün olayları etkileyerek tiroid fonksiyon bozukluğuna sebep olabilir. Sülfonamid ve sülfonilüre grupları, aminoglutetimid, etionamid gibi ilaçlar da tiroid hormon sentezini etkileyerek subklinik hipotiroidiye sebep olabilir [64].

Özetle Subklinik Hipotiroidi Sebepleri:

- Sessiz tiroidit, subakutve postpartum tiroidit
- Kronik otoimmün tiroidit
- Parsiyel tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi, boyun cerrahileri, baş ve boyuna uygulanan ışıın tedavisi
- Tiroid fonksiyonunu bozan ilaçlar (amiodaron, kontrast maddeler, lityum, sitokinler özellikle interferon-alfa, etionamid, aminoglutetimid, sülfonamid ve sülfonilüreler)
- TSH reseptör gen mutasyonları
- TSH sentez bozukluğu ile seyreden santral hipotiroidi (yüksek TSH)
- İnfiltratif Hastalıklar (Amiloidoz, sarkoidoz, hemakromatozis, AIDS, Reidel's tiroidit, primer tiroid lenfoma)
- Toksik maddeler (Endüstriyel ve çevresel ajanlar)
- TSH reseptör gen mutasyonu, Gα gen mutasyonu
- Tedavi sırasında yetersiz hormon replasmanı (Yetersiz doz alımı, malabsorbisyon, ilaç etkileşimleri (Demir, kalsiyum karbonat, kolestiramin, diyetset ürünlerle birlikte alımı), T4 atılımını arttıran ilaçlarla birlikte alınımı (fenitoin, karbamazepin, fenobarbital gibi)
- Merkezi nörodopaminerjik sistemietkileyen ilaç grubu (fenotiazinve metoklopramid gibi) tarafından TSH' daki geçici yükseliş
- Ötiroid hasta sendromunun iyileşme sürecindeki geçici TSH artışı
- Tedavi edilmemiş adrenal yetmezlik olguları [56].

2.4.2 Subklinik Hipotiroidi Seyri

Hafif derecedeki tiroidfonksiyon bozukluğu hipotiroidin erken evresi olup aşikâr hipotiroidiye ilerleyebilir. Aşikâr hipotiroidiye ilerleme oranı yılda %3- 18'dir (5). Whickham çalışmasında, 20 yıllık izlem sırasında yüksek TSH seviyesinin aşikâr hipotiroidiye ilerleme oranının yüksek olacağı gösterilmiştir. Yaş ilerledikçe ve TPO antikor pozitifliği arttıkça aşikâr hipotiroidiye dönme olasılığı artmıştır. Kadın cinsiyet olması da hipotiroidiye dönme olasılığını artırır; TSH yüksekliğinde %3, antikor yüksekliğinde ise %2 olarak saptanılmıştır. Asemptomatik

otoimmün tiroiditi olan gebelerde ise subklinik hipotiroidinin ilerlemesi daha fazla gözükmetedir [64].

2.4.3 Subklinik Hipotiroidinin Ayırıcı Tanısına Giren Durumlar

Viral enfeksiyon ya da otoimmunitenin sebep olduğu durumlardan dolayı geçici hipotiroidizm sonrasında ise ötiroid durum oluşabilir. Subakut tiroidit, otoimmün tiroid hastalıklarını tetikler ve kalıcı hipotiroidi ortaya çıkar [65]. Kalıcı subklinik hipotiroidi demek için TSH seviyesine 6-12 ay sonra tekrar bakılması gerekir. Anti TPO seviyesinde ne kadar artış olursa TSH seviyesinde de o kadar yükselme olur, bu kalıcı hipotiroidi de risk faktörüdür.

Geçici TSH yükselmesi bazı ilaçlar tarafından da ortaya çıkabilir; santral nörodopaminerjik yolu etkileyen metoklopramid, fenotiazin türevi ilaçlar gibi. Hasta ötiroid sendromunda, tedavi edilmeyen adrenal yetmezlikte, TSH sekrete eden pitüiter adenomda, santral hipotiroidizmde görülür.

Tablo 2: Tiroid dışı TSH yükselmesine sebep olan durumlar [66].

Yaş	Adrenal yetmezlik
Tiroid dışı hastalıklar	Kronik böbrek yetmezliği
Laboratuvar sırasındaki ölçüm farklılığı	İlaçlar (amiodaron, metoklopramid..)

2.4.4 Subklinik Hipotiroidinin Semptomları

Semptomlar hastalığın şiddetine, süresine ve tiroid hormon eksikliğine bağlıdır. Yaş en önemli etkenler arasındadır. Yaşlılarda, genellikle kronik hastalığı olmayanlarda semptomlar daha az gözükür. Gençlerde, subklinik hipotiroidinin semptomları non spesifik ya da minimaldir.

25,000 kişiyi kapsayan Colorado çalışmasında artan serum TSH oranını %95 ve bunların %75'inde serum TSH değerinin 5-10 mIU/ml olduğu tespit edildi. Subklinik hipotiroidi olduğu belirlenen 2336 vakada ötiroid vakalara göre bazı belirtiler daha fazla görülmüştür. %28 kişide deride kuruma, %20 oranında düşünme ve bellek fonksiyonunda azalma, %22 kaslarda zayıflama, %18 halsizlik, %15 soğuğa karşı intolerans, %12 oranında göz kapaklarında şişme, %8 kabızlık, %7 vakada ses kabalaşması tespit edilmiştir. Görülen bu semptomlar subklinik hipotiroidili grubun %13.7'sinde rastlanılmıştır. Subklinik hipotiroidisi olan bireylerde bilinçte

bulanıklık, hareketlerde yavaşlama, hafıza kaybı, sinirsel iletimde yavaşlama, periferik sinir disfonksiyonu ve çeşitli nörolojik şikayetler görülmüştür. [67].

2.4.4.1. Subklinik Hipotiroidide Nörolojik Semptomlar

Subklinik hipotiroidi ile anksiyete ve depresyon arasında korele bir ilişki vardır. Orta yaşlılarda daha çok depresyon gözükür. Bilişsel bozukluklar daha çok yükselen TPO ve antitiroglobulin seviyeleri ile ilişkilidir (Hashimoto ensefalopatisi gibi) [64].

Glikojenolizis ile ilgili bozukluklar ve myozin ağır zincirin ortaya çıkması subklinik hipotiroidi de kaslarla ilgili semptomların ortaya çıkmasına sebep olur. Egzersiz sırasında iskelet kaslarında açığa çıkan laktat ve piruvat seviyeleri subklinik hipotiroidiler de daha fazladır [64].

TSH ve kreatin kinaz arasında pozitif ilişki varken, kreatin kinaz ile fT3 ve fT4 arasında negatif ilişki vardır [68].

Colorado çalışmasında 17 hastada kuru cilt, hafızada zayıflık, düşünmede yavaşlama, kas güçsüzlüğü, kramp, soğuk intoleransı, şişmiş gözler, kabızlık ve seste kabalaşma görülmüştür ve bu semptomların görülme olasılığı artmış TSH seviyesi ile ilişkili bulunmuştur. Subklinik hipotiroidisi olanlar da semptomların %13,8'i gözükümüştür [62].

2.4.4.2. Subklinik Hipotiroidide Kardiyovasküler Semptomlar

Kardiyovasküler sistem, tiroid hormonlarının ana hedefidir. Böylelikle tiroid hormon eksikliğinde, subklinik hipotiroidi de kardiyovasküler etkiler önemlidir. Tiroid hormon eksikliği kardiyak dinamik değişiklikleri etkiler [69]. Subklinik hipotiroidide rastlanılan en sık kardiyak disfonksiyon, ventrikül dolum bozukluğu ile ilişkili olarak sol ventrikül kapasitesindeki fonksiyonel bozukluktur. Dinlenme sırasında sistolik fonksiyonla ilişkili sonuçlar net olmasa da efor sırasında kardiyak performansta azalma olduğuna dair çalışmalar vardır [70].

Sistemik vasküler direnç artar ve diyastolik disfonksiyon olur, kardiyak output ve sistolik fonksiyon azalır. Tiroksin tedavisi ile geri dönebilir. Arter duvarındaki sertlik artar, endotelial disfonksiyon olur, koagülasyon bozukluğu olup, CRP (C- Reaktif protein) seviyesi artar ve kardiyovasküler risk oranı artar [71-72].

Subklinik hipotiroidi de izovolumetrik relaksasyon artar, ventrikül dolma zamanı bozulur. Sarkoplazmik retikulumdan Ca- ATPaz salınımı azalır, sol ventrikül diyastolik disfonksiyon olur. Diyastol sırasında sarkoplazmik retikuluma Ca re-uptake'i azalır, diyastolik relaksasyon

bozular. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon mortalite ve morbiditeye sebep olabilir. Dinlenme sırasında bozulan diyastolik disfonksiyon, yaşlılarda diyastolik kalp yetmezliğine sebep olabilir. Preejeksiyon periyod (PEP) / sol ventrikül ejeksiyon atım (LVET) oranı artar ve sol ventrikül fonksiyonu bozular [73].

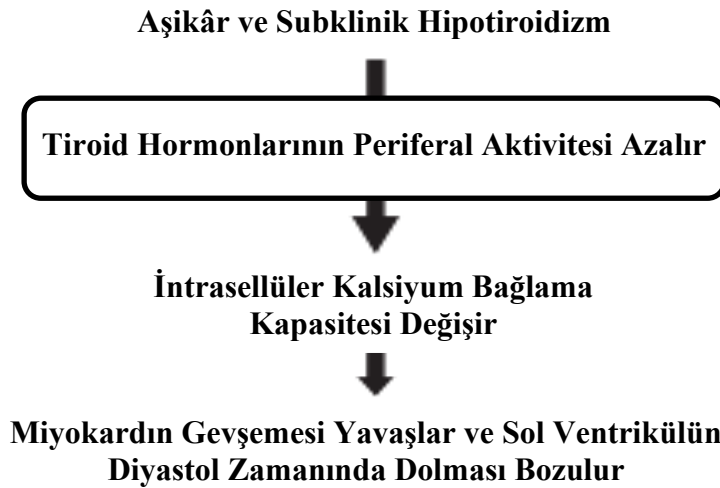
Subklinik hipotiroidili bireyler, ötiroid bireylerle karşılaştırıldığında; efor sırasında subklinik hipotiroidilerde sistolik ve diyastolik disfonksiyon olduğu gözlemlenmiştir [74].

Preload (end diyastolik volüm) azalır, afterload artar ve kardiyak performansın bozulmasına sebep olur [75].

Triiyodotironin (T3) hormonu direkt yolla vasküler düz kas hücrelerini etki ederek gevşemesine sebep olur. Metabolik aktiviteyi ve doku sıcaklığını arttırarak sistemik vasküler direnci azaltır. Böylelikle subklinik hipotiroidide özellikle diyastolik hipertansiyon riski artmış olur [76].

Subklinik hipotiroidi endotelial disfonksiyon ile ilişkili olup; TSH düzeyi 4-10 mIU/L olan bireylerde endotel ilişkili vazodilatasyon bozulmuştur [64]. Subklinik hipotiroidide karotid intima medya kalınlığının da arttığı gözlemlenmiştir [77]. Myokardın gevşemesi yavaşlar ve diyastol sırasında sol ventriküle dolum azalır

Brakiyal- diz nabız basıncı subklinik hipotiroidi de ötiroid bireylere karşı artmış olarak bulunur, bu da arteriyel duvar kalınlığını arttırır, ateroskleroza sebep olup kardiyovasküler riski artırır [78].



