



**SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ VE SUBKLİNİK HİPERTİROİDİLİ
HASTALARDA ADİPOKİNLERİN VE ATEROSKLEROZ İLİŞKİLİ
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Sümeyye TAMER

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOKİMYA (ECZ) ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TEMMUZ 2019

Sümeyye TAMER tarafından hazırlanan 'SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ VE SUBKLİNİK HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA ADİPOKİNLERİN VE ATEROSKLEROZ İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ' adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/ OY ÇOKLUĞU Gazi Üniversitesi Biyokimya (Ecz) Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Aymelek GÖNENÇ

Gazi Üniv. Biyokimya(Ecz) Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Başkan : Prof. Dr. Fatma Meral TORUN

Gazi Üniv. Biyokimya(Ecz) Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Üye : Doç. Dr. Samiye ÇİFTÇİ

Hacettepe Üniv. Biyokimya(Ecz) Anabilim Dalı

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Tez Savunma Tarihi: 01/08/2019

Jüri üyeleri tarafından YÜKSEK LİSANS tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Sümeyye TAMER

01.08.2019

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ VE SUBKLİNİK HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA
ADİPOKİNLERİN VE ATEROSKLEROZ İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Sümeyye TAMER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Temmuz 2019

ÖZET

Tiroid fonksiyon bozukluklarının birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı ve kardiyovasküler hastalık ve mortalite artışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Subklinik tiroid hastalıkları klinik tiroid hastalıklarının ilk aşamasını oluşturması sebebiyle bu hastalıkların temelinde yatan mekanizmaları araştırmak önem arz etmektedir. Klinik araştırmalar, tiroid bozukluklarına eşlik eden bazı adipokin seviyelerinde değişiklik olduğunu ortaya koymaktadır. Chemerin ve vaspin yeni adipokinler olup tiroid hormonları ile ilişkisi net olarak bilinmemektedir. Subklinik tiroid hastalıklarında serum okside LDL, total antioksidan kapasite, IL-10 düzeylerinin ve ABI değerlerinin nasıl değiştiği tartışmalıdır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Ünitesine Ekim 2017-Ağustos 2018 tarihleri arasında başvuran, 38 subklinik hipertiroidi ve 31 subklinik hipotiroidi teşhisi konan ancak tedavisine başlanmamış hastalarda ve 44 sağlıklı kontrolde serum chemerin, vaspin, IL-10, okside LDL, TAK düzeyleri ve ABI ölçülmüştür. Subklinik hipotiroidili hastalarda serum chemerin düzeyleri sağlıklı kontrole ve subklinik hipertiroidili hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Subklinik hipertiroidili hastaların chemerin ve vaspin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Subklinik hipotiroidili ve subklinik hipertiroidili hastalarda serum vaspin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ateroskleroz ilişkili parametreler olan IL-10 düzeyleri subklinik hipertiroidili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük; TAK düzeyleri ise subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Okside LDL düzeyleri ve ABI bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Sonuç olarak subklinik hipertiroidide serum chemerin düzeylerinde azalma, subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidide serum vaspin düzeylerinde azalma olmuştur. Aterosklerotik parametreler bakımından antioksidan savunma subklinik hipotiroidide artış gösterirken, antiinflamatuvar olan IL-10 subklinik hipertiroidide düşmüştür. Yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ışığında yeni adipokinler olan chemerin ve vaspinin subklinik tiroid hastalıklarında birer biyobelirteç olarak aday olabileceklerini düşünmekteyiz.

Bilim Kodu : 1010.1
Anahtar Kelimeler : chemerin, vaspin, subklinik tiroid hastalıkları, ateroskleroz
Sayfa Adedi : 126
Danışman : Prof. Dr. Aymelek GÖNENÇ

EVALUATION OF ADIPOKINES AND ATHEROSCLEROSIS RELATED
PARAMETERS IN PATIENTS WITH SUBCLINIC HYPOTHYROIDISM AND
SUBCLINIC HYPERTHYROIDISM

(M.Sc. Thesis)

Sümeyye TAMER

GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

July 2019

ABSTRACT

Thyroid dysfunction is known to play a role in the pathogenesis of many diseases and is associated with increased cardiovascular disease and mortality. Since subclinical thyroid diseases constitute the first stage of clinical thyroid diseases, it is important to investigate the underlying mechanisms of these diseases. Clinical investigations have revealed changes in some adipokine levels associated with thyroid disorders. Chemerin and vaspin are new adipokines and their relationship with thyroid hormones is not clear. It is controversial how serum oxidized LDL, total antioxidant capacity, IL-10 levels and ABI values change in subclinical thyroid diseases. Serum chemerin, vaspin, IL-10, oxidized LDL, TAC levels and ABI were measured in patients who were admitted between October 2017 and August 2018 to the Endocrinology and Metabolism Unit of Gazi University Medical Faculty Hospital, who were diagnosed with 38 subclinical hyperthyroidism and 31 subclinical hypothyroidism but were not started treatment and 44 healthy controls. Serum chemerin levels were significantly higher in patients with subclinical hypothyroidism compared to healthy controls and patients with subclinical hyperthyroidism. Chemerin and vaspin levels of subclinical hyperthyroid patients were significantly lower than the control group. Serum vaspin levels were significantly lower in patients with subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism than in the control group. IL-10 levels, which are atherosclerosis-related parameters, were significantly lower in subclinical hyperthyroid patients compared to the control group; TAC levels were higher in patients with subclinical hypothyroidism than in the control group. There was no significant difference between the groups in terms of oxidized LDL levels and ABI. As a result, serum chemerin levels decreased in subclinical hyperthyroidism, serum vaspin levels decreased in subclinical hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism. In terms of atherosclerotic parameters, antioxidant defense increased in subclinical hypothyroidism, whereas IL-10, which is antiinflammatory, decreased in subclinical hyperthyroidism. In the light of more comprehensive studies, we think that the new adipokines chemerin and vaspin may be candidates for biomarkers in subclinical thyroid diseases.

Science Code : 1010.1

Key Words : chemerin, vaspin, subclinical thyroid diseases, atherosclerosis

Page Number : 126

Advisor : Prof. Dr. Aymelek GÖNENÇ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans dönemim boyunca üzerimde büyük emekleri olan, engin bilgi ve deneyimleriyle aydınlandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum ve daima kendime örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aymelek GÖNENÇ'e,

Tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Fatma Meral TORUN ve Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Doç. Dr. Samiye YABANOĞLU ÇİFTÇİ'ye

Hasta ve kontrol örneklerinin toplanması aşamasında görüşleri ile beni yönlendiren Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet Ayhan KARAKOÇ'a, Uzm. Dr. Emre Arslan'a ve Tiroid polikliğinde görev alan tüm asistan doktorlara,

Deneylerin yapılması süreci boyunca yaptığı katkılardan dolayı her aşamada ilgili ve özverili davranan Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araş. Gör. Tuba TAŞKAN'a,

Tez dönemimdeki tüm katkılarından dolayı Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araş. Gör. Dr. Taylan TURAN 'a,

Her zor anımda yanımda olan, anlayışla, sabırla, inançla ve sevgisiyle beni her daim destekleyen sevgili eşim Mert TAMER' e ,

Hayatım boyunca bana verdikleri destek için canım anneme, babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 02/2017-24 kodu ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xiv
RESİMLERİN LİSTESİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tiroid Bezinin Yapısı ve Hormonları	5
2.2. Tiroid Hormonlarının Metabolizma Üzerine Etkileri	6
2.3. Tiroid Hormonlarının Periferik Etkileri	8
2.4. Tiroid Fonksiyon Testleri	10
2.5. Tiroid Hastalıkları	11
2.5.1. Hipotiroidi	11
2.5.2. Hipertiroidi	11
2.6. Subklinik Hipotiroidi	12
2.6.1. Tanım ve etiyolojisi	12
2.6.2. Prevalansı ve epidemiyolojisi	13
2.7. Subklinik Hipertiroidi	14
2.7.1. Tanım ve etiyolojisi	14
2.7.2. Prevalansı ve epidemiyolojisi	14
2.8. Tiroid ve Adipokinler	14
2.8.1. Chemerin	15

2.8.2. Vaspin (Serpin A12).....	18
2.9. İnflamatuvar Yanıtta Sitokinler	19
2.9.1. IL-10	21
2.10. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres	21
2.11. Okside LDL.....	25
2.12. Total antioksidan kapasite (TAK)	27
2.13. Ayak Bileği Kol Basınç İndeksi.....	29
3. MATERYAL VE METOT	31
3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	31
3.2. Kullanılan Kimyasal Malzemeler	31
3.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Nitelikleri	31
3.4. Kan Örneklerinin Toplanması	32
3.5. Kullanılan Yöntemler.....	32
3.6. Deneysel Ölçümler	33
3.6.1. Serum chemerin düzeylerinin ölçümü.....	33
3.6.2. Serum vaspin düzeylerinin ölçümü	35
3.6.3. Serum IL-10 düzeylerinin ölçümü	37
3.6.4. Serum okside LDL düzeylerinin ölçümü.....	39
3.6.5. Serum total antioksidan kapasite (TAK) düzeylerinin ölçümü	41
3.6.6. Ayak bileği kol basınç indeksi ölçümü.....	44
3.6.7. Diğer ölçümler	44
3.7. İstatistiksel Analiz	45
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	81
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	97
KAYNAKLAR.....	101
EKLER.....	117

EK-1. Aydınlatılmış gönüllü olur formu	118
EK-2. Anket formu	122
EK-3. Etik kurul raporu	124
ÖZGEÇMİŞ.....	126