Şekil 9: Sublink hipotiroidide diyastolik disfonksiyon

2.4.4.3. Subklinik Hipotiroidinin Lipid Profili Üzerine Etkileri

Subklinik hipotiroidinin lipid profili üzerine ve kardiyovasküler risk üzerine etkileri araştırılmıştır.

NHANES III çalışmasında; subklinik hipotiroidisi olan bireylerde kolesterol düzeyleri, ötiroid bireylere göre daha yüksek tespit edilmiştir, ancak HDL ve LDL kolesterol seviyeleri arasında fark gözlenmemiştir. TSH düzeyinin 5.5 mIU/L'nin üzerinde artması ile kolesterol seviyesinde 10 mg/dL'lik bir artış bulunmuştur [79]. TSH seviyesindeki her 1 mIU/L artışın total kolesterolde; kadınlarda 3.5 mg/dL'lik, erkeklerde ise 6.2 mg/dL'lik artışla ilişkili olduğu saptanılmıştır [80].

Subklinik hipotiroidi; serum LDL ve total kolesterol seviyesinin artması ve HDL kolesterol seviyesinin azalması ile ilişkilidir [81]. Böylelikle ateroskleroz ile yakından ilişkilidir. Bazı çalışmalarda iseyüksek serum TSH değerinin serum lipid profili ve lipoprotein seviyesini ters yönde etkilediği gösterilmiştir [82]. Lipoprotein seviyesi subklinik hipotiroidi de artmış olarak gözlenen çalışmalar vardır. Homosistein seviyesi ise ötiroid ve subklinik hipotiroidi de farklılık saptanmamıştır. Homosistein seviyesi ve lipoprotein a' nın artması kardiyovasküler risk oranını da artırır [83].

2.5 Gebelerde Subklinik Hipotiroidi

Gebelerde hipotiroidide perinatal mortalite, düşük doğum ağırlığı, fetal ölüm, fetal stres, erken doğum, mental ve somatik gelişim bozukluğu riski artmıştır. Abalovich ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, gebelikte yetersiz replasman tedavisi alan bireylerde abortus oranı hipotiroidi grubunda %60, subklinik hipotiroidi grubunda ise %71.4 oranında artmıştır. Bu yüzden gebelikte subklinik hipotiroidinin ve aşikâr hipotiroidinin yeterli tedavisi çok önemlidir [84].

2.6 Yaşlılarda Subklinik Hipotiroidi

Subklinik hipotiroidi, yaşlı popülasyonda özellikle de kadınlarda daha sık görülmektedir. 55 yaş üzerindeki bireylerde subklinik hipotiroidinin en sık sebebi otoimmün tiroidit ve hipertiroidi tedavisidir. Yaşla birlikte anti TPO pozitifliği artmaktadır.

Yaşlılarda amiodaron, lityum, interferon-alfa gibi ilaçlar çok kullanıldığı için subklinik hipotiroidi görülebilir. Hipertansiyon, ateroskleroz, dislipidemi, azalmış kardiyak fonksiyon ve bozulmuş kas fonksiyonudur [64]. Yaşlılarda TSH 4.5-10 mIU/ L arasında ise, eğer anti TPO seviyesi yüksek ve semptomatikse tedavi verilir [85]. Tedavi verilmesi ile diyastolik kalp

yetmezliği ve ateroskleroz riski azalmış olur. 85 yaş üzeri bireyler, orta dereceli yaşlı (örn. 60-70 yaş) bireylerden biyolojik olarak farklılık gösterebilirler. Çok yaşlı hastalarda subklinik hipotiroidinin tedavisi net olarak belli olmamakla birlikte, yapılan bazı çalışmalarda 85 yaş üzeri TSH seviyesi 4.5-10 mIU/L arasında olan bireylerde tedaviden kaçınılması önerilmiştir.

2.7 Subklinik Hipotiroidi Tedavisi

TSH 4,5-10 mU/L olanların tedavisi hâlâ tartışmalıdır. TSH seviyesi minimal artarlarda, eğer hipotiroidi ile ilişkili semptomlar da varsa en azından 3-6 aylık dönem süresince tedavi edilmelidir. Levotiroksin (LT4) tedavi dozu genellikle 25-75 mcg/gündür. Genç ve orta yaşlı bireylerde serum TSH seviyesi 0,5-2,5 mU/L olmalıdır. Yaşlılarda (≥ 65 -70 yaş) hedef TSH seviyesi 3-6 mU/L, çok yaşlılarda (>80 -85 yaş) ise serum TSH seviyesi ≤ 10 mU/L olarak belirlenmiştir. Çok yaşlı bireylerde tedavi başlanacaksa çok düşük dozda başlanması gerekir (12.5-25 $\mu\text{g/dL}$). Eğer altta yatan kalp hastalığı varsa doz artışı çok yavaş olmalıdır.

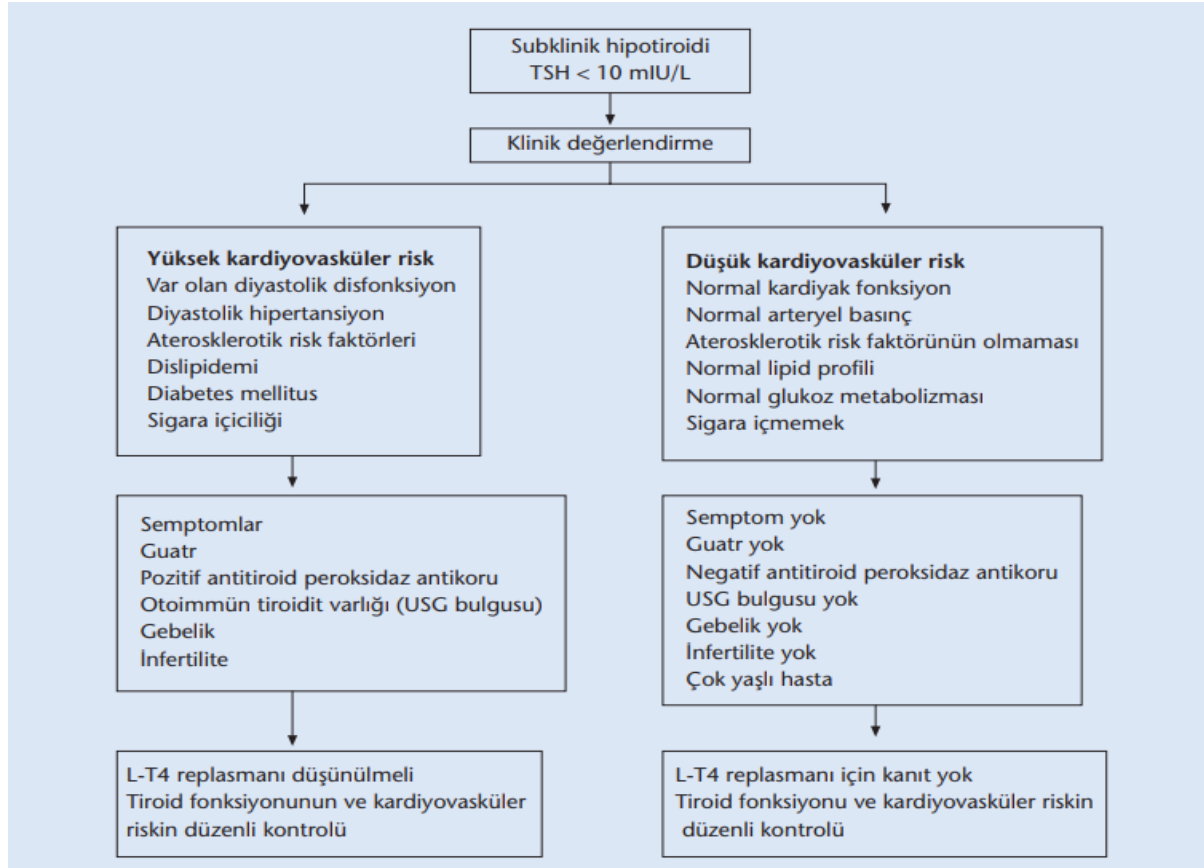
Gebelik öncesi TSH seviyesi 2.5-3mU/L üzerinde olması ve antikor pozitifliği saptanması durumunda replasman tedavisi gerekebilmektedir (2 $\mu\text{g/kg/gün}$). LT4 tedavisi başlandıktan sonra hedef değerlere ulaşıncaya kadar 6-8 haftalık dilim aralıklarında TSH değeri ölçülmeli, ardından 6-12 aylık aralıklar ile kontroller sağlanılmalıdır [2].

TSH düzeyi 4.5-10 mIU/L arasında olan olgularda; eğer kardiyovasküler risk faktörü varsa, gebe veya gebelik planlanıyorsa, guatrı, pozitif tiroid antikor testi, ovulatuvar disfonksiyonu ve infertil durumu varsa tedavi edilmelidir, tedavi sonucunda ise bu fonksiyonların düzelebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Şekil 1) [86].

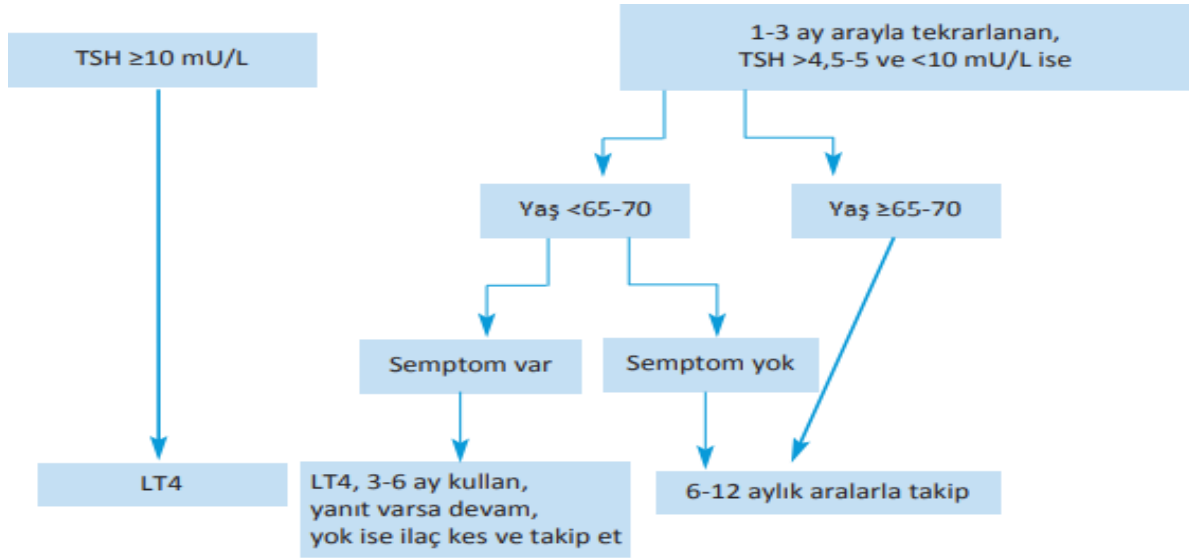
Subklinik Hipotiroidide LT4 tedavisi başlanması için gerekli faktörler;

- 1-3 ay arasında 2 kez aralıklarla bakılan TSH değeri 8 mU/L üzerinde olması ve değer in progressif olarak artması
- Evre II guatr varlığı
- Yüksek düzeydeantitiroidotoantikor varlığı
- Klinik semptomların varlığı
- Çocuk ve adölesan yaş
- Bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı (ılımlı dozlarda ve kontrollü)
- Sigara

- Dislipidemi
- Bipolar bozukluk, depresyon
- Gebelik veya gebelik planı
- İnfertilite, ovulatuvar disfonksiyon



Şekil 10: Subklinik hipotiroidinin tedavi endikasyonu [64].



Şekil 11: Subklinik hipotiroidide tedavi algoritması [2]

2.8 Adropin ve Yapısal Özelliği

Adropin ilk olarak 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş peptid bir hormondur. 2 Latin kelimesinin birleşmesinde oluşmuştur; aduro (set fire to) ve pinquis (fats or oils). Adropin; Energy Homesotaxis Associated Gene (Enho) tarafından kodlanmakta ve bu gen tarafından karaciğer ve beyin dokusu tarafından üretilmektedir [87]. Enho geni 9p13.3 kromozomu üzerinde yer alıp 25 ekzon içerir.

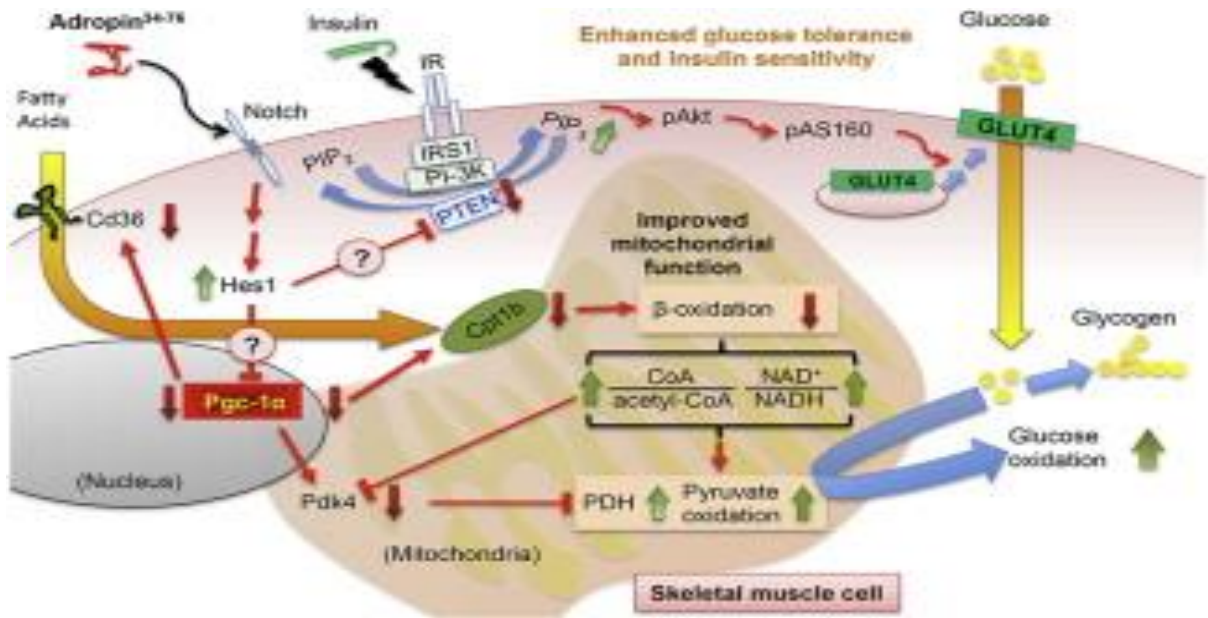
Adropin hücre ilişkisini sağlayan membran bağlı bir proteindir. Adropin vücutta çeşitli dokularda ve sıvılarda keşfedilmiştir (Beyin, Beyincik, Karaciğer, Böbrek, Kalp, Pankreas, İnce Barsak, Endotel hücreleri.) [88]. Beyinde piamater, nöroglial hücre, purkinje hücresi, granüler tabaka, CNS, vasküler alanlarda; böbrekte, glomerül, peritubuler interstisyel hücre, peritubuler kapiller endotelyal hücre; kalpte tüm katmanlarda; karaciğerde sinüzoidal hücrede; pankreasta asiner hücrelerde bulunur.

76 amino asitten oluşan adropin, 4.5 kDa molekül ağırlığına sahiptir. İnsan, sıçan ve farelerde adropinin amino asit dizilimi aynıdır. Yarılanma ömrü ortalama 3-30 dakikadır. İnsan kanında 3.4-4.5 ng/ml ye oranında bulunmaktadır [4].

Adropinin N- terminal aminoasit 1-9 kısmı sitoplazmada, 9-30. kısmı ise transmembrane proteinleri üzerinde bulunur ve hidrofobik kalıntılar içerir (7 lösin, 3 izolösin, 3 valin...). C-terminal ucu 30-76 aminoasit içerir ve plazma membrane dışında bulunur [89].

Adropin, PTEN (protein tirozin fosfataz ve tensin homoloğu) genini ve fosfatidilinozitol3,4,5-trifosfat (PIP3)'ü down regülasyona uğratarak insulin-indüklü Akt fosforilasyonunu artırır. Notch sinyali, adropinin PTEN ekspresyonu ile ilgilidir. Adropin tedavisi, bu bulgular sayesinde tip 2 DM' de olan insulin direncini kırdığı gösterilmiştir [94].

Adropin, beyinde bulunan intrasellüler sinyal iletiminde rolü olan NB-3/Notch sinyal yolu ile ilişkilidir. Adropin, siklik adenosin monofosfat (cAMP)'yi, cAMP protein kinaz A (PKA)'yı; ayrıca adropin, fosfolipaz C (PLC)'yi, PLC ise protein kinaz C (PKC) 'yi aktive eder ve her 2 yolakta lipoprotein lipaz (LPL) gen aktivasyonunu sağlar [95].



Şekil 13: Adropin ilişkili sinyal yolları [94].

2.9 Adropinin Endotel, Kardiyak Fonksiyon, İnsulin Direncine Lipid Metabolizmasındaki Yeri

Adropin, eNOS aktivitesini artırarak NO salınımını artırarak indirek etki ile damar duvarında vazodilatasyon yaparak endotelial fonksiyonu korur. Endotelial fonksiyon, ateroskleroz gelişimini önlemek için önemlidir. Ateroskleroz; endotelial disfonksiyon, vasküler inflamasyon, vasküler düz kas hücrelerinin çoğalması, monosit ve makrofajların göçü, trombüs oluşumu ile ilgilidir.

Lauren yaptığı çalışmada adropinin post transkripsiyon ile NOS etkisini (VEGFR2' ün PI3K-Akt and ERK1/2 reseptörleri uyarması) ve adropinin, NO yolağı sayesinde endotelial

fonksiyonu koruduğu gösterilmiş [92]. Adropin, PPAR- γ sayesinde monosit farklılaşmasını sağlar, vasküler düz kas çoğalmasını baskılar. Ayrıca PI3K-Akt yolağını aktif ederek, vasküler düz kas hücrelerinde fibronektin ve elastin çoğalmasını sağlayıp plak stabilizasyonunu ve vasküler elastisiteyi sağlar. Böylece adropin, koroner arter aterosklerozunda önemli bir prediktördür [4]. Ayrıca adropin, lipogenezde düzenleyici olan hepatik lipogenik gen ve PPAR γ reseptörün çoğalmasını sağlar [87].

Adropin seviyesi akut MI geçirenlerde düşüktür. Adropin seviyesinin AMI ile ters ilişkisi vardır. MI' dan 1-24 saat sonra adropin sentezi artmaya başlar ve adropin koroner arter hastalıklarında AMI'ın öncülü olarak düşünülebilir [96].

Kan basıncının regülasyonunda da önemli rolü olan adropin, hipertansif kişilerde seviyesi daha düşük olarak bulunurken, bazı çalışmalarda ise daha yüksek olarak bulunmuştur. Gu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada adropinin kan basıncı ve endotelin 1 arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Endotelin 1, endotelial disfonksiyonda ve endotelial vazokonstriksiyonda potent bir markırdır ve sistolik kan basıncını artırır. Adropin, endotelial fonksiyonu etkilediği için kan basıncı ile ilişkilidir [97].

Yapılan bir çalışmada; adropin ve kardiyak sendrom X arasındaki ilişki incelenmiştir. Adropin seviyesi kardiyak sendrom X' de düşük olarak bulunmuştur. Kardiyak sendrom X; koroner anjiyografi normal, eforla indüklenen anjina pectoris ve pozitif egzersiz test ile alakalıdır. Serum nitrit/nitrat seviyesi düşük olarak bulunmuştur. Adropin endotelial NO sentezini uyarak NO açığa çıkarır ve böylelikle adropin endotelial fonksiyonu korur. Endotelial disfonksiyon, kardiyak sendrom X' in oluşmasına sebep olur. Düşük seviyede adropin, kardiyak sendrom x ile ilişkilidir. Böylelikle adropin, kardiyak sendrom x için risk faktörüdür [98].

Adropin seviyesi ayrıca kalp yetmezliğinin şiddetine, beyin natriüretik faktör (BNP)'nin yükselme seviyesine göre artış gösterir. BNP, ventriküler miyokardiumdan salınır ve kalp yetmezliğinin şiddetini gösterir. Adropinin açığa çıkması, kalp yetmezliğinin patogeneğinde önemli rol oynar [99].

Adropin ayrıca glukoz homeostazında, lipid metabolizmasında, insülin direncini azaltmada önemlidir. Yapılan bir çalışmada, adropinin 10 gün boyunca hiperlipidemik sıçanlara intraperitoneal olarak enjekte edildikten sonraki değerlendirmesinde trigliserid (TG), total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL-C), aspartat aminotransferaz (AST), alkalın fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT) ve gama glutamil transferaz (GGT) seviyeleri

düşük çıkarken yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesi yüksek olarak bulunmuştur. Serum glukoz, insülin, HbA1c seviyesinde de önemli azalış olmuştur [100].

Wu ve arkadaşlarının diyabeti olan ve olmayan hastalarda yaptığı bir çalışmada; koroner ateroskleroz ile serum adropin düzeyi karşılaştırılmış, koroner ateroskleroz skoru yüksek olan hastalarda serum adropin seviyesinin düştüğü görülmüştür. Adropin seviyesi düşük olanlarda koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler risk artmış olarak bulunmaktadır. Bu çalışmada diyabetik hastalarda HbA1c düzeyi ile adropin arasındaki ilişkiye bakılmış ve HbA1c <7 olan bireylerde adropin seviyesi daha yüksek, diyabetik hastalarda ise daha yüksek olarak bulunmuştur [4]. Yani adropin seviyesinin düşük olması diyabet patogenezinde rolü olduğu belirtilmiştir.

Adropinin insülin direnci, dislipidemi ve obesitede olumlu etkisi vardır. Adropin eksikliği, yağlanmayı ve insülin direncini artırır. Diyet ve serum adropin arasındaki yapılan çalışmada; serum adropin seviyesi beslenenlerde daha fazla, açlık ve diyetle indüklenen beslenmede daha az olarak gözlemlenmiştir. Adropin seviyesi yağlı ama az karbonhidratla beslenen farelerde daha yüksek gözlemlenirken; az yağlı ama yüksek karbonhidratla beslenen bireylerde daha fazla olarak saptanmıştır. Adropin, insülin direncini, dislipidemi ve bozulmuş glukoz toleransını önler [91].