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Serum TSH üst sınırları	10
Çizelge 2.2. Serbest radikal türleri.....	23
Çizelge 2.3. Endojen ve ekzojen kaynaklı antioksidanlar	28
Çizelge 3.1. Chemerin standart çözeltilerinin absorbands değerleri	34
Çizelge 3.2. Serum chemerin için gün içi tekrarlanabilirliği	35
Çizelge 3.3. Serum chemerin için günler arası tekrarlanabilirlik	35
Çizelge 3.4. Vaspın standart çözeltilerinin absorbands değerleri	36
Çizelge 3.5. Serum vaspın için gün içi tekrarlanabilirlik	37
Çizelge 3.6. Serum vaspın için günler arası tekrarlanabilirlik.....	37
Çizelge 3.7. IL-10 standart çözeltilerinin absorbands değerleri	38
Çizelge 3.8. IL-10 değerleri gün içi tekrarlanabilirlik	39
Çizelge 3.9. IL-10 değerleri günler arası tekrarlanabilirlik.....	39
Çizelge 3.10. Okside LDL standartlar çözeltilerinin absorbands değerleri.....	40
Çizelge 3.11. Serum okside LDL için gün içi tekrarlanabilirlik.....	41
Çizelge 3.12. Serum okside LDL için günler arası tekrarlanabilirlik	41
Çizelge 3.13. TAK standart çözeltilerinin inhibisyon değerleri	42
Çizelge 3.14. TAK değerleri gün içi tekrarlanabilirlik	43
Çizelge 3.15. TAK değerleri günler arası tekrarlanabilirlik	44
Çizelge 4.1. Çalışma grubunun karakteristik özellikleri.....	48
Çizelge 4.2. Subklinik hipertiroidi ve kontrol grubunda biyokimyasal parametreler	54
Çizelge 4.3. Subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunda biyokimyasal parametreler	54
Çizelge 4.4. Subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi grubunda biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	54
Çizelge 4.5. Subklinik hipertiroidi ve kontrol grubunda antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması.....	55

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.6. Subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunda antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması.....	56
Çizelge 4.7. Subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi grubunda antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması.....	56
Çizelge 4.8. Subklinik hipertiroidi grubunda cinsiyete göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması	57
Çizelge 4.9. Subklinik Hipotiroidi grubunda cinsiyete göre ölçülen parametre düzeylerinin karşılaştırılması	57
Çizelge 4.10. Kontrol grubunda cinsiyete göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	57
Çizelge 4.11. Subklinik hipertiroidi grubunda BKİ aralıklarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması	58
Çizelge 4.12. Subklinik hipotiroidi grubunda BKİ aralıklarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	59
Çizelge 4.13. Kontrol grubunda BKİ aralıklarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması	59
Çizelge 4.14. Subklinik hipertiroidi grubunda yaş aralıklarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	60
Çizelge 4.15. Subklinik hipotiroidi grubunda yaş aralıklarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması	61
Çizelge 4.16. Kontrol grubunda yaş aralıklarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması	61
Çizelge 4.17. Subklinik hipertiroidi grubunda bireylerin ilaç kullanma durumlarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması	62
Çizelge 4.18. Subklinik hipotiroidi grubunda bireylerin ilaç kullanma durumlarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	62
Çizelge 4.19. Kontrol grubunda bireylerin ilaç kullanma durumlarına göre ölçülen parametrelerin değerlendirilmesi	63
Çizelge 4.20. Subklinik Hipertiroidi grubunda ailede kronik hastalık varlığı durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	63
Çizelge 4.21. Subklinik hipotiroidi grubunda ailede kronik hastalık varlığı durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	64
Çizelge 4.22. Kontrol grubunda ailede kronik hastalık varlığı durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	64

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.23. Subklinik hipertiroidi grubunda ailede var olan kronik hastalık çeşidine göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması	65
Çizelge 4.24. Kontrol grubunda ailede var olan kronik hastalık çeşidine göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması	66
Çizelge 4.25. Subklinik hipotiroidi grubunda ailede var olan kronik hastalık çeşidine göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması	67
Çizelge 4.26. Subklinik hipertiroidi grubunda kadınların menapoz durumlarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	68
Çizelge 4.27. Subklinik hipotiroidi grubunda kadınların menapoz durumlarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması	69
Çizelge 4.28. Kontrol grubunda kadınların menapoz durumlarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması	69
Çizelge 4.29. Subklinik hipertiroidi grubunda sigara kullanma durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması	70
Çizelge 4.30. Subklinik hipotiroidi grubunda sigara kullanma durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması	70
Çizelge 4.31. Kontrol grubunda sigara kullanma durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	71
Çizelge 4.32. Subklinik hipertiroidi grubunda alkol kullanma durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.....	72
Çizelge 4.33. Subklinik hipotiroidi grubunda alkol kullanma durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması	72
Çizelge 4.34. Kontrol grubunda alkol kullanma durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması	73
Çizelge 4.35. Subklinik hipertiroidili hastalarda serum chemerin ,vaspin, IL-10,Okside LDL ve ABI ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar	75
Çizelge 4.36. Subklinik hipertiroidili hastalarda ölçülen parametreler ile antropometrik ölçümler ile arasındaki korelasyonlar	76
Çizelge 4.37. Subklinik hipotiroidi grubunda ölçülen parametreler ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar.....	77
Çizelge 4.38. Subklinik hipotiroidi hastalarda ölçülen parametreler ile antropometrik ölçümler ile arasındaki korelasyonlar.....	78

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.39. Kontrol grubunda ölçülen parametreler ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar	79
Çizelge 4.40. Kontrol grubunda ölçülen parametreler ile antropometrik ölçümler arasındaki korelasyonlar	80

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Serum TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı	12
Şekil 3.1. Serum chemerin kalibrasyon grafiği.....	34
Şekil 3.2. Serum vaspın kalibrasyon grafiği	37
Şekil 3.3. Serum IL-10 kalibrasyon grafiği	38
Şekil 3.4. Serum Okside LDL kalibrasyon grafiği.....	40
Şekil 3.5. TAK kalibrasyon grafiği	43
Şekil 4.1. Çalışma gruplarında serum chemerin düzeylerinin karşılaştırılması .	49
Şekil 4. 2. Çalışma gruplarında serum vaspın düzeylerinin karşılaştırılması	50
Şekil 4.3. Çalışma gruplarında serum IL-10 düzeylerinin karşılaştırılması	51
Şekil 4.4. Çalışma gruplarında serum Okside LDL düzeylerinin karşılaştırılması	52
Şekil 4.5. Çalışma gruplarında serum TAK düzeylerinin karşılaştırılması.....	52
Şekil 4.6. Çalışma gruplarında bireylerin ayak bileği kol basınç indekslerinin karşılaştırılması	53

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. Tiroid Bezi	5
Resim 2.2. Chemerin etki mekanizması	17
Resim 2.3. Okside LDL oluşumu	26
Resim 2.4. ABI ölçümü ve yorumlanması.....	30

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

dk	Dakika
sn	Saniye
M	Molarite
mM	Milimolar
μM	mikromolar
kDa	Kilodalton
mL	Mililitre

Kısaltmalar

ABI	Ayak Bileği Kol Basınç İndeksi
Anti Tg	Tiroglobuline karşı gelişen antikor
Anti TPO	Tiroid peroksidaz antikor
BKİ	Beden kitle indeksi
BKO	Bel kalça oranı
HDL-K	High Density Lipoprotein Kolesterol
IL-10	İnterlökin 10
LDL-K	Low Density Lipoprotein Kolesterol
NHANNES	ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması
OLETF	Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty kobayı
sT₃	Serbest T ₃
sT₄	Serbest T ₄
T₃	Tri-iyodotironin
T₄	Tetra-iyodotironin
TAK	Total antioksidan kapasite
TK	Total Kolesterol
TG	Trigliserit
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör-α
TSH	Tiroid Sitümule Edici Hormon

1. GİRİŞ

Dünyada yaklaşık 200 milyon insanda tiroid hastalığı bulunduğu ve bu hastalığın ülkemizde her 10 kişiden 3'ünü etkilediği bilinmektedir [1]. Tiroid hormon bozukluğu birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı geçmişten bugüne kadar yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Tiroid işlev bozukluklarının yaygınlığı % 0,1- %13,2 arasında değişmektedir [2-4].

Subklinik tiroid hastalığı, normal serbest tiroksine sahip anormal tiroid stimüle edici hormon (TSH) ile karakterize subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi olarak sınıflandırılmaktadır [2]. Prevalansı %1,3 ile %17,5 arasında değişen subklinik hipotiroidi en sık rastlanan tiroid fonksiyon bozukluğu olup yaş, cinsiyet ve iyot alımıyla değişkenlik gösterebilmektedir [6-8]. Subklinik hipotiroidili hastaların yılda yaklaşık % 3-18'i klinik hipotiroidiye doğru ilerlemektedir [5]. Subklinik hipertiroidi kadınlarda erkeklerden daha sık görülen ve yaşın ilerlemesiyle hastalığın görülme sıklığının arttığı tiroid hastalığıdır. Subklinik hipertiroidinin prevalansı %2-16 arasındadır ve subklinik hipertiroidinin klinik hipertiroidiye ilerleme riski yıllık olarak yaklaşık %5 civarındadır [9].

Adipoz dokunun fiziksel koruma, ısı dengesi, enerji ve yağda eriyen vitaminleri depolama ve nöroendokrin işlevlerin düzenlenmesi gibi günümüze kadar birçok görevi tanımlanmıştır. Adipoz dokunun, adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerinden sentezlenen adipokin adı verilen proteinler sayesinde endokrin, otokrin ve parakrin görevleri tanımlanmıştır [10,11]. Adipokinlerin metabolik ve immünolojik birçok işlevi bulunmaktadır [14,15]. Yeni keşfedilenlerden chemerin, vaspin bu grubun üyeleri arasında bulunmaktadır [16]. TSH TSHR proteini aracılığıyla adipoz doku ve preadipositlerden adipokin salgılanmasını uyarmaktadır. Tiroid hormonları ve adipokinler arasında bileşik etkileşim mevcuttur [17]. Klinik araştırmalar, tiroid bozukluklarına eşlik eden bazı adipokin seviyelerinde değişiklik olduğunu ortaya koymaktadır [17-19].