2.10 Adropinin Çeşitli Mekanizmalarda Etkileri

Adropin; karaciğer hasarında sentezi azalır. Düşük adropin seviyesi yağ dokusunun artmasına, insülin direncine ve hiperglisemiye sebep olur.

İnflamatuvar barsak hastalarında; Nükleer faktör eritroid 2 ilişkili (Nrf2) sayesinde antioksidan görev yapar. Düşük adropin seviyesi barsak hastalıklarında endotelial disfonksiyon ile ilişkilidir.

Adropin; diyabetik kardiyomiyopatide kardiyak fonksiyonu güçlendirir, insülin duyarlılığını artırır.

Düşük adropin seviyesi, uyku apnesini daha da kötüleştirir.

Adropin endotelial NO sentezini artırır, Kemik iliği türevli endotelial progenitör hücrelerin duyarlılığını artırır. Endotelial hücrelerin adezyon ve inflamasyon cevabını azaltır. Vasküler düz kas hücrelerinde fibronektin ve elastinin çoğalmasını sağlar, böylece plağın stabilitesini ve vasküler elastisiteyi düzenler [101].

Düşük adropin seviyesi; insulin direnci, metabolik sendrom (dislipidemi gibi), non alkolik yağlı karaciğer, akut miyokard infarktüsü için risk faktörüdür.

Adropin, beyinde motor aktivitenin gelişmesinde önemli rol oynayan NB3/kontaktin 6 (serebrospinal spesifik ligand) proteini ile ilişkilidir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

2020-2021 yılları arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran 16-61 yaş arası, bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan, antitiroid ilaç dahil ilaç kullanımı olmayan, subklinik hipotiroidisi (TSH:5-10) olan 8'i erkek, 33'ü kadın toplam 41 hasta çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu olarak 9'u erkek, 34'ü kadın toplam 43 gönüllü çalışmaya katılmıştır. Bu çalışma prospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmaya katılan hasta ve gönüllülerin BMI, alışkanlıkları da göz önüne alınmıştır ve yazılı onayları alınmıştır.

Çalışma protokolünün amacı, Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak tasarlandığına ilişkin olarak Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 24.02.2021 tarihinde onaylanmıştır (Karar no: 2/16, Sayı: E-71306642-050.05.04-9611). Çalışmamız prospektif olduğu için hastalardan “Bilgilendirilmiş Onay Formu” alındı ve ek bütçe talebinde bulunulmadı.

Tüm gönüllü ve hastalardan glukoz, üre, kreatin, ALT, AST, GGT, ALP, elektrolit değerleri (Na, K, Ca, Mg), kan sayımı, trigliserid, total kolesterol, LDL, HbA1C, CK, demir, demir bağlama, B12, HOMA-IR, tiroid hormonları (fT3, fT4, TSH, TPO, AntiTG) değerleri istenilmiştir.

3.2 Laboratuvar Testleri ve Veri Toplanması

Yaptığımız çalışma da hasta olarak subkinik hipotiroidi olanlar alındığı için fT3 ve T4 normal, TSH 5-10 arası olan hastalardan hem diğer biyokimyasal tetkikler hem de serum adropin seviyesini belirlemek üzere ayrı sarı bir tüpe de kan alınmıştır.

Adropin için alınan kanları 10 dakika süre ile 3000 devir/dakika santrifüj edilip serumları ayrılmıştır, ependorf tüplerine aktarıldıktan sonra çalışmanın yapılacağı güne kadar – 80 derecede saklanılmıştır. Human Adropin ELISA Kit (E3231Hy, BTLab, China) ile çalışılmıştır.

Bizim laboratuvarda TSH: 0.35-4.94 mIU/ L, fT4: 9-19 pmol/ L, fT3: 2.42-6 pmol/ L, Anti TPO 0-5.61 IU/ ml olarak ele alınmıştır.

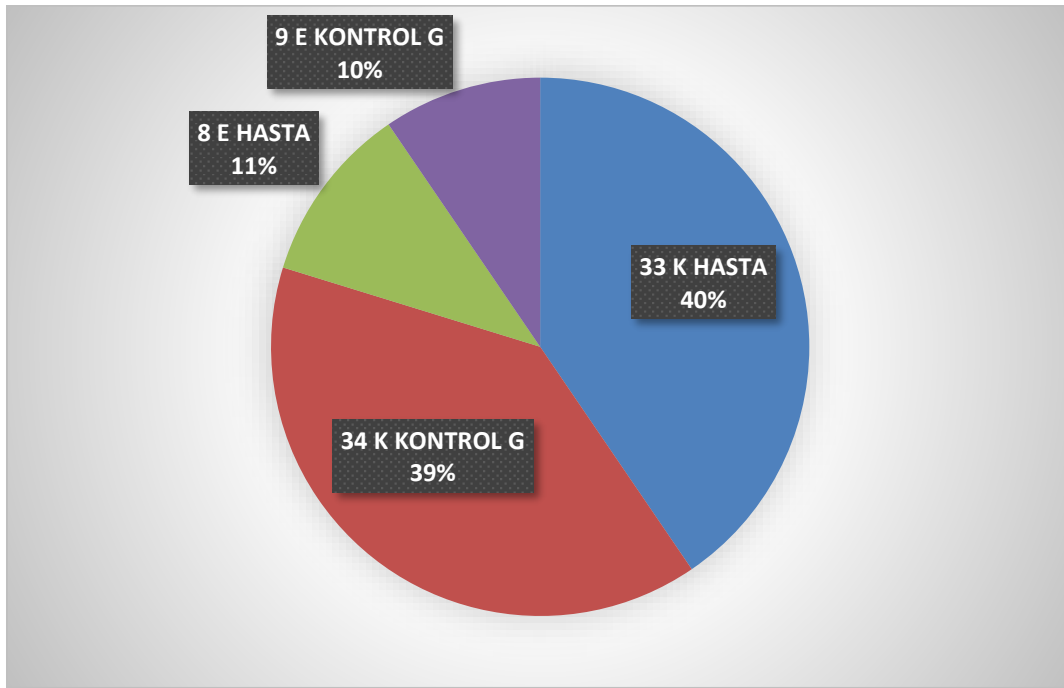
Adropin için kitin standart eğri oranı :5-1000 ng/L' dir.

3.3 İstatiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel analizler için IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) statistics 22.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanında ikiden fazla değişkenin karşılaştırılmasında oneway ANOVA testi kullanıldı. Veriler arasındaki korelasyonun değerlendirilmesinde normal dağılım gösteren verilerde pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen verilerde ise spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi İç Hastalıkları polikliğine başvuran, kronik hastalık öyküsü ve ilaç kullanımı olmayan olmayan, TSH: 5-10mIU/L olan subklinik hipotiroidisi (SKH) ve ötiroid sağlıklı kontrol grubundan oluşan toplam 84 gönüllü birey prospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalar cinsiyete göre kategorize edildiğinde 8'i erkek, 33'ü kadın toplam 41 hasta SKH; kontrol grubu olarak 9'u erkek, 34'ü kadın toplam 43 gönüllü çalışmaya katılmıştır. (Şekil 14)



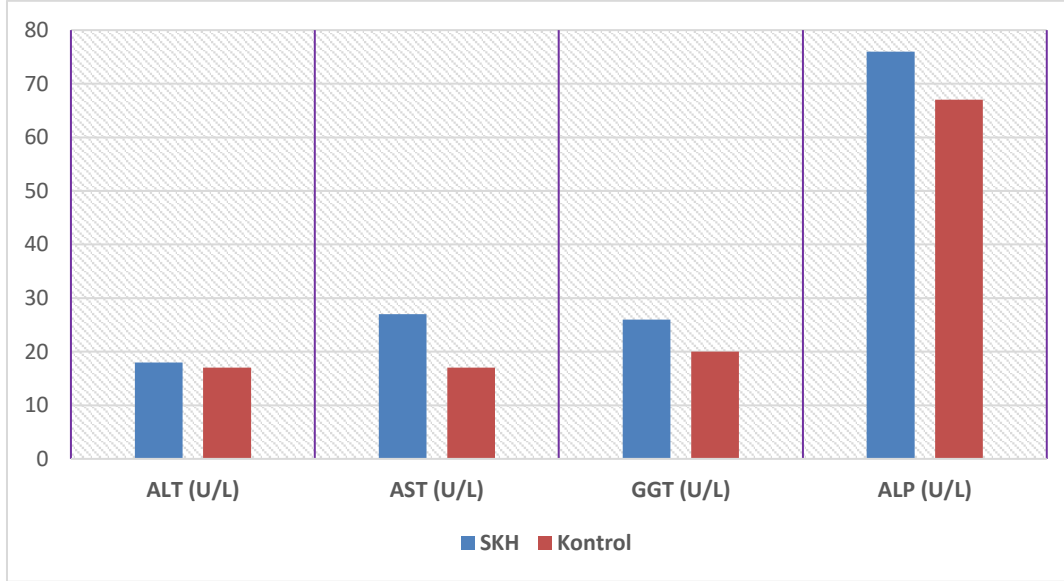
Şekil 14: Hasta ve kontrol grubunun yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 16-61 yıl arasında değişmekte olup, gruplara göre olguların yaşları ortalaması SKH'de 36.48 ± 11.99 yıl, kontrol grubunda 33.97 ± 9.65 yıl ve VKİ ise SKH'de $24.62 \pm 4.04 \text{ kg/m}^2$ iken kontrol grubunda $23.50 \pm 2.52 \text{ kg/m}^2$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

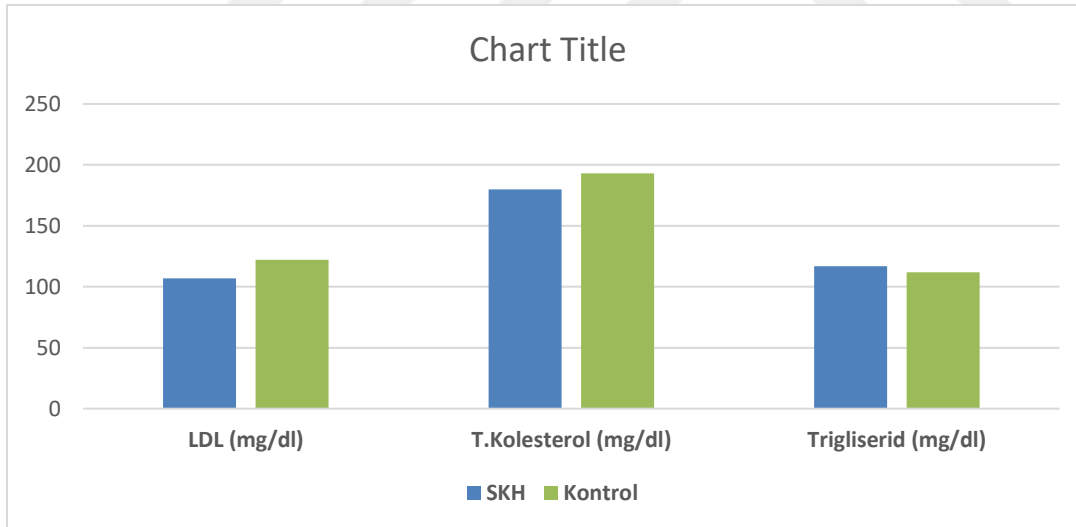
Erkek ve kadın cinsiyet dağılımı sayısına göre olgularda sırasıyla SKH 8 erkek, 33 kadın; kontrol grubunda ise 9 erkek, 34 kadın olup, SKH ile kontrol grubunda arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Çalışmamızda SKH ve kontrol grubu arasında glukoz, kreatinin, alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), GGT, ALP, Total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL,

HbA1c ve HOMA-IR ölçümleri karşılaştırılmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p>0,05$). (Şekil:15-16 - Tablo: 3).