Chemerin 16 kDa' luk bir protein olup G proteinine bağlı reseptör için endojen bir ligand olarak görev yapan ve GPR1 geni tarafından kodlanan bir adipositokindir. Chemerinin, insülin direncini indükleyici özelliğe sahip olduğu, vücut kitle indeksi,

inflamasyon ve metabolik sendrom ile anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir [20-23]. Chemerin aprotinflatuvar etki yapar ve inflamatuvar sitokinlerin hücresel ekspresyonu ile ilişkilidir [24]. Literatürde deneysel olarak tiroit fonksiyon bozukluğu indüklenmiş sıçanlarda yapılan bir çalışmada, tiroit fonksiyon bozukluğunun chemerin ekspresyonunu etkileyebileceği bildirilmektedir [17].

Vaspin, glikoz ve lipit metabolizmasında düzenleyici rol oynayan ve serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olan insülin duyarlılaştırıcı etkileri ve glukoz toleransı üzerindeki modülatör rolü ile bilinmektedir [25]. Hida ve diğerleri tarafından 2005 yılında tanımlanan, 50 kDa luk bu adipokinin artmış düzeylerinin diyabet, metabolik sendrom, obezite, koroner arter hastalığı ve bozulmuş insülin duyarlılığı ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir [25-27]. Gonzalez ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada, hipertiroidi, hipotiroidi ve ötiroidili sıçanlarda vaspin mRNA, glukoz ve insülin düzeyleri incelenmiştir. Glukoz ve insülin düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen vaspin mRNA düzeylerinin ötiroidili sıçanlara kıyasla hipertiroidili sıçanlarda önemli derecede azaldığı, hipotiroidili sıçanlarda ise önemli derecede arttığı gösterilmiştir. Bu durum, tiroit fonksiyon bozukluğunun vaspin ekspresyonunu etkileyebileceği şeklinde açıklanmaktadır [28].

Tiroit hormonlarının fonksiyon bozukluğuna metabolik değişiklikler eşlik etmektedir. Tiroit hormon yüksekliği, birçok çalışmada kardiyovasküler hastalık ve mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur [13]. Rodondi ve arkadaşlarının 2010'da yayınlanan metaanalizinde yüksek serum TSH düzeylerinde (>10), ötiroid bireylere göre kardiyovasküler olayların anlamlı arttığı gösterilmiştir. Riskin yaş, cinsiyet ve önceki kardiyovasküler hastalık öyküsüne göre değişmediği de bildirilmiştir [12]. Subklinik hipotiroidinin kardiyovasküler sisteme zararlı etkisine atreoskleroz ve koroner kalp hastalığı eşlik edebilmektedir. Aterosklerozun başlangıç lökosit alımından atreosklerotik plakların yırtılmasına kadar olan tüm süreçte çok sayıda dolaşan inflamatuvar belirteç hastalığın ilerlemesinde etkili olabileceği için ateroskleroz ve kardiyovasküler olayları öngörmede potansiyel araçlar olarak görülebileceği belirtilmiştir [9-11]. Sitokinler proinflamatuvar mediatörlerdir, sistemik inflamatuvar yanıtı düzenlerler, otoimmün tiroit hastalıklarında önemli bir rol oynarlar ve hem normal hem de neoplastik tiroit hücrelerinin gelişimini ve büyümesini düzenlerler [29]. IL-10 sitokin yapımını ve T hücre çoğalmasını engellemesi ile tanınmaktadır.

IL-10'un aterosklerotik lezyon oluşumunda lokal inflamatuvar sürece etki ederek plak oluşumu ve tromboz üzerinde etki gösterdiği bildirilmektedir [30].

Aterosklerotik işlemlerin neden olduğu alt ekstremitede arteriyel kan damarlarının daralması ile karakterize edilen periferik arter hastalığı tanısında doppler cihazı kullanılarak ölçülen ayak bileği kol basıncı indeksi en çok kullanılan yöntemdir. Tiroid disfonksiyonunun aterosklerotik süreçler ile ilişkisi çeşitli klinik çalışmalarda açıklanmıştır [31-33]. Periferik arter hastalığı kardiyovasküler mortalite riskini artırmaktadır [34]. Tiroid disfonksiyonuyla ABI lm ile belirlenen periferik arter hastalığı arasındaki ilişkiyi açıklamak için literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır [35].

Tiroid disfonksiyonu ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasında ilişkiyi araştıran klinik çalışmalarda, tiroid hormonlarının lipit ve lipoprotein metabolizmasında önemli rol oynadığı, tiroid hormonunun az salgılandığı durumlarda genellikle LDL-K artış oluştuğu ve dislipidemiye eşlik ettiği gösterilmiştir. Ayrıca tiroid hormonlarının fonksiyon bozukluğunun ateroskleroz riskinin artmasında etkili olan okside LDL düzeylerinde artışa sebep olabileceği rapor edilmiştir [36,37]. Okside LDL vazokonstriktör, mitojenik ve pro-inflamatuvar özellik göstermektedir [38]. Okside LDL, aterosklerozun patogenezinde rol oynar. Bu nedenle, artan okside LDL için olası risk faktörlerini araştırmak önemlidir. Yapılan alışmalar ötiroid bireylere kıyasla, klinik hipertiroidi hastalarında LDL kolesterol seviyelerinin düşük olduğunu göstermektedir. LDL-K'nın okside LDL'ye oksidasyonu klinik hipertiroidi ve hipotiroidizmde artmışken, subklinik tiroid disfonksiyonunun genel olarak okside LDL düzeylerine etkisi pek bilinmemektedir [32]. Okside LDL düzeyinin obezite, dislipidemi ve metabolik sendrom gibi proaterojenik risk faktörlerinin çoğuyla önemli derecede korelasyona sahip olduğu belirtilmiştir [39]. Son yıllardaki çalışmalar, okside LDL'nin endotel hücrelerinde ve makrofajlarda endoplazmik retikulum stresini tetikleyebileceğini [40] ve bu durumun da bazı adipokinlerin salgılanmasına etkisi olabileceğini öne sürmektedir [41]. Tiroid disfonksiyonu olan hastalarda düşük seviyeli kronik inflamasyonun azaltılmasının, kronik inflamasyon, ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylar arasındaki bilinen bağlantı nedeniyle klinik açıdan önemli olabileceği düşünülmektedir [42].

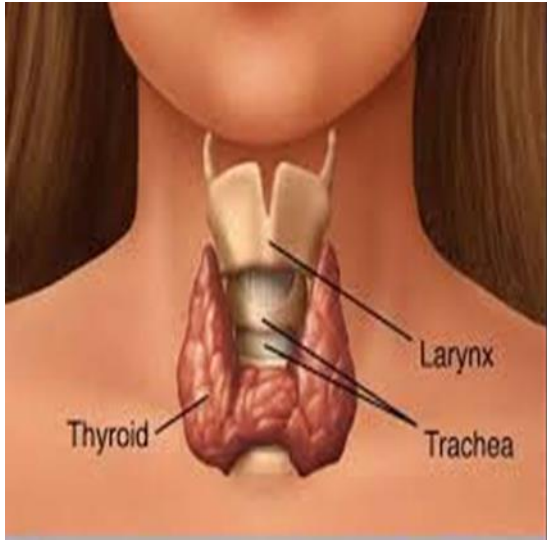
Tiroid hormonları mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivitesinde değişiklik yaparak mitokondriyal solunum hızını artırmaktadırlar. Artmış mitokondriyal elektron transportu süperoksit oluşumunu artırıp ROT oluşumuna kaynak teşkil etmektedir [43]. Tiroid fonksiyon bozukluğuna eşlik eden metabolik değişiklikler organizmanın antioksidan savunmasında değişiklere sebep olabilmektedir. Total antioksidan kapasite (TAK) organizmayı oksidatif strese bağlı oluşan hasardan korumada önemli bir rol oynamaktadır ve redoks durumunu değerlendirmek için kullanılabilecek önemli bir parametredir [41,44]. Subklinik hipotiroidinin redoks durumunu değiştirdiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Cebeci ve diğerleri subklinik hipotiroidide antioksidan savunmada azalma olduğunu bulmuşlardır [45]. Marcocci ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada uzun süredir hipertiroidi olanlarda vücut antioksidan savunma sistemi kapasitesi azalmasına bağlı olarak serum antioksidan aktivitesinde düşme gözlemlenmiştir [46].

Adipoz dokunun adipokinler aracılığıyla tiroid hormonları ile birlikte metabolizmanın düzenlenmesinde rol oynadıkları bilinmektedir [47,48]. Çalışmamızda tiroid fonksiyon bozuklukları olan subklinik hipertiroidizm ve subklinik hipotiroidizm olgularında yeni adipokinlerden olan chemerin, vaspin düzeyleri ile ateroskleroz ile ilişkili IL-10, okside LDL, TAK düzeylerinin ve ABI ölçümünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezinin Yapısı ve Hormonları

Tiroid, larinks ve trakeanın ön ve yan bölümlerine fibröz dokuyla tutunmuş iki lob ve bunları bağlayan istmustan oluşur [Resim 2.1]. İstmus, trakeanın önünde ve krikoid kıkırdağın hemen altında uzanır. Normal bir erişkinde tiroid bezinin ağırlığı 15-20 gram arasında değişir [49]. Tiroid bezi, derin servikal fasyanın ön ve arka yaprakları arasında gevşek bir bağ dokusu tarafından sarılır. Tiroid larinkse asılıdır ve trakeaya tutunur. Yutkunma sırasında; larinkse birlikte yukarı hareket eder. Tiroidin gerçek kapsülü; tiroide yapışık ve doku içinde de yalancı lobüller oluşturan septaları olan, ince fibröz bir tabakadır [50]. Tiroid bezi, foliküler hücreler ve parafoliküler hücreler olmak üzere iki farklı endokrin hücre topluluğundan oluşmaktadır. Foliküler hücreler metabolizmayı kontrol eden tri-iyodotironin (T_3) ve tetra-iyodotironin (T_4) hormonlarını salgılayarak, parafoliküler hücreler hipokalsemik ve hipofosfatemik hormon olan kalsitonin üretirler [51].



Resim 2.1. Tiroid Bezi [49]

Tiroid bezi, tiroid hormonları olan T_3 ve T_4 sentezi ve salınımından sorumludur. Tiroid bezinin asıl ürünü T_4 hormonudur ve T_3 için bir prohormon olarak düşünülebilir. T_4 'ün etkili olabilmesi için T_3 'e dönüşmesi gerekir. Günlük oluşan T_3 'ün yaklaşık olarak %80'i T_4 'ün iyodizasyonu sonucu oluşmaktadır [52]. Tiroid hormonlarının en önemli düzenleyicisi hipofiz bezinden salınan tiroid stimule edici

hormon (TSH) dur. Tiroid hormonları büyüme, gelişme ve metabolizma gibi birçok hücrel ve fizyolojik aktivitenin düzenlenmesinde rol alırlar. Tiroid hormonları özellikle fetal dönemde ve erken çocuklukta olmak üzere erişkin yaşa gelene kadar mental ve fiziksel gelişim üzerinde önemli etkileri vardır. Erişkinlerde tiroid hormonlarının esas etkileri oksijen kullanımı, protein, karbonhidrat, lipit ve vitamin metabolizmaları üzerinedir [53].

2.2. Tiroid Hormonlarının Metabolizma Üzerine Etkileri

Tiroid hormonlarının en önemli işlevleri büyüme, gelişme ve metabolizma üzerinedir. Tiroid hormonları beyin, dalak, retina, uterus, ön hipofiz, akciğer, lenf nodülleri ve testisler gibi birkaç organın dışında hemen bütün dokuların metabolizma hızını ve oksijen tüketimini artırır, bazal metabolizma hızını düzenler [54]. Tiroid hormonları, hücrelerin DNA yakınında bulunan reseptörüne bağlanması sonucunda bu reseptörler aktive olur ve çok sayıda değişik tipte haberci RNA (mRNA) oluşur. Ribozomlarda RNA translasyonu sonucu yeni protein, enzim ve transport proteinler sentezlendiğinden tiroid hormonları, vücut gelişimi ve büyümesinden sorumlu temel hormonlardandır [55].

Tiroid hormonları, protein yapımı, aktivasyonu ve yıkımında aktif rol oynarlar. Tiroid hormonunun fazla salgılandığı durumlarda yıkım yapımdan fazla olacağından negatif azot dengesi oluşmakta ve kas kitlesinde kayıplar meydana gelmektedir. Albuminlerin yapım ve yıkımı tiroid hormonları tarafından artırılmaktadır [56].

Tiroid hormonu birçok enzimin miktarını artırdığından ve vitaminler bazı enzim ve koenzimlerin gerekli parçaları olduklarından, tiroid hormonu vitamin gereksinimini de artırmaktadır. Bu yüzden tiroid hormonu aşırı salgılandığında, aynı zamanda fazla miktarda vitamin alınmazsa göreceli bir vitamin yetersizliği oluşabilmektedir [57].

Tiroid hormonları, lipitlerin yapımını, mobilizasyonunu ve yıkımını uyarmaktadır. Tiroid hormonunun çok salgılandığı durumlarda vücuttaki lipit depoları azalmakta ve serum lipitlerinde anlamlı düşüşler görülmektedir. Özellikle plazma fosfolipitleri ve LDL-K azalmaktadır. Kolesterol üretimi artmasına karşın kullanımı ve safra ile atımı

da arttığından kolesterolün serum düzeyinde düşüş meydana gelmektedir. Tiroid hormonları, yağ dokularında katekolamine bağlı lipolizi artırmaktadır. Tiroid hormonlarının neden olduğu lipoliz sonucu kandaki serbest yağ asitlerinde artış meydana gelmektedir [56].

T₃, karaciğerde fosforilaz kinaz ve lizozomal alfa oksidaz aktivitesini artırarak, karaciğerde glikojen depolarının mobilizasyonuna neden olmaktadır. Diğer yandan glukozun absorpsiyonunu, kullanılmasını ve yapımını artırmaktadır. Bilindiği gibi tiroid hormonlarının çok salınımı diyabeti tetiklemekte ve diyabetlilerde insülin gereksinimi artabilmektedir [52].

Tiroid hormonları mitokondrilerin sayısını ve aktivitesini artırmaktadır. Tiroid hormonları süperoksit dismutaz enzim düzeyini düşürerek serbest radikal üretiminde artışa neden olmaktadır [58].

Tiroid hormonları büyüme hormonunun sentezinden sorumlu genleri aktive ederek, hedef hücrelerde büyüme hormonunun reseptör sayısını artırarak ve protein sentezini artırarak büyüme ve gelişme mekanizmasında rol almaktadırlar. Tiroid hormonunun önemli bir etkisi de, fetal hayatta ve doğumdan sonraki ilk birkaç yılda beynin büyümesini ve gelişmesini sağlamaktır. Eğer fetus yeterli miktarda tiroid hormonu salgılamazsa, hem doğumdan önce hem de sonra beynin büyümesi ve gelişmesi büyük oranda geri kalmakta ve beyin normalden küçük olmaktadır. Eğer doğumdan sonraki günler veya haftalar içinde tiroid tedavisi yapılmazsa tiroid bezi olmayan çocuk, hayatı boyunca zihinsel olarak yetersiz kalmaktadır. İnsanda tiroid hormonunun büyümeye etkisi esas olarak büyüme dönemindeki çocuklarda belirgindir. Hipotiroidili bireylerde büyüme hızı normal bireylere göre büyük oranda geri kalmaktadır. Hipertiroidililerse ise çocuğun daha erken yaşlarda oldukça uzun boylu olmaya yol açan aşırı iskelet büyümesi gözlenmektedir. Ancak kemikler daha hızlı olgunlaştığı ve epifizler erken yaşta kapandığından, büyüme süresi ve erişkinin sonunda ulaşacağı boy aslında kısalmaktadır [57].

Tiroid hormonları, kalsiyumun emilimini azaltmakta, bunun yanında idrar ve feçesle atılımını hızlandırmaktadır. Kemiklerde bir yandan osteoblastik aktiviteyi artırırken, diğer yandan kemik rezorpsiyonunda artışa neden olmaktadır. Osteoblastik aktivite

hızı rezorbsiyon hızını geçemediğinden uzun süre tiroid hormon fazlalığı ile seyreden durumlarda; kemikte demineralizasyon gelişmektedir [51].

2.3. Tiroid Hormonlarının Periferik Etkileri

Tiroid hormonlarının hücresel düzeyde etkisi incelendiği zaman tüm vücut hücrelerini etkileyerek, hücrelerde yapısal proteinlerin, enzim proteinlerinin ve taşıyıcı proteinlerin artmasını sağladığı görülmektedir. Hormonların etkisiyle vücudun her hücresinde işlevsel aktivite artmakta ve metabolizma hızlanmaktadır.

Tiroid hormonlarının sempatik sinir sistemi etkilerine bakıldığında Beta (β) adrenerjik reseptör sayısını arttırdığı ve katekolaminlerin postreseptör etkilerini şiddetlendirdiği görülmüştür [58].

Solunum sistemi üzerine tiroid hormonlarının etkilerine bakıldığında metabolizma hızının artması ile oksijen kullanımı ve karbondioksit oluşumu artmaktadır. Bu etkiler solunumun derinliğini ve hızını arttıran bütün mekanizmaları uyarmaktadır [57].

Gastrointestinal sistemin motilitesinin artması sonucunda hipertiroide diyare, hipotiroide motilite azalması sonucunda konstipasyon oluşmaktadır [58].

Merkezi sinir sistemi üzerine etkilerinde genel olarak tiroid hormonları beyin gelişim hızını arttırmaktadır. Ancak sıklıkla da beyin işlevlerinin ayrışmasına neden olurlar, diğer taraftan tiroid hormon eksikliği beyin gelişim hızını azaltır. Hipertiroidili kişilerde aşırı sinirlilik, kaygı, endişe ve paranoya gibi birçok psikonörotik eğilim gelişebilmektedir. Tiroid hormonunun kas ve merkezi sinir sistemi üzerindeki aşırı yorucu etkisi nedeniyle hipertiroidili kişiler sıklıkla sürekli bir yorgunluk hissederler. Ancak tiroid hormonlarının sinapslardaki uyarıcı etkileri nedeniyle uyumakta güçlük çekerler. Diğer taraftan aşırı derecedeki uyku basması hissi bazen günde 12-14 saat kadar süren uykuyla birlikte hipotiroidizmin bir özelliğidir [57].

Adipoz dokuda karaciğer, beyin, kaslar, pankreatik β hücrelerindeki gibi diğer dokularda metabolik ve inflamatuvar etkileri olan birçok adipokin üretilir ve salgılanır. TSH direkt olarak adipokinlerin sentez ve salgılanmalarını sağlar. Gözlemsel

çalışmalarda pek çok hipofizer hormonunun reseptörlerinin varlığı yağ dokuda gösterilmiştir. TSH ve adipozite arasında pozitif ilişki mevcuttur [59].

Çeşitli klinik çalışmalarda, kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile tiroid disfonksiyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Tiroid hormonları lipit ve lipoprotein metabolizmasında önemli rol oynar. Tiroid hormonunun az salgılandığı durumlarda genellikle LDL-K düzeylerinde artış oluşmakta ve dislipidemiye eşlik etmektedir. Tiroid hormonunun az salgılandığı durumlarda ateroskleroz riskinin artmasında etkili olan LDL-K oksidasyonunda da artışa neden olmaktadır. Tiroid hormonunun çok salgılandığı durumlarda ise okside LDL-K düzeylerinin arttığı rapor edilmiştir [36,37].