Şekil 15: SKH ve kontrol grubu arasında karaciğer fonksiyon testleri ve kolestaz enzimleri arasındaki ilişki



Şekil 16:SKH ve kontrol grubu arasında kolesterol değerleri arasındaki ilişki

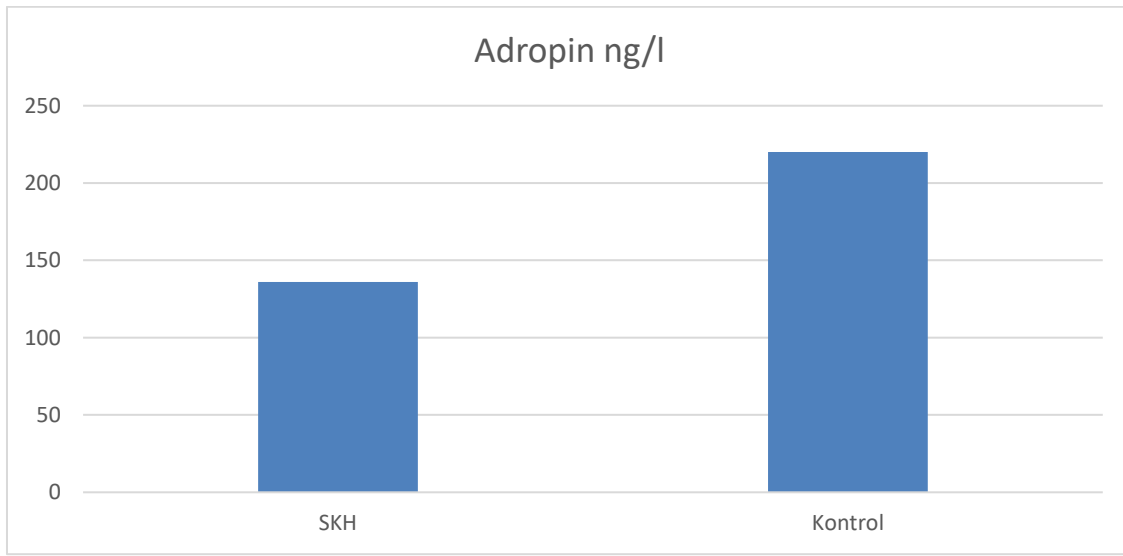
Her iki gruptaki Wbc, Hgb, Hct ve Plt değerleri arasında anlamlı istatistiksel olarak değişiklik saptanmamıştır ($p>0,05$).

SKH grubunda fT4 değeri ortalama 11.73 ± 1.32 pmol/L; kontrol grubunda fT4 değeri ise 12.24 ± 1.26 pmol/L; hasta grubunda fT4 değeri daha düşük olarak bulunurken; SKH grubunda fT3 değeri ortalama 4.48 ± 0.75 pmol/L; kontrol grubunda ise T3 değeri ortalama 4.42 ± 0.50

pmol/L olarak saptanmış olup, 2 grupta da hem fT3 hem fT4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$)

TSH değeri; SKH grubunda 6.47 ± 1.36 mIU/L; kontrol grubunda ise ortalama 2.02 ± 0.86 mIU/L tespit edilmiş olup istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.001$). (Tablo 3)

2 grup arasında adropin düzeyi SKH grubunda 136.75 ± 41.87 ng/ml iken; kontrol grubunda ise ortalama 220.65 ± 64.93 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Subklinik hipotiroidi de serum adropin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır ($p<0.001$).



Şekil 17: Gruplara göre adropin dağılımı

Tablo 3: SKH ve sağlıklı kontrol bireylerinde TSH, fT3, fT4, adropin ve diğer biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Grup 1 Subklinik hipotiroidi n:41 Ortalama $\pm$ SD	Grup 2 Sağlıklı kontrol n:43 Ortalama $\pm$ SD	P değeri
Yaş (yıl)	36.48 $\pm$ 11.99	33.97 $\pm$ 9.65	0.293
BMI (kg/m ²)	24.62 $\pm$ 4.04	23.50 $\pm$ 2.52	0.130
Glukoz (mg/dl)	91.92 $\pm$ 10.85	91.34 $\pm$ 9.86	0.799
Kreatinin (mg/dl)	0.73 $\pm$ 0.11	0.75 $\pm$ 0.16	0.497
ALT (U/L)	18.85 $\pm$ 9.59	17.83 $\pm$ 11.01	0.654
AST (U/L)	27.29 $\pm$ 48.33	17.79 $\pm$ 4.56	0.203

GGT (U/L)	26.04±17.89	20.04±18.19	0.132
ALP (U/L)	76.00±24.87	67.86±18.87	0.094
CK (U/L)	63.82 ± 26.97	70.69 ± 36.81	0.334
Ca(mg/dl)	9.18 ± 0.47	9.31±0.25	0.130
ft3 (pmol/L)	4.48 ± 0.75	4.42 ± 0.50	0.674
ft4 (pmol/L)	11.73 ± 1.32	12.24 ± 1.26	0.075
TSH (mIU/l)	6.47 ± 1.36	2.02 ± 0.86	<0.001
HbA1c (%)	5.01 ± 0.38	5.14 ± 0.31	0.100
HOMA-IR	2.10 ± 1.23	2.63 ± 2.61	0.240
LDL (mg/dl)	107.80 ± 35.54	122.90 ± 44.03	0.088
T.Kolesterol (mg/dl)	180.29 ± 46.3	193.65 ± 46.25	0.190
Trigliserid (mg/dl)	117.29 ± 68.68	112.48 ± 70.03	0.752
FE (µg/dl)	70.80 ± 33.63	63.79 ± 30.13	0.317
TDBK	312.02 ± 56.15	337.48 ± 60.12	0.057
WBC (10 ³ /Ul)	7394.63 ± 2007.48	7601.44 ± 1967.82	0.635
Hg (gr/dl)	12.81 ± 1.48	12.85 ± 1.55	0.907
HCT (%)	39.63 ± 3.94	38.83 ± 4.01	0.362
PLT (10 ³ /uL)	258.75 ± 69.24	250.60 ± 50.83	0.548
Adropin (ng/l)	136.75 ± 41.87	220.65 ± 64.93	<0.001

Kısaltmalar: (SD: standart deviasyon; BMI: Vücut Kitle İndeksi; ALT: AlaninAminotransferaz; AST: Aspartat Aminotransferaz; GGT: Gamaglutamil Transferaz; ALP: Alkaline Fosfataz; CK: Kreatin Kinaz; ft3: Serbest Tiroiyodotironin; ft4: Serbest Tiroksin; TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon; FE: Ferrum, demir; HOMA-IR: Homeostatik model değerlendirilmesi-İnsülin Direnci; LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein; TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi; WBC: Beyaz Kan Hücresi; Hg: Hemogram; HCT: Hematokrit; PLT: Trombosit).

Adropin ile BMI, Yaş, TSH, ft3, ft4 ve biyokimyasal faktörler ile ilişkisine baktığımızda;

Adropin ile BMI, Yaş, TSH, ft3, ft4 ve biyokimyasal faktörler arasındaki regresyon analizindeki korelasyon ilişkisine baktığımızda; çalışmamızda adropin ile yaş arasında, pozitif bir korelasyon var iken, BMI arasında negatif ilişki saptanmıştır, yalnız sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (p>0.05).

Glukoz ve HbA1c ile adropin arasında korelasyon açısından pozitif bir ilişki var iken, sonuç istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0.05$). Adropin ile total kolesterol ve LDL arasında pozitif bir korelasyon bulunurken, trigliserid arasında negatif korelasyon bulunmuştur, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Regresyon analizinde Adropin ile kalsiyum seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmış ($p<0.05$), yalnız magnezyum ve fosfor arasında ise negatif bir ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Adropin ile TSH arasında negatif bir korelasyon saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken ($p<0.001$), adropin ile FT3 ve FT4 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$).

Adropin ile lökosit, hemoglobin değerleri arasında pozitif bir ilişki var iken; trombosit arasında negatif korelasyon saptanmış olup, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). (Tablo 4).

Tablo 4: SKH (+) ve kontrol grubunda adropin ile yaş BMI ve laboratuvar sonuçları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	R	p
Yaş	0.05	0.967
BMI	-0.141	0.202
Glukoz (mg/dl)	0.015	0.891
Kreatin (mg/dl)	0.155	0.159
CK (U/L)	0.058	0.599
GGT (U/L)	-0.047	0.674
ALP (U/L)	-0.154	0.162
Ca (mg/dl)	0.258	0.018
Mg (mg/dl)	-0.122	0.268
P (mg/dl)	-0.056	0.614
HbA1c (%)	0.025	0.819
TSH (mIU/l)	-0.765	<0.001
fT4 (pmol/L)	0.075	0.496
fT3 (pmol/L)	-0.033	0.765

Total Kolesterol (mg/dl)	0.082	0.458
LDL (mg/dl)	0.118	0.284
Trigliserid (mg/dl)	-0.011	0.923
B12 (ng/L)	-0.113	0.304
Fe (µg/dl)	0.002	0.988
HOMA-IR	-0.089	0.419
Wbc (10 ³ /Ul)	0.012	0.914
Hg (gr/dl)	0.102	0.358
Plt (10 ³ /Ul)	-0.048	0.062

Kısaltmalar: CK: Kreatinin Kinaz; GGT: Gamaglutamil transferaz; ALP: Alkaline Fosfataz; Ca: Kalsiyum; Mg: Magnezyum; P: Fosfor; TSH: TiroidStimulan Hormon; fT3: Serbest Tiroiyodotironin; fT4: Serbest Tiroksin; LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein; Fe: Demir; HOMA-IR: Homeostatik model değerlendirilmesi- İnsülin Direnvi; WBC: Beyaz Kan Hücresi; Hg: Hemogram; HCT: Hematokrit; PLT: Trombosit).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Biz bu çalışmada subklinik hipotiroidi (SKH) hastalarında ve sağlıklı kontrol gönüllülerde insülin direnci ve endotelial disfonksiyonu etkileyen serum adropin düzeyi ve bu markırın antropometrik, metabolik ve biyokimyasal parametrelerle olan ilişkisini tespit etmeyi amaçladık. Bu amaçla çalışma protokolü oluşturulurken sonuçları etkileyecek dış etkileri olabildiğince azaltmak için benzer demografik, antropometrik özellikleri taşıyan vakaları değerlendirmeye aldık. Hastalar ve kontrol grubu arasında yaş, BMI, HOMA-IR ve HbA1c seviyeleri arasında anlamlı fark göstermemiştir. Yaptığımız literatür taramasında SKH hastaları ile serum adropin düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendiren sınırlı sayıda hayvansal çalışmalar dışında bir çalışmaya rastlamadık. Bu çalışmamızdaki amaç, SKH hastalarında adropin seviyesinin değişip değişmediğini saptamak ve böylece Subklinik Hipotiroidin oluşturduğu klinik sonuçlarda ve patofizyolojisinde aracı bir markır olup olmayacağını tespit etmeyi amaçladık.