Tiroid hormonu, doğrudan veya dolaylı olarak kalbi etkilemektedir. Hem sistolik hem diyastolik fonksiyonlar tiroid hormonu ile çok sıkı ilişkilidir. Kalbin kasılmasını, hızını, diyastolik fonksiyonunu ve sistemik damar direncini etkileyen tiroid hormonu kardiyovasküler dengede temel rol oynar. Tiroid hormonunun çok salgılandığı durumlarda azalmış sistemik damar direnci, artmış kalp hızı, artmış kardiyak yük ve artmış kalp debisini içeren kardiyovasküler değişiklikler görülebilmektedir. Tiroid hormonun az salgılandığı durumlarda ise tiroid hormon eksikliğinin süresi ve derecesine bağlı olarak kardiyak yapı ve fonksiyonunda önemli değişiklikler bildirilmiştir. Bu hastalarda hafif diyastolik hipertansiyon, artmış sistemik damar direnci, azalmış kalp hızı, azalmış kontraktilete ve azalmış kalp debisi, dar nabız basıncı ve bradikardi görülebilmektedir [60].

Tiroid hormonunun fazla salgılandığı durumlarda glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) ve lipit peroksidaz düzeyinin yükseldiği kanıtlanmıştır. Birçok çalışmada tiroid hormon fazlalığının oksidatif stresle doğrudan ilişkili olduğu ve bu durumun bütün hücrelerde lipit peroksidasyonunu artırdığı gösterilirken bu hastalarda; askorbik asit, indirgenmiş glutatyon (GSH), fruktozamin ve albümin değerlerinde düşüş gözlemlenmiştir. [61].

2.4. Tiroid Fonksiyon Testleri

Tiroid fonksiyon testleri laboratuvar incelemeleri içinde sağlık kuruluşlarında en sık başvurulan ve tercih edilen tetkiklerdendir. Bu duruma tiroid hastalıklarında ortaya çıkan halsizlik, çarpıntı, uykusuzluk gibi klinik bulguların genel semptomlar olması ve bu nedenle genel semptomlarla gelen hastalarda klinik şüphe veya tiroid hastalığının dışlanması amacı ile bu testlere sık başvurulmaktadır [62].

Klinikte tiroid hastalıklarının tanısında kullanılan tarama testi TSH'dır. Hipofizer veya hipotalamik hastalıklar, kritik hastalıklar, açlık, glukokortikoid ve dopamin tedavisi ile gebeliğın ilk trimesteri gibi durumlar TSH değerinde sapmalara neden olabilmektedir. TSH düzeyinin düşük saptandığı durumlarda ilk inceleme olarak serbest T₄ (sT₄) düzeyi bakılmalıdır. sT₄ normal ise T₃ tirotoksikozunu dışlamak amacı ile T₃ düzeyine bakılmalıdır [63,64].

Kanda laboratuvar testlerinde en sık kullanılanları; TSH (0,35-4,5 mU/mL) [53], sT₄ (normal değerler 0,932-1,710 ng/dL) ve sT₃ (normal değerler 2,4-6,03 pmol/L) şeklinde dir [65].

Kan bulguları yanında ultrasonografi, tomografi veya manyetik rezonans, immünolojik testler ve iğne aspirasyon biyopsisi de tanı kriteri olarak kullanılabilir. [65].

Yaş gruplarına göre TSH'nin üst sınırları bilinmelidir. NHANES-III verilerine göre TSH üst sınırları şekil 2.1'deki gibidir [66].

Çizelge 2.1. Serum TSH üst sınırları [66]

20-29 yaş arası	3.5 mU/mL
50-70 yaş arası	4.5 mU/mL
80 yaş üzeri	7.5 mU/mL
Gebelik planlayanlarda	2,5 mU/mL

2.5. Tiroid Hastalıkları

2.5.1. Hipotiroidi

Tiroid hormonlarının yetersiz salgılanması sonucunda gelişen klinik tabloya *hipotiroidi* adı verilir. Hipotiroidi tiroid bezi kaynaklı ise buna *primer hipotiroidi* denir. İyot eksikliği, otoimmün tiroid hastalığı, atrofik tiroidit, tiroidektomi, ilaçlar, boyun bölgesine radyoterapi uygulanması, radyoaktif iyot tedavisi, tiroid bezi gelişiminde veya tiroid hormon sentezinde konjenital bozukluklar nedeniyle gelişebilir [67].

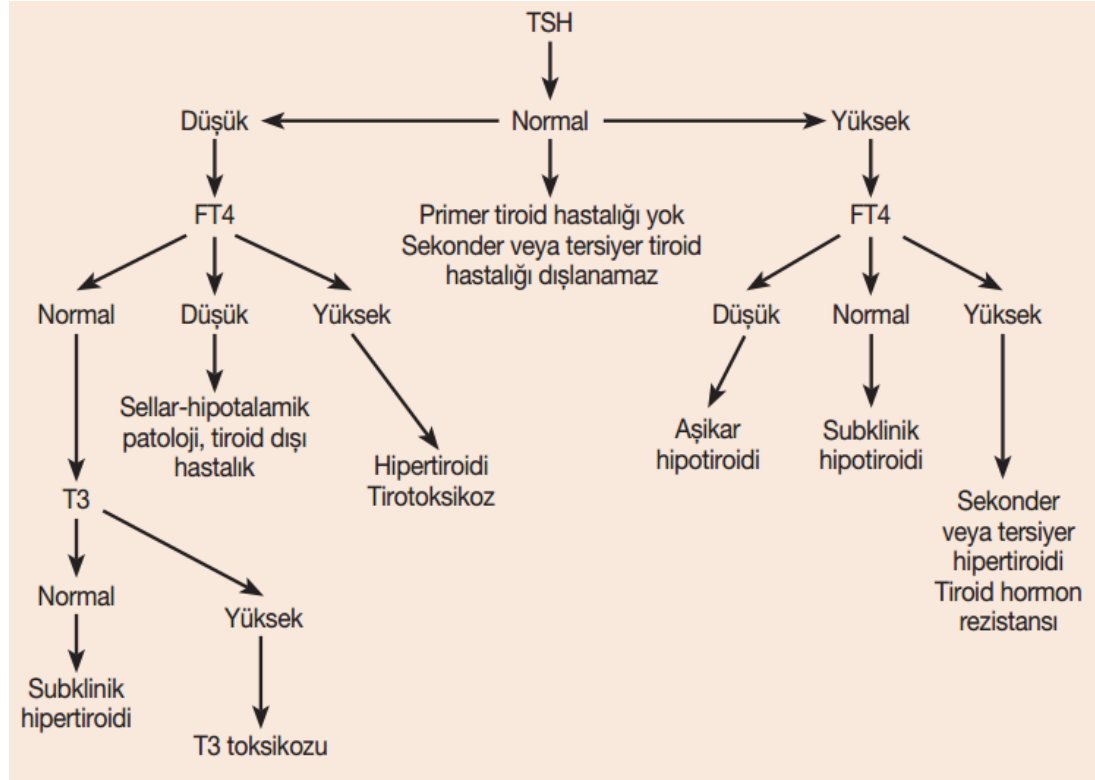
Hipotiroidi TSH salgısının yetersizliği sonucu gelişmiş ise *sekonder hipotiroidi* olarak adlandırılır. Hipofiz tümörleri, hipofiz cerrahisi, radyoterapi, infiltratif hastalıklar, Sheehan sendromu en sık sekonder hipotiroidi nedenleridir. Hipotalamusta sentez edilen ve salınan Tirotropin salgılatıcı hormonunun (TRH) yetersizliği sonucu *tersiyer hipotiroidi* gelişir ve nadir görülür. İyot eksikliği ve otoimmün tiroid hastalığı (Hashimoto tiroiditi) en sık hipotiroidi nedenleridir [66].

Bazen hastalarda serbest tiroid hormon düzeyleri normal sınırlarda iken TSH yüksek izlenebilir. Bu duruma *subklinik hipotiroidi* denir [67].

2.5.2. Hipertiroidi

Çeşitli nedenlerle kanda tiroid hormonunun artmasına *tirotoksikoz*; tiroid bezinin normalden çok çalışarak aşırı miktarda tiroid hormonu üretmesine ise *hipertiroidi* denilir. *Primer hipertiroidi* Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr, toksik adenom ve fonksiyonel tiroid karsinom metastazlarına bağlı gelişebilir. *Sekonder hipertiroidi* daha nadir görülmektedir. TSH salgılayan hipofiz adenomu, tiroid hormonuna direnç sendromu, gestasyonel tirotoksikoz sekonder hipertiroidi nedenleridir. Tiroid hormon sentezinin artmadığı ancak hücre harabiyetine bağlı olarak dolaşımdaki hormon düzeylerinin arttığı tirotoksikoz nedenleri arasında ise subakut tiroidit, sessiz tiroidit ve bazı ilaçların kullanımına bağlı gelişen tirotoksikozlar sayılabilir. Bazen hastalarda TSH düşüklüğü ile birlikte normal serbest hormon düzeyleri bulunabilir. Bu tabloya da *subklinik hipertiroidi* denir [67].

Şekil 2.1’de serum TSH düzeylerine göre tiroid hastalıklarının ayırıcı özellikleri verilmiştir [66].



Şekil 2.1. Serum TSH düzeylerine göre ayırıcı tanı [66]

2.6. Subklinik Hipotiroidi

2.6.1. Tanım ve etiyolojisi

Subklinik hipotiroidizm, serum sT_4 ve sT_3 seviyelerinin normal, serum TSH seviyesinin ise yüksek olduğu tiroid fonksiyon bozukluğudur. TSH düzeyi 5-25 mU/L arasında değişebilmektedir. Genellikle, asemptomatik olmasına rağmen hastaların bazılarında, hafif tiroid fonksiyon yetersizliğinden kaynaklanan belirtiler vardır. Bu durumu tanımlamak için; asemptomatik hipotiroidi, kompanse hipotiroidi, preklinik hipotiroidi ve hafif hipotiroidi terimleri de kullanılmaktadır [68-70].