Adropin, esas olarak karaciğer ve beyinde enerji homeostazı ile ilişkili gen (Enho) tarafından kodlanan bir peptit hormondur. Glukoz ve lipid homeostaz dengesinde ve insülin direnciyle yakından ilişkilidir. Karaciğer, beyin, kalp, böbrek, pankreas ve gastrointestinal sistem gibi birçok doku ve organda üretilir (87, 92). Yapılan bazı çalışmalarda serum adropin düzeyinin obezite, diyabetesmellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, endotel disfonksiyonu ve metabolik sendrom ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (92).

Subklinik hipotiroidi, en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğu, anormal serum tiroid hormon uyarıcı hormon (TSH) konsantrasyonuna sahip ancak tiroksin (fT4) ve triiyodotironin (fT3) seviyeleri referans aralıkları içinde olan hastalar için geçerlidir. Ayrıca hipotiroidi öncüsü olabilmekte ve hipotiroidiye dönüşebilmektedir. Subklinik hipotiroidi; özellikle metabolik sendrom, insülin direnci, kardiyovasküler sistem hastalıklarında, endotelial fonksiyon bozukluğunda ve ateroskleroz gelişiminde etkili olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (57). Tiroid aktivitesindeki hafif düşüklüğün klinik önemi belirsizdir, bu da tanısal testlerin uygunluğu ve olası tedavi konusunda tartışmalara yol açmıştır. Tedavi önerileri, hem tiroid uyarıcı hormon konsantrasyonunun düzeyine ve hem de altta yatan komorbiditelerden sapma derecesine dayanmaktadır (102).

Çalışmamızda SKH hastaları ile sağlıklı kontrolleri arasında adropin düzeyi açısından anlamlı fark olması ($p<0.005$) yanında, TSH düzeyi ile adropin düzeyi arasında anlamlı negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır ($p<0.001$).

Hipotroidi ve SKH de NOS sentezinde azalmaya bağlı olarak endotelial disfonksiyonuna ve kardiyovasküler riskte artışa ve ayrıca insülin direncine neden olarak da metabolik sendroma neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (26).

SKH'nin kardiyovasküler açıdan riskini gösteren Pedro ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; TSH 7-10 mIU/l olan ortalama 26-65 yaş arası 64 bayan hasta ele alınmıştır. Koroner arter hastalığını non invaziv metodla gösteren Koroner arter kalsiyum skoruna bakılmıştır. A grubunda, 5 yıl tedavisiz olarak izlenen 32 SKH kadın hasta ele alınırken, B grubunda ise A grubunla aynı yaş ve BMI' ya sahip olan 32 ötiroid kadın bireyler ele alınmıştır. SKH grubunda, koroner arter kalsiyum skoru, ötiroid grubuna göre daha yüksek çıkmıştır. Bu çalışmada SKH'li bireylerde (özellikle TSH 7-10 mIU/l) 5 yıl tedavisiz izlenenler kardiyovasküler açıdan risk altında olduğu gösterilmiştir; dislipidemi, diyabet gibi kronik hastalığı olanlarda da kardiyovasküler riski önlemek için tedavi önerilmiştir (103).

Sapna V.ve arkadaşlarının Hindistan'da yaptığı tiroid hormonlarının glukoz homeostazı ve insülin direncinde önemini vurgulayan çalışmada 30 ötiroid (24 kadın, 6 erkek), 30 SKH (21 kadın, 9 erkek) grup ele alınmış ve her 2 grupta da tiroid hormon seviyesi (TSH,T4,T3), insülin seviyesi ve HOMA-IR düzeyleri bakılmıştır. SKH'lı grupta; TSH, insülin ve HOMA-IR seviyeleri ötiroid gruba göre daha yüksek çıkmıştır. SKH grubunda TSH seviyesi ile insülin ve HOMA-IR arasında pozitif ilişki bulunurken ($p=0.03$, $p=0.01$ sırası ile); T3 ve T4 seviyesi ile insülin ve HOMA-IR arasında negatif ilişki bulunmuştur. T3 seviyesi ile ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, T4 ile ilişki anlamlı olarak bulunmamıştır. Bu çalışma, SKH bireylerde insülin direnci ile ilişkili hastalıkların (metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar gibi) gelişebilme riski olabileceği gösterilmiş ve SKH lı bireyler de kardiyovasküler riski önleme amacı ile glukoz ve insülin seviyelerine de bakılmalarını önermiştir (104).

Adropinin lipid ve glukoz homeostazını düzenleme, anjiogenez, insülin direnci ve endotel disfonksiyonu önleyici etkileri bildirilmiştir (87, 92, 105). Lovren ve arkadaşları adropinin endotel hücrelerinin fonksiyonlarının kontrolünde ve endotel hücrelerini TNF α ile indüklenen apoptozdan korumada rol alabileceği belirtilmiştir. Bu etkiyi adropinin hücre içi sinyal iletim yolları aracılığıyla eNOS ekspresyon artışı ile açıklamışlardır (92).

Zang H ve arkadaşları toplam 116 tip 2 diabetes Mellitus (T2DM) hastası ve normal glikoz toleransı olan 60 kontrol katılımcının serum adropin düzeylerini kıyasladıkları çalışmada, Tip2DM hastalarında ve özellikle aşırı kilolu / obez olanlarda (normal kilolu olan gruba göre) serum adropin düzeyinin daha düşük olduğunu saptamışlardır. Çalışma ile glukolipid homeostazı ve insülin duyarlılığı ile ilişkili adropinin, Tip 2DM' nin patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (106).

Topuz M ve arkadaşları tip 2 DM olan hastalarda brakiyal akış aracılı dilatasyon (flow-mediated dilatation (FDM)) ile endotel disfonksiyonu olan ve olmayan bireylerden oluşan grupların serum adropin düzeylerini kıyaslamışlar. Endotel disfonksiyonu olan bireylerde kontrollerine göre serum adropin düzeyi anlamlı düşük saptanmış olup, düşük adropin düzeyinin endotel disfonksiyonun bir belirteci olabileceği ifade edilmiştir (107).

Çinde Soochow Üniveristesinde Xiaosong Gu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; HT tanılı hastalarda plazma adropin ve ET-1 seviyeleri karşılaştırılmıştır. 18 yaşından büyük, 58'i normotensif olan toplam 123 kişi çalışmaya katılmıştır. Sistolik kan basıncı 140 ve üstü, diyastolik kan basıncı 90 ve üstü olan bireylerde serum adropin ve ET-1 seviyeleri ölçülmüştür. Hipertansif hastalarda plazma adropin seviyesi (ortalama 3 ng/ml), kontrol grubuna göre (ortalama 4 ng/ml) anlamlı daha düşük saptanmıştır ($P < 0.001$). Plazma ET-1 seviyesi ise hipertansif hastalarda (ortalama 2.6 pg/ml), kontrol grubuna göre (ortalama 1.5 pg/ml) anlamlı daha yüksek çıkmıştır ($p < 0.001$). Adropin ile sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında negatif korelasyon olduğu ve adropin seviyesinin azalması ile, kan basıncı seviyesinin arttığı ifade edilmiş. Adropin, HT'da kan basıncını endotelial fonksiyonu koruyarak etkileyebileceği belirtilmiştir (97). Bizim yaptığımız çalışmada, diğer çalışmalara göre katılımcıların normotansif olması ve kronik hastalık öyküsü olmaması ile ayrılırken, diyabetik ve hipertansif hastalardaki gibi çalışmamızdaki SKH' lı bireylerde de adropin seviyesi düşük saptanmış olup istatistiksel olarakta anlamlı farklılık bulunmuştur. Bunun nedeni tiroid hormonlarının metabolik olaylara etkisine bağlı glukoz ve lipid homeostazındaki değişim sonucunda adropin sekresyonunun etkilemesinden kaynaklanabileceğini düşünebiliriz.

Jian kang Zheng, Mao Liu ve arkadaşlarının Çin'de yaptıkları bir çalışmada, KAH olan ve olmayan bireylerde serum adropin düzeyine bakılmıştır. Koroner arter hastalığı olan 525 kişi, sağlıklı kontrol grubu ise 420 kişi seçilmiştir. Koroner arter hastalığı olanlarda, akut miyokardiyal enfarktüs geçirenlerde, unstable ve stable anjina pectoris geçirenlerde bakılan

adropin seviyesi kontrol grubuna daha düşük seviyede bulunmuştur (sırası ile $p=0.0008$, $p<0.0001$, $p=0.0001$, $p=0.007$) (108).

Adropinin glukoz homesotazında, dislipidemide önemli olduğunu vurgulayan Na-Li ve arkadaşlarının Çin’ de yapılan bir çalışmada, 32 sağlıklı kontrol, 30 metabolik hastalıkla ilişkili karaciğer yağlanması (MAFLD) olan hastalar alınmıştır. MAFLD hastalarını 2 gruba ayırmışlar; 13’ü normal glukoz toleransı olanlar, 17’si tip 2 DM olanlar. Çalışmaya katılanların kilo, boy, BMI, bel-kalça çevresi, HOMA-IR, karaciğer ve kolesterol enzimleri, adropin seviyesi ölçülmüştür. Adropin seviyesi ile; karaciğer ve kolestat enzimleri, HbA1c, HOMA-IR, TG, total kolesterol arasında ters ilişki bulunurken (TG, total kolesterol ilişkisi anlamlı $p<0.001$); HDL, LDL seviyesi arasında doğru ilişki bulunmuştur. LDL seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunmazken, HDL seviyesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). MAFLD hastalarında, sağlıklı bireylere göre daha düşük adropin seviyesi saptanmıştır. Tip 2 DM hastalarında; adropin seviyesi normal glukoz toleransı olanlara göre de daha düşük çıkmıştır. İkisinde de istatistiksel olarak sonuçlar anlamlı olarak çıkmıştır ($p<0.001$) (109). Bizim yaptığımız çalışmada adropin ile LDL, total kolesterol arasında doğru ilişki bulunurken, trigliserid arasında ters ilişki saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.005$). Ayrıca çalışmamızda adropin ile HbA1c arasında pozitif korelasyon sağlanırken, adropin ile HOMA-IR arasında negatif korelasyon sağlanmıştır, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Yapılan çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda HT, DM ve KVH dahil kronik hastalık öyküsü olmayan bireylerin yeralmasından dolayı ayrılmaktadır.

Çalışmalara benzer yanı ise; çalışmamızda SKH grubunda serum adropin düzeyi 136 ng/ml iken, kontrol grubunda ise 229 ng/ml olarak saptanmıştır. SKH grubunda serum adropin seviyesi kontrol grubuna göre daha düşük olup, 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.005$). SKH de adropin düşüklüğünün nedenini; adropin sentezi yapılan dokuların, tiroid hormon düzeyi ile direk veya indirekt mekanizmalar üzerinden ENHO gen ekspresyonunu etkilemesinden dolayı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca SKH olanlarda serum adropin düzeyinin düşük olması SKH görülen endotel disfonksiyonu, insülin direnci, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıkların gelişmesini ve ilerlemesini tetikleyebileceğini düşünmekteyiz.