Serum TSH düzeyi yüksek ise ve sT_4 ölçülmemişse, sT_4 ölçümü ile birlikte ilk değerlendirmenin ardından 2-3 ay ara ile TSH ölçümü tekrarlanmalıdır. Tanının doğrulanmasının ardından hastanın hipotiroidi belirti ve bulguları, tiroid muayenesi,

daha önceden aldığı tedaviler, tiroid cerrahisi ve aile öyküsü değerlendirilmeli ve lipid parametrelerine bakılmalıdır [71].

Subklinik hipotiroidiye, sıklıkla (%60-80) Hashimoto tiroidi sonrasında ya da cerrahi yöntem veya radyoaktif iyot ile tedavi edilen Graves hastalığında rastlanmakta, ancak subklinik hipotiroidide klinik hipotiroidi bulguları bulunmamaktadır [72]. Ailede var olan tiroid hastalığı öyküsü, Tip 1 Diabetes mellitus, primer biliyer siroz, vitiligo ve pernisiyöz anemi gibi klinik tablolar subklinik hipotiroidi olasılığını artırmaktadır [73].

2.6.2. Prevalansı ve epidemiyolojisi

Subklinik hipotiroidi en sık rastlanan tiroid fonksiyon bozukluğudur. Prevalans, %1,3 ile %17,5 arasında olup, yaş, cinsiyet ve iyot alımıyla değişkenlik gösterir [6-8]. Subklinik hipotiroidinin prevalansına yönelik ABD’de yapılan bir çalışmada tiroid hastalığı olanlar çalışma kapsamı dışında tutulduğunda, yetişkinler arasında subklinik hipotiroidi prevalansı %4-8,5 olarak bulunmuştur [74]. Colorado’da yapılan geniş, kesitsel çalışmada ortalama %9’luk bir prevalans bildirilmiştir [75].

NHANES III (Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi) çalışmasında 1988-1994 yılları arasında iyot beslenme çalışmasının bir parçası olarak, Amerika’da yaşayan 12 yaşında veya daha büyük 17.353 kişi incelenmiş ve serum TSH, Total T₄, Anti Tg ve Anti TPO düzeyleri ölçülmüştür. Bu seçili populasyonun %4,3’ünde subklinik hipotiroidi bulunmuştur. TSH yüksekliği ve antitiroid antikör pozitifliğinin prevalansı kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek bulunmuş, yaşla artış göstermiş, beyazlarda ve Meksikalı Amerikalılar’da siyahlara kıyasla daha fazla gözlenmiştir. TSH’nin beyazlarda, siyahlara kıyasla tiroid antikörleri ve diğer risk faktörleri yokluğunda bile daha yüksek olduğu, ayrıca tüm populasyonlarda 20 yaşından sonra medyan TSH konsantrasyonunun arttığı gözlenmiştir [76].

2.7. Subklinik Hipertiroidi

2.7.1. Tanım ve etiyolojisi

Subklinik hipertiroidi azalmış TSH düzeylerine karşın total ve serbest T₃ ve T₄ normal olması ile karakterize bir klinik tablodur [77]. Etiyoloji, endojen ve ekzojen nedenler olarak iki başlıkta incelenebilir. Endojen nedenler arasında, yeterince tedavi edilmemiş hipertiroidi, erken dönem Graves hastalığı, toksik soliter adenom ve tiroiditler sayılabilir. Dışarıdan verilen tiroid hormon tedavisi, kortikosteroid ya da dopamin kullanımı ve aşırı iyot alımı gibi nedenler subklinik hipertiroidinin ekzojen nedenlerini oluşturur [9].

2.7.2. Prevelansı ve epidemiyolojisi

Bilinen tiroid hastalığı olmayan kişilerde yapılan çalışmalarda prevalans %2-16 arasında bulunmuştur. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Önceden mevcut nodüler tiroid hastalığının varlığı ve ileri yaş, hastalığın görülme sıklığını artırmaktadır. Multinodüler guatrı olan hastalarda subklinik hipertiroidinin belirgin hipertiroidiye ilerleme riski yıllık olarak %5 civarındadır [9].

Endojen nedenlerle oluşmuş subklinik hipertiroidi kadınlarda, yaşlılarda ve siyah ırkta daha sık görülmektedir [78]. Subklinik hipertiroidi prevalansı yaş, cinsiyet, iyot alımı, etiyoloji, TSH ölçümünde kullanılan metodun duyarlılığı ve araştırmacı tarafından kabul edilen normal aralığın alt sınırına bağlı olarak yapılan çalışmalarda farklılıklar göstermiştir.

2.8. Tiroid ve Adipokinler

Adipoz dokunun fiziksel koruma, ısı dengesi, enerji, yağda eriyen vitaminleri depolama ve nöroendokrin işlevlerin düzenlenmesi gibi günümüze kadar birçok görevi tanımlanmıştır. 1994 yılında leptinin keşfedilmesi ile adipoz dokuya endokrin bir organ gibi yaklaşılmaya başlanmıştır. Vücutta beyaz ve kahverengi olmak üzere iki farklı tipte adipoz doku bulunmaktadır. Beyaz adipoz doku doğumdan sonra baskın olup trigliserit ve enerji depolamanın yanı sıra peptid ve hormon olan adipokin de sentezlemektedir [12,13]. Leptinin keşfedilmesinin ardından adipoz

dokudan salgılanan “adipokin” adı verilen birçok molekül tanımlanmıştır [96]. Adipoz dokunun, adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerinden sentezlenen, adipokin adı verilen proteinler sayesinde endokrin, otokrin ve parakrin görevleri tanımlanmıştır. Adipoz doku bu yönüyle yeni metabolik belirteçlerin varlığını araştırmak için çalışmalara kaynak oluşturmaktadır [10,11].

Yeni araştırmalar ışığında her geçen gün yeni adipokinler tanımlanmakta ve bunların yeni fonksiyonları gösterilmektedir. Endokrin özelliklerinin yanında adipokinlerin inflamasyon, inflamatuvar yanıt, iştah düzenlenmesi, uyku düzenlenmesi gibi pek çok önemli özellikler ve önemli hastalıkların tetikleyicisi ve tanınmasında kullanılabilecek önemli birer biyobelirteç özellikleri bulunmaktadır [63].

Adipoz dokuda karaciğer, beyin, kaslar, pankreatik β hücrelerindeki gibi diğer dokularda metabolik ve inflamatuvar etkileri olan birçok adipokinler üretilir ve salgılanır. TSH direkt olarak adipokinlerin sentez ve salgılanmalarını sağlar. Gözlemsel çalışmalarda pek çok hipofiz hormonlarının reseptörleri yağ dokuda gösterilmiştir. TSH düzeyi ve adipozite arasındaki pozitif ilişki biyolojik açıdan önem teşkil etmektedir [59].

Adipoz dokunun birçok sitokin ve adipokin salgılaması yeni metabolik belirteçlerin varlığını araştırmak için çalışmalara kaynak oluşturmaktadır [14]. Adipokinler; metabolik ve immünolojik birçok işlevi olan proteinlerdir [15]. Adipokinler inflamasyon, inflamatuvar yanıt, iştah düzenlenmesi, uyku düzenlenmesi, gibi pek çok önemli özellik gösterirler. Adiponektin, leptin, rezistin, son keşfedilenlerden chemerin, vaspin, apelin, omentin, hepcidin, visfatin, lipocalin 2 ve adipsin adipokinler grubunda yer almaktadır [16].

2.8.1. Chemerin

Adipoz dokudan salgılanan son keşfedilen adipokinlerden biri olan chemerinin geni ilk olarak psöriatik deri lezyonlarında bulunmuştur. Bu gen 7q36.1 lokusunda yer alır ve “Tazaroten kaynaklı gen 2 (TIG2) ya da retinoik asit reseptörü cevaplayıcı 2 (RARRES 2)” olarak bilinmektedir. Chemerin G proteini ile birleşme gösteren Chem R23 veya 21 DEZ olarak da bilinen CMKLR1 reseptör için bir liganddır (Resim 2.2).

CMKLR1 ise öncelikle nötrofiller, aktive makrofajlar ve dendritik hücreler gibi immün sistem hücrelerinde gösterilmiştir [80].

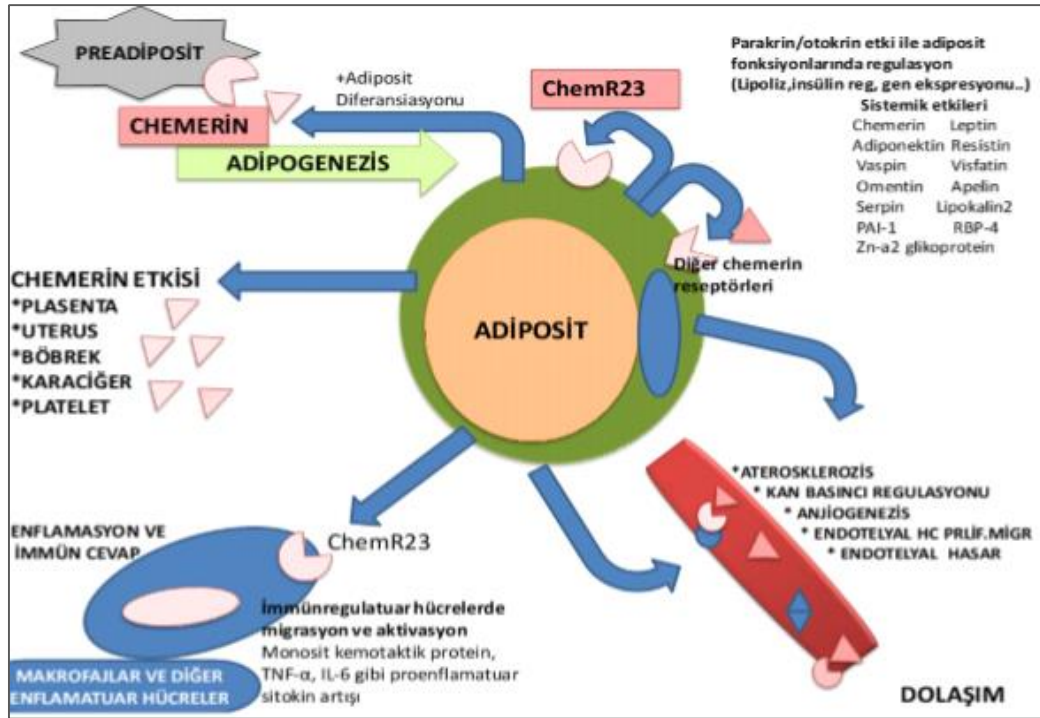
Chemerin, 163 aminoasitten oluşan pre-pro-protein olarak sentezlenir. 20 aminoasitten oluşan hidrofobik sinyal peptidi yıkıma uğrar. Sonuçta 143 aminoasitten oluşan ve 18 kDa ağırlığındaki inaktive pro-protein olarak hücre dışına salınır [81]. Extrasellüler olarak C-terminal ucundan, plazmin, faktör XaII ve C1s, aktive nötrofil granüllerinden salınan nötrofil elastaz vetriptaz gibi serin proteazların 5-10 aminoasit ayırmasıyla yarılmaya uğrayarak plazma, serum ve hemofiltratta bulunan 16 kDa'luk aktive kısa formu olan chemerine dönüştürülür. Prochemerin, chemerine göre düşük biyoaktiviteye sahiptir. Yağ dokusunda chemerinin hangi formunun bulunduğu açık değildir fakat chemerini aktive eden proteazlardan C1s ve katepsin G de yağ dokusunda eksprese edilmektedir [82].

Chemerin yağ dokusundan salgılanan bir protein olup adipogenezis ve adiposit fonksiyonlarında düzenleyici role sahip olabileceği düşünülen bir adipokindir. Obez kobaylarda chemerinin proteolitik ayrılma ile bioaktif formuna dönüştüğü, zayıf kobaylardaysa chemerinin uzun form olanın aktif formda kaldığını düşünülmektedir. Bu gözlemler aynı zamanda chemerinin biyoaktif regülasyonunun yağlanma ve inflamasyon gibi daha ileri süreçler için başlatıcı bir rolünün olabileceğini düşündürmektedir [83]. Son yıllarda obezite, metabolik sendrom, Tip 2 diyabet, artrit ve Crohn hastalığına kadar çeşitli hastalıklar ile chemerin ilişkisini araştıran klinik araştırmaların sayısında artış olmuştur [83-86].

Chemerin hem otokrin hem de parakrin şekilde etki etmektedir. Chemerinin otokrin etkisi; lipoliz, glukoz alımı ve lipostatik sinyalizasyonu düzenleyen metabolik yollarla bağlantılıdır. Parakrin etkisi ise obezite ile ilişkili kronik düşük dereceli inflamasyon gibi inflamatuvar durumlarda aktif olması ile ilişkilidir [83].

Chemerin ağırlıklı olarak adipoz dokuda eksprese edilmekle birlikte bağışıklık sistemi hücrelerinde bulunan CMKLR1'in bir agonistidir [87]. CMKLR1, olgunlaşmamış plazma dendritik hücreler, myeloid dendritik hücreler, makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler dahil olmak üzere çeşitli immün hücrelerde eksprese edilmektedir [22,84]. İnsanlarda chemerinin proinflamatuvar rolü, serum chemerin

düzeylerinin IL-6, C-Reaktif Protein (CRP), TNF- α dahil bir dizi proinflamatuar sitokinin serum seviyesi ile pozitif korelasyon göstermesi ile ilişkilidir [88,89]. Chemerin proinflamatuar bir adipokin olmasına rağmen, chemerin türevi peptidler antiinflamatuar aktiviteler göstererek chemerin inflamasyonun başlangıcında ve sonlandırılmasında rol oynayabileceğini ortaya koymuştur [84].



Resim 2.2. Chemerin etki mekanizması [90]

Chemerin sentezi denek hayvanlarında başlıca adipoz doku, karaciğer, böbrekler olmak üzere akciğer, testis, overler, kalp, dalak, adrenal bezde gösterilmiştir [21]. Plazma chemerin seviyelerinin normal glukoz düzeylerine sahip olgularda kan basıncı ile güçlü ilişkisi olduğunun bulunması, chemerin kan basıncı düzenlenmesinde rolü olabileceği düşünülmüştür [21].

İnsanlarda dolaşımda, chemerin konsantrasyonları plazmada 0,94 ng/mL ve serumda 1,38 ng/mL; farelerde plazmada 0,19 ng/mL ve serumda 0,16 ng/mL'dür [23].

Tip 2 diabetes mellitus'lu hastalarda serum chemerin düzeylerinin daha yüksek olduğu ve chemerin düzeylerinin beden kitle indeksi ve bazı metabolik parametrelerle ilişkili olduğu bulunmuştur [21,86]. Metabolik sendromu olan

hastalarda da artmış lokal veya sistemik chemerin düzeyleri bulunmuştur [93]. Dolaşımdaki chemerin düzeyi obezitede artmakta [23,88] ve beden kitle indeksi, bel/kalça oranı, sistolik kan basıncı ve serum trigliseritlerini içeren metabolik sendrom belirteçleri ile pozitif korelasyon göstermektedir [91,92].

Tiroid hormonlarının fonksiyon bozukluğuna metabolik değişiklikler eşlik etmektedir. Klinik araştırmalar, tiroid bozukluklarına eşlik eden bazı adipokin seviyelerinde değişiklik olduğunu ortaya koymuştur [17-19]. Deneysel olarak tiroit fonksiyon bozukluğu indüklenmiş ratlarda yapılan bir çalışmada klinik hipotiroidide chemerin seviyelerinde anlamlı bir artış bulunmuştur. Aynı şekilde klinik hipertiroidide hipotiroidiyle karşılaştırıldığında azalan chemerin düzeyleri bulunmuştur. Bu durum serum chemerin seviyesinin tiroid hormonu bozukluklarından etkilenebileceğini göstermektedir [17]. Bununla birlikte, TSH seviyeleri ile chemerin arasındaki ilişki henüz kanıtlanmamıştır.

2.8.2. Vaspin (Serpın A12)

Vaspın ilk kez Hida ve diğerkleri tarafından 2000 yılında keşfedilmiştir. Viseral yağ dokusundan salınan vaspın serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesidir ve 415 aminoasitten oluşmaktadır. Vaspın ilk olarak Otsuka Long Evans Tokushima Fatty (OLETF) kobaylarından izole edilmiştir. OLETF kobayları, tip 2 Diabetes mellitus'lu, insülin direnci, hipertansiyon, abdominal obezite ve dislipidemi ile karakterize bir hayvan modelidir. Homoloji analizleri, vaspının Alfa-1 tripsin ile %40 oranında benzerliğe sahip olduğunu göstermektedir [26].

Vaspın, insanlarda hem viseral yağ dokusundan hem de subkutan yağ dokusundan salgılanmaktadır. Ancak yapılan araştırmalar, viseral yağ dokusundaki vaspın ekspresyonunun daha yüksek oranda olduğunu göstermektedir [27]. Beyaz yağ dokusuna ek olarak karaciğer, mide, pankreas, deri ve hipotalamus gibi dokularda da vaspın ekspresyonu olduğu ifade edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda ortalama serum vaspın konsantrasyonunun 1 ng/mL, referans aralığı olarak ise 0.01 ile 6.74 ng/mL arasında olduğu bildirilmiştir [94].

Vaspin, visceral dokuda parakrin etki, merkezi sinir sisteminde endokrin etki göstermektedir [69]. Vaspinin; leptin, resistin ve TNF- α ekspresyonunu baskıladığı; adiponektin ekspresyonunu ise stimüle ettiği, glikoz ve lipid metabolizmasında regülatuar rol oynadığı bilinmektedir [95]. Vaspinin visceral yağlanma ile ateroskleroz arasındaki ilişkide önemli bir katılımcı faktör olabileceği düşünülmüştür [96].

Araştırmacılar, vaspin serum konsantrasyonlarının ve mRNA ekspresyonlarının obezite, metabolik sendrom ve Tip 2 DM ile paralel olarak artış gösterdiğini ifade etmektedir [97]. Hida ve diğerleri obez farelere rekombinant vaspin verilmesi ile farelerde insülin duyarlılığını artırdığı ve glukoz toleransına yol açtığını ortaya koymaktadır [26].

Mesallamy ve diğerleri hem obez hem de obez olmayan Tip 2 diyabetli hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek vaspin düzeyleri bulmuşlardır [93]. Ancak bir başka çalışmada glisemik kontrol altında bulunan diyabetli kadınların, zayıf glisemik kontrol altındakilere kıyasla daha düşük serum vaspin düzeylerine sahip oldukları bildirilmiştir [95].

Gonzalez ve diğerleri tarafından 2009 yılında yapılan bir çalışmada, hipertiroidi, hipotiroidi ve ötiroidili sıçanlarda vaspin mRNA, glukoz ve insülin düzeyleri incelenmiştir. Glukoz ve insülin düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen vaspin mRNA düzeylerinin ötiroidili sıçanlara kıyasla hipertiroidili sıçanlarda önemli derecede azaldığı, hipotiroidili sıçanlarda ise arttığı gösterilmiştir. Bu durum, tiroid fonksiyon bozukluğunun vaspin ekspresyonunu etkileyebileceği şeklinde açıklanmıştır [28].