Mohamad Y.ve arkadaşlarının 40 albino sıçan üzerinde yaptıkları çalışmada, hipotiroidi grubunda 30, kontrol grubunda 10 sıçan üzerinde deney yapılmıştır. Sıçanlara 20 günlük %0.05

propil-tiourasil verilerek hipotiroidi hale getirilmiştir. 18 sıçanda kilo alımı olup 12'sinde olmamıştır. BMI, adropin, irisin, T3,T4,TSH seviyesinin yanı sıra total kolesterol, LDL, HDL, TG seviyeleri de kıyaslanmıştır. Adropin seviyeleri, normal kilolu hipotiroidisi olan sıçanlarda ve kontrol grubunda ortalama 5 ng/ml olarak bulunurken, kilolu hipotiroidisi olanlarda ortalama 3 ng/ml olarak bulunmuştur. Yani kilolu hipotiroidili sıçanlarda adropin seviyesi, kontrol grubuna kıyasla daha düşük saptanmış ve sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.0001$). Ayrıca total kolesterol, TG, LDL, VLDL kilo alımı olan hipotiroid bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek olarak çıkmıştır. Adropin ile LDL, VLDL, TG arasında negatif korelasyon bulunurken; HDL arasında pozitif korelasyon bulunup anlamlı olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Yine aynı çalışmada adropin ve irisin ile BMI arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptamışlar. Adropin ve irisin ile FT3 arasında ise pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur. Sonuçta hipotiroidi ile ilişkili kilo artışı tiroid hormon eksikliği dışında adropin ve irisin azalmasına da bağlı olabileceği belirtilmiştir (110). Bizim çalışmamızın hem SKH grupta yapılması, hemde BMI açısından benzer demografik özellikteki bireylerde yapılması ile Mohamad Y ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan ayrılmaktadır. Ayrıca çalışmamızda gruplar arasında VLDL, TG, total kolesterol ve LDL-kolesterol arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır, bu durum hasta sayımız az olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Başka bir çalışmada ise Rasim Mogulkoc ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya; 38 erkek albino sıçan dahil edilmiştir. Sıçanları 1- Kontrol grubu; 2-hipotiroidi grup (2 hafta 10mg/kg/gün intraperitoneal olarak PTU verilerek hipotiroidi oluşturulan sıçanlar); 3- hipotiroid ve tiroksin grubu (1 hafta boyunca PTU ve 1 hafta boyunca L-tiroksin verilerek oluşturulan hipotiroid grup) 4- 3 hafta L- tiroksin verilerek hipertiroid yapılan grup, 5- Hipertiroid ve PTU grup; 4. Grup, sonra 1 hafta PTU uygulanan grup olarak 5'e ayırmışlar. Sıçanlarda tiroid fonksiyon bozukluğunun adropin, asprosin ve preptin düzeylerine etkisini araştırmışlardır. Grup 4 ve grup 5 'te T3 ve T4 seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmıştır. Hipotiroidi ve hipertiroidi sıçanlarda adropin düzeyinin düşük olduğu tespit edilmiş. Grup 5'te adropin seviyesi daha düşük çıkmıştır ($p<0.001$). Sonuç olarak deneysel hipotiroidizm ve hipertiroidizmin adropin düzeyinde önemli değişikliklere yol açabileceğini göstermişlerdir (111). Çalışmada hipertiroidide gelişebilecek metabolik düzeyle ile ilişkili olarak adropin düzeyinin etkilenebileceği belirtilmiştir.

Akbaba G. ve arkadaşlarının 83 kişide yaptığı bir çalışmada subklinik hipotiroidi (n:29), aşikâr hipotiroidi (n:27) ve kontrol (n:27) olarak belirledikleri 3 grupta serum netrin-1, nesfatin-1 ve adropin düzeylerini kıyaslamışlardır. Serum adropin seviyesi subklinik ($p=0.230$) ve aşikâr

hipotiroidi de ($p=0.085$) kontrol grubuna göre daha düşük çıkarken nesfatin-1 seviyesi daha yüksek çıkmıştır. Netrin-1 seviyesi ise adropin seviyesi gibi düşük çıkmıştır (112). Bizim çalışmamızın SKH ile sağlıklı kontrol grubu arasında yapılması ve hasta sayımızın Akbaba G. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre daha fazla sayıda olması nedeni ile adropin düzeyinin SKH grubunda düşük çıkmasında etkili olmuş olabileceğini düşünmekteyiz. Bu sonuçlar ile tiroid hormon seviyesinin metabolik ve patofizyolojik olarak preresseptör veya postreseptörmekanizmalar ile dokulardan serum adropin salınımını etkileyebileceği düşünülebilir. Çalışmamızın desteklenmesi için daha geniş ve daha fazla hasta ile çok merkezli çalışmaların yapılması gerekebilir.

Çalışmamızın en önemli limitasyonları, birincisi hasta sayımızın ve kontrol bireylerinin az olması ve tek merkezde yürütülmesi, ikincisi ise çalışmada kadınların daha fazla olup erkek sayısının az olması olarak belirtebiliriz. Güçlü yönünün ise benzer demografik (yaş, cinsiyet, BMI...) parametrelerinin birbirine yakın değerler olması olarak düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; SKH hastalarda kontrolleri ile kıyaslandığında serum adropin düzeyi anlamlı düşük saptamıştır. Bunun nedeninin adropin sentezi yapılan dokuların, tiroid hormon düzeyi ile patofizyolojik veya metabolik olaylarla direk veya indirekt mekanizmalar üzerinden ENHO gen ekspresyonunu etkilemesinden dolayı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu olası mekanizmaları aydınlatabilmek için daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır.

6. KAYNAKÇA

1. Shahid, M. A., Ashraf, M. A., & Sharma, S. (2018). Physiology, thyroid hormone
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu (2020)
3. Robert Krysiak, Bogdan Marek, Bogusław Okopień. Subclinical hypothyroidism. Wiad Lek. 2008;61(4-6):139-45.
4. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. Clin Chem Lab Med 2013; 9: 1-8.
5. Comparative Endocrinology for Basic and Clinical Research Volume 2, 2021, Pages 895-898
6. Becker, K.L, 2001, Principles and practice of endocrinology and metabolism, Lippincott Williams & Wilkins, 315-320
7. Magner JA. Thyroid stimulating hormone: Biosynthesis, cell biology. Endocrine Rev 1990;11:354-85)
8. Holt RIG, Hanley NA (2007): Essential Endocrinology and Diabetes. 5th Edition. Blackwell Publishing. (ISBN: 978-1-4052-3648-8).
9. Allen, E., & Fingeret, A. (2021). Anatomy, head and neck, thyroid. StatPearls
10. Thyroid Gland- Definition, Structure, Hormones, Functions, Disorders, 2021, <https://microbenotes.com/thyroid-gland/>, 2022
11. Henry, J. F., 1997, Surgical Anatomy And Embryology Of The Thyroid And Parathyroid Glands and Recurrent And External Laryngeal Nerves, Clark, OH., Duh, Philadelphia, 8-14
12. Braun D, Schweizer U. Thyroid Hormone Transport and Transporters. Vitam Horm. 2018; 106:19-44.
13. Mallya M, Ogilvy-Stuart AL. Thyrotropic hormones. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018 Jan;32(1):17-25
14. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. J Clin Invest. 2012 Sep;122(9):3035-

15. Synthesis Thyroid Hormones, June 2018, <https://www.biosciencenotes.com/synthesis-of-thyroid-hormones>, 2022
16. Regulation Thyroid hormone production, <https://www.uptodate.com/contents/image>
17. İşgör A. Tiroidfizyolojisi. İşgör A (ed). TiroidHastalıklarıveCerrahisi. 1. Baskı.İstanbul: AvrupaTıpKitapçılık, 2000; 1: 69-122.
18. Noda, M. (2018). Thyroid hormone in the CNS: contribution of neuron–glia interaction. *Vitamins and hormones*, 106, 313-331.
19. Bagdasarian N. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. JAMA. 2010;304(14).
20. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008; 358:2594- 605. 30.
21. Venditti P, Di Meo S. Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cell Mol Life Sci* 2006;63:414-34
22. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM*. 2002; 95:559-69.
23. Doran GR. Serum enzyme disturbances in thyrotoxicosis and myxoedema. *J R Soc Med* 1978; 71:189-94.
24. Inkinen J, Sand J, Nordback I. Association between common bile duct stones and treated hypothyroidism. *Hepatogastroenterology* 2000;47:919-21)
25. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116:1725-35)
26. Hypothyroidism and The Heart; Maja Udovcic, M.D.; Raul Herrera Pena, M.D.; Bhargavi Patham, M.D., Ph.D.; Laila Tabatabai, M.D.; Abhishek Kansara, M.D., M.P.H.,2017
27. Puvanendran K, Cheah JS, Naganathan N, wong PK. Thyrotoxic myopathy. A clinical and quantitative analytic electromyographic study.*J Neurol sci* 1979;42:441-51
28. Jabbar A, Pingitore A, Pearcs SH, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Jan;14(1):39-55.
29. Olshaasen K, Bischoff S, Kahalay g, et al. Cardiac arhythmias and herat rate in hyperthyroidism. *Am J Cardiol* 1989;63:930-32
30. Effects of Thyroid Hormone on the Cardiovascular System ; Serafino Fazio,

EmilianoaPalmieri, Gaetano Lombardi, and Bernadette Biondi, April 26, 2012

31. TiroidhormonveKardiyovaskülersistemarasındailişki (Ravzi, S.et al. J Am Coll Cardiol. 2018; 71 (16): 1781-96)
32. Thyroid Hormone and the Gut, Marguerite T. Hays, Pages 203-224 | Published online: 07 Jul 2009
33. Golde DW, Bersch N, Chopara IJ, Cline MJ. Thyroid hormone stimulate erhytropsis in vitro.Br J Haematol 1977; 37: 173-77
34. Effect of Thyroid Dysfunctions on Blood Cell Count and Red Blood Cell Indice, Iran J Ped Hematol Oncol. 2013; 3(2): 73–77.Published online 2013 Apr 22.
35. Thryoid Hormones and Hematological Indices Levels in Thyroid Disorders Patients Moi Teaching and Referral Hospital, Western Kenya Volume 2013 , M. A. Iddah, B. N. Macharia,A. G. Ng’wena,A. Keter,
36. Clinical review: Central hypothyroidism: Pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges.Persani L,J Clin Endocrinol Metab. 2012 Sep; 97(9):3068-78.
37. Surks Martin I. Clinical manifestations of hypothyroidism-UpToDate. 2020.<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-ofhypothyroidism>
38. Slominski A, Wortsman J, Kohn L, Ain KB, Venkataraman GM, Pisarchik A, et al. Expression of hypothalamic-pituitary-thyroid axis related genes in human skin. J Invest Dermatol. 2002; 119:1449–1455.
39. Heymann W. Advances in the cutaneous manifestations of thyroid disease. Int J Dermatol 1997; 36(9): 641–645.
40. A Dorgalaleh, MSc,1 M Mahmoodi, BSc,2 B Varmaghani, MSc,1 F Kiani node, MSc,1 O Saeedi Kia, BSc,3Effect of Thyroid Dysfunctions on Blood Cell Count and Red Blood Cell Indice, Iran J Ped Hematol Oncol. 2013; 3(2): 73–77.
41. Mehmet E, Aybike K, Ganidagli S, Mustafa K. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. Endocr J 2012; 59(3): 213–22
42. Hofbauer LC, Heufelder AE. Coagulation disorders in thyroid diseases. Eur. J. Endocrinol. 1997; 136(1): 1–7.
43. Coceani M. Heart disease in patients with thyroid dysfunction: Hyperthyroidism, hypothyroidism and beyond. Anadolu KardiyolDerg 2013; 13(1): 62–66.

44. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev.* 2005 Aug;26(5):704-28
45. Samiaa Hamdy Sadek, Walaa Anwar Khalifa, and Ahmad Metwally Azoz, *Ann Thorac Med.* 2017 Jul-Sep; 12(3): 204–208, Pulmonary consequences of hypothyroidism
46. Role of thyroid hormone in skeletal muscle physiology, Flavia F Bloise, Aline Cordeiro and Tania Maria Ortega-Carvalho, *journal of endocrinology*, 236:1
47. Hypothyroid Myopathy, Maria M. Fariduddin; Nidhi Bansal, august 12, 2021.
48. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(4–5): 391–397.
49. Yaylali O, Kirac S, Yilmaz M et al. Does hypothyroidism affect gastrointestinal motility? *Gastroenterol Res Pract* 2009; 2009. doi:10.1155/2009/529802Yaylali O, Kirac S, Yilmaz M et al. Does hypothyroidism affect gastrointestinal motility? *Gastroenterol Res Pract* 2009; 2009. doi:10.1155/2009/529802
50. Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, et al. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3915
51. Does Hypothyroidism Affect Gastrointestinal Motility? *Gastroenterology Res Pract.* 2009; 2009: 529802. Olga Yaylali, Suna Kirac, Mustafa Yilmaz, Fulya Akin, Dogangun Yuksel, Nese Demirkan, and Beyza Akdag
52. Sanjeev M. Wasan, Joseph H. Sellin, Rena Vassilopoulou-Sellin “The Gastrointestinal Tract and Liver in Hypothyroidism”
53. Haupt M, Kurz A. Reversibility of dementia in hypothyroidism. *J Neurol* 1993; 240:333.
54. Ferracci F, Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. *J Neurol* 2006; 253:975.
55. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50(5): 655–659.
56. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2001;345(4): 260-265.
57. Arem R, Escalante D. Subclinical hypothyroidism: epidemiology, diagnosis and significance. *Adv Intern Med.* 1996; 41: 213 – 250
58. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The

- spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7: 481-93
59. Sawin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE 1979. The aging thyroid. Increase prevalence of elevated serum thyrotropin levels in elderly. *JAMA* 242: 247-250
 60. Geul KW, van Sluisveld ILL, Grobbee DE, Docter R, de Bruyn AM, Hooykaas H, van der Merve JP, Hemert AM, Krenning EP, Hennemann G, Weber RFA. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: Association with serum lipids. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 375-380
 61. Kabadi UM. "Subclinical hypothyroidism" natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch Intern Med* 1993 Apr 26; 153(8):957-61
 62. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 526-534
 63. Bernadette Biondi, MD; Anne R. Cappola, MD, ScM; David S. Cooper, MD. Subclinical hypothyroidism, *JAMA*. 2019;322(2):153-160.
 64. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76-131.
 65. Singer P 2005 Primary hypothyroidism due to other causes. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner, Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th ed.
 66. Shiva Kumar Y. Gosi; Vishnu V. Garla. Subclinical hypothyroidism, July 15, 2021
 67. Subclinical Hypothyroidism Is Mild Thyroid Failure and Should be Treated, Michael T. McDermott and E. Chester Ridgway, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86(10):4585–4590
 68. Hekimsoy Z, Oktem IK 2005 Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 31:171–175
 69. Klein I, Ojamaa K 2001 Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 344:501–509
 70. Brenta G, Muti LA, Schnitman M, Fretes O, Pezzone A, Matute ML. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1327-30.

71. Biondi B, Klein I 2004 Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 24:1–13
72. Cappola AR, Ladenson PW 2003 Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2
73. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, Bone` F, Lombardi G, Sacca` L 1999 Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2064 –2
74. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, Fretes O, Pezzone A, Matute ML 2003 Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol* 91:1327–1330
75. Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, Bottoni A, Turchi S, Osman NF, De Marchi D, Lombardi M, L'Abbate A, Iervasi G 2005 Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol* 45:439 – 44
76. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Shirakawa K, Yamada S, et al. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 154-8
77. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Virdis A, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2099-106.
78. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Shirakawa K, Yamada S, Henmi Y, Ishimura E, Nishizawa Y 2006 Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 91:154 –158
79. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med* 2004; 2: 351-5.
80. Bindels AJ, Westerndop RG, Frolich M, Seidell JC, Blokstra A, Smelt AH. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case finding? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 217-20.

81. Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol*. 1996; 44: 643-649
82. Michalopoulos G, Alevizaki M, Piperigos G, et al. High serum cholesterol levels in persons with high normal TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism. *Fur J Endocrinol*. 1998; 138: 141-145
83. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Virdis A, Taddei S, Palombo C, Ferrannini E 2004 Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2099 –2106
84. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12: 63-8.
85. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-38.
86. Biondi B, Lombardi G, Palmieri EA. Screening and treatment for subclinical thyroid disease. *JAMA* 2004; 291: 1562-3
87. Kumar GK, Trevaskis JL, Lam DD, Sutton GM, Koza RA, Chouljenko VN, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism. *Cell Metab* 2008; 8: 468–481.
88. Adropin - physiological and pathophysiological role; Natalia Marczuk , Elżbieta Cecerska-Heryć , Anna Jesionowska , Barbara Dołęgowska 2016 Sep 26;70(0):981-988.
89. C.M.Wong, Y.Wang, J.T.Lee, Z.Huang, D.Wu, A.Xu, K.S. Lam. Adropin is a brain membrane-bound protein regulating physical activity via the NB-3/Notch signaling pathway in mice *J.Biol Chem*.289 (37) (2014) 25976-25986
90. Aydın S. Three new players in energy regulation: Preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014 Jun;56:94-110)
91. Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, Rossi J, McGuinness OP, Halem HH, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance. *Obesity (Silver Spring)* 2012; 20: 1394–1402

92. Lovren F, Pan Y, Quan A, Singh KK, Shukla PC, Gupta M, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function. *Circulation* 2010; 122: 185–192.
93. L.G.Noriega, J.N. Feige, C. Canto, H. Yamamoto, J. Yu, M.A. Herman et al. CREB and ChREBP oppositely regulate SIRT1 expression in response to energy availability *J.EMBO Rep.* 12(10) 2011 1069-1076
94. S.Gao, R.P. McMillan, Q. Zhu, G.D. Lopaschuk, M.W. Hulver et al. Therapeutic effect of adropin on glucose tolerance and substrate utilization in diet-induced obese mice with insulin resistance. *J. Mol. Metab.* 4. (4) (2015) 310-324.
95. A. Lian, K. Wu, T. Liu, N. Jiang, Q. Jiang. Adropin induction of lipoprotein lipase expression in tilapia hepatocyte *J. Mol. Endocrinol* 2015
96. H. Y. Yu, P. Zhao, M. C. Wu, J. Liu, W. Yin. Serum adropin levels are decreased in patient with acute myocardial infarction *J. Regul. Pept* 190-191 (2014) 46-49
97. Gu, X.; Li, H.; Zhu, X.; Gu, H.; Chen, J.; Wang, L.; Harding, P.; Xu, W. Inverse correlation between plasma adropin and ET-1 levels in essential hypertension: A cross-sectional study. *Medicine* 2015, 94, e1712.
98. Celik, A.; Balin, M.; Kobat, M.A.; Erdem, K.; Baydas, A.; Bulut, M.; Altas, Y.; Aydin, S.; Aydin, S. Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin. *Cardiovasc. Ther.* 2013, 31, 174–178.
99. Wenlin Lian, Xiaosong Gu, Yongwen Qin, Xing Zheng. Elevated Plasma Levels of Adropin in Heart Failure Patients. *Intern. Med.* 50 (15) (2011) 1523-1527
100. Raziye Akcılar, Fatma Emel Koçak, Hasan Şimşek, Aydın Akcılar, Zeynep Bayat, Ezgi Ece and Hülya Kökdaşgil ; The effect of adropin on lipid and glucose metabolism in rats with hyperlipidemia, *Iran J Basic Med Sci.* 2016 Mar; 19(3): 245–251.
101. Josko Bozic 1., Marko Kumric , Tina Ticinovic Kurir, Ivan Males , Josip A. Borovac, Dinko Martinovic and Marino Vilovic ; Role of Adropin in Cardiometabolic Disorders: From Pathophysiological Mechanisms to Therapeutic Target. *Biomedicines* 2021, 9, 1407.
102. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012 Mar 24;379(9821):1142-54. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
103. Pedro Wesley Souza Rosario, Maria Regina Calsolari. Hypothyroidism and Coronary

Disease. *HorMetab Res* 2020; 52: 85-88

104. Sapna Vyakaranam, Swati Vanaparthi, Srinivas Nori, Satyanarayana Palarapu, Aparna Varma Bhongir. Study of Insulin Resistance in Subclinical Hypothyroidism. *Int J Health Sci Res.* 2014 September; 4 (9): 147-153
105. Jasaszwili M, Billert M, Strowski MZ, Nowak KW, Skrzypski M. Adropin as A Fat-Burning Hormone with Multiple Functions-Review of a Decade of Research. *Molecules.* 2020;25(3): 549.
106. Huanhuan Zang, Fusong Jiang, Xingbo Cheng, Hong Xu and Xingna Hu; Serum adropin levels are decreased in Chinese type 2 diabetic patients and negatively correlated with body mass index. *Endocrine journal*, doi:10.1507/endocrj. EJ 18-0060
107. Topuz M, Çelik A, Aslantas D, Demir AK, Aydın S. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Investig Med.* 2013; 61(8):1161-4.
108. Jiankang Zheng, Mao Liu, Ling Chen, Feng Yin, Xiao Zhu, Junqi Gou. Association Between Serum Adropin Level and Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Diagn Ther* 2019; 9(1):1-7
109. Na Li, Guomin Xie, Biao Zhou, Aijuan Qu et al. Serum Adropin as a Potential Biomarker for Predicting The Development of Type 2 Diabetes Mellitus In Individuals With Metabolic Dysfunction- Associated Fatty Liver Disease. *Frontiers In Physiology*, July 202. Vol:12.
110. Mohamad Yosof Rezk, Rania Refaat Abdel Kader Atia; Adropin and irisin levels in a rat model of hypothyroidism; *Journal of Physiology and Pathophysiology.* Vol.11(1). pp 1-8, October 2020.
111. Rasim Mogulkoc, Dervis Dasdelen, Saltuk Bugra Baltaci, Abdulkirim Kasim Baltaci, Abdullah Sivrikaya; The effect of thyroid dysfunction and treatment on adropin, asprosin and preptin levels in rats. *Horm Mol Biol Clin Investing.* 2020 Dec 14; 42(1): 37-42
112. Gülhan Akbaba, Emine Koca, Neşe Çınar, Tuba Edgünlü, Kürşad Tosun; Comparison of serum Netrin-1, Nesfatin-1 and Adropin Levels in Subclinical and Overt Hypothyroidism. *Muğla Sıtkı Koçman University. Turk J Endocrinol Metab* 2018; 22 (Suppl): S55