2.9. İnflamatuvar Yanıtta Sitokinler

Sitokinler hücreler tarafından salınan ve hücreler arasındaki etkileşimler ve iletişimlerde üzerinde spesifik etkileri olan küçük proteinlerdir. Sitokin genel bir isimlendirmedir; diğer isimlendirmeler arasında lenfokin, monokin, kemokin ve interlökin bulunmaktadır. Sitokinler, kendilerini salgılayan hücrelere, yakın hücrelere veya uzak hücrelere etki ederek işlev görürler. Farklı hücre tipleri aynı sitokini salgılayabilir ya da tek bir sitokin birkaç farklı hücre tipine etki edebilmektedir [99].

İnflamasyon kapsamında ise sitokinler pro-inflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler olmak üzere iki gruba ayrılır [100].

Pro-inflamatuvar Sitokinler çoğunlukla aktive makrofajlar tarafından üretilmekte ve inflamatuvar reaksiyonların up-regülasyonunda yer almaktadır. Bu grupta yer alan en önemli sitokinler TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IFN- α , IFN- γ , IL-15, IL-17 ve IL-18'dir .

Anti-inflamatuvar Sitokinler başlıcaları IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, TGF- β ve bazı çözünür sitokin reseptörleridir (çözünür TNF reseptörü, çözünür IL-1 reseptör tip II).

İnsan vücudunda oluşan çeşitli hastalıklar ve travmalar sonucunda hasar gören dokuları ve mikroorganizmaları yok etmek için gelişen olaylar zincirine inflamatuvar yanıt denir. Bu koruyucu olay meydana gelirken eş zamanlı olarak hasarlı doku yanında normal dokuların da ortadan kaldırılması gerekmektedir. Sitokinler hümmoral immun mediyatörlerin önemli sınıflarından birisini oluşturmaktadır. Sitokinler glikoprotein yapısındadırlar İnflamasyonda hedef hücrenin fonksiyonunu değıştirirler ve tek başına hareket eden makrofaj, intestinal epitel gibi hücrelerden salınırlar. İnflamasyon alanında çok önemli etkileri vardır [99].

Sitokinlerin hastalıkların tanısı, tedavisi ve hastalıklardan korunma açısından klinik önemi gittikçe artmaktadır. Bazı sitokinlerin vücut sıvılarında veya serumda ölçümü bazı hastalıkların tanısında önem taşımaktadır. Örneğin, amniotik sıvıda IL-6 tayini intrauterin enfeksiyonların, IL-1, TNF- α , IL-6 ve IL-8'in serumda ölçümü belirli enfeksiyon hastalıklarının tanısında önemlidir. Sitokinler immün cevapta yer alan tüm hücre fonksiyonlarını etkilemekte ve hastalık patogeneğinde önemli rol oynamaktadır [101]. Sitokinlerin kontrol dışı veya aşırı üretimi ile de çok sayıda klinik rahatsızlığa neden olduğu konusunda kanıtlar giderek artmaktadır. IL-1 β , TNF- α , IL-6 gibi bazı sitokinler iltihabın başlamasında önemli rol üstlenirler. Bazı interlökinler ise iltihabın baskılanmasında görevlidir.

2.9.1. IL-10

IL-10, ilk kez 1989'da sitokin sentezi inhibitör faktör olarak tanımlanmıştır. IL-10 iki protein parçasının bir araya gelmesiyle oluşmaktadır. Anti-inflamatuvar bir sitokindir [39]. Sitokinler, inflamatuvar ve bağışıklık mekanizmalarının ayarlanmasında merkezi rol oynamaktadırlar. IL-10 T-helper-2 hücreleri olarak adlandırılan fare T lenfositlerinin bir alt kümesi tarafından üretilen bir sitokin sentez inhibitörü olarak tanımlanmıştır [103]. IL-10'un aterosklerotik lezyon oluşumunda lokal inflamatuvar sürece etki ederek plak oluşumu ve tromboz üzerinde ateroprotektif etki gösterdiği bildirilmektedir. IL-10'un IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini etkin bir şekilde azalttığı bilinmesine rağmen, etkileri bu mediatörler ile sınırlı değildir [103]. IL-10 düzeyleri obezite ile birlikte artış gösterirken, seviyelerindeki düşüş metabolik sendrom ve diyabet ile ilişkilendirilmektedir [102].

IL-10 immünregülasyonda önemli görevler almaktadır. IL-10 immünsupresif etki göstererek bakteriyel enfeksiyonlara karşı artmış inflamatuvar yanıttan ve otoimmün hastalıklardan korumaktadır. IL-10'un primer görevi, Toll-like reseptörleri ile uyarılan sitokinlerin ve kemokinlerin makrofaj ve dendritik hücrelerden salınımını arttırmaktır. Makrofaj ve monositlerde bulunan MHC sınıf 2 hücrelerinin yüzey moleküllerinin ve kositümlatör moleküllerin (CD80/CD86) yapımını baskılamaktadır. Bunun yanında, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, GM-CSF ve TNF- α ; monosit kemoatraktan protein (MCP)-1, MCP5, makrofaj inflamatuvar protein-1 α , MIP-1 β , RANTES, IL-8 ve IFN- γ -uyarılabilir protein-10 ve kemokinlerin ekspresyonunu inhibe eder. CD4(+) T hücreler sitokin üretimini ve çoğalmasını inhibe etmektedir. IL-10, insan β hücrelerinin yaşam sürelerini, proliferasyonu, differansiasyonunu artırmaktadır [104-108].

2.10. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Serbest radikaller son yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulunduran, açık elektron kabuğu konfigürasyonuna sahip olan ve yapılarında tek sayıda elektron içeren atom veya moleküllerdir [109]. Organizmada serbest radikaller normal metabolik olayların işleyişi sırasında olduğu gibi çeşitli dış etkenlerin etkisi ile de meydana gelmektedir. Çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki dengesizlik

nedeniyle çok aktif yapılı olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleriyle etkileşebilme özelliği göstermektedir [110]. Biyolojik sistemlerdeki en önemli radikaller, oksijenden oluşan serbest radikallerdir. Serbest radikaller, hem endojen hem de ekzojen kaynaklı olarak meydana gelmektedirler [111-114].

Endojen Kaynaklar

- Mitokondride oksijenli solunum esnasında elektron taşıma sistemi tarafından katalize edilen oksijenden serbest radikaller yan ürün olarak meydana gelmektedir.
- Yangı durumunda sitokinler serbest bırakılarak nötrofiller ve makrofajlar serbest radikalleri üretmeye başlamaktadır.
- Serbest radikaller lipid peroksidasyonu, ksantin oksidaz ve mitokondriyel sitokrom oksidaz gibi çeşitli kaynaklardan meydana gelebilmektedir.
- Düz kas hücreleri, plateletler ve araşidonik asit metabolizması tarafından serbest radikaller üretilebilmektedir.
- Otooksidasyon tepkimeleri esnasında ksantin oksidaz (XO) ile nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz gibi enzimlerle endoplazmik retikulumda sitokom p450 sisteminde oluşan elektron kaçakları sonucu serbest radikal oluşumu gözlenmektedir.
- Zihinsel stres veya vücut yorgunluğundan kaynaklanan stres, toksik yan ürün olarak serbest radikal oluşturabilmektedir. Ayrıca kortizol ve katekolamin gibi hormonlar vücutta stres reaksiyonlarına yol açarlar. Ayrıca bu hormonların kendileri de serbest radikallere dönüşebilmektedir.
- İmmun sistem hücreleri patojenlere yanıt olarak reaktif oksijen türlerini üretebilmektedir [112-113].

Eksojen Kaynaklar

- X-rays, UV ışınlar, mikrodalga ışınları, gama ışınları,
- Pişirme esnasında organik maddelerin yakılması,
- Volkanik faaliyetler, orman yangınları,
- Benzen, asbest, formaldehit, karbonmonoksit, toluen ve ozon gibi havayı kirletenler,

- Tutkal, temizlik ürünleri, tiner, boya, böcek ilaçları ve parfümler gibi kimyasallar,
- Kloroform ve diğer trihalometanlar gibi suyu kirletenler,
- Sigara dumanı, egzoz dumanı, alkol ve sigara kullanımı serbest radikal üretimine katkıda bulunabilmektedir [111,113].

Reaktif oksijen türleri (ROT) oksijen radikallerini ve oksitleyici ajanları kolayca radikal haline dönüştüren radikal ve radikal olmayan oksijen bileşikleridir. Reaktif nitrojen türleri (RNS) ise nitrik oksit, azot dioksit ve radikal olmayan azot bileşikleridir (Çizelge 2.2) [115].

Çizelge 2.2. Serbest radikal türleri [115]

	Radikal olanlar	Radikal olmayanlar
Reaktif oksijen türleri (ROS)	Süperoksit Hidroksil Hidroperoksit Peroksil Alkoksil	Hidrojenperoksit Hipokloröz asit Ozon Singlet oksijen
Reaktif azot türleri (RNS)	Nitrik oksit Nitrojendioksit	Nitrosil Nitröz asit Nitroksit Dinitrojen tetroksit Dinitrojen trioksit Peroksinitrit Alkil peroksinitrit Nitril Peroksinitröz asit

Serbest radikaller mitokondri tarafından vücudun normal oksijen kullanımı sırasında sürekli üretilmektedir. Enerji üretimi sonucu oluşan bu serbest radikaller lipidlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin yapısında değişiklik meydana getirebilir. Serbest radikallerin hem yararları hem zararları mevcuttur. Sadece düşük yoğunlukta olduğu zaman serbest radikallerin yararlarından bahsedilebilmektedir. Düşük yoğunlukta serbest radikaller enfeksiyonlara karşı savunma, kanser hücrelerinin öldürülmesi ve ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu gibi savunma fonksiyonlarıyla birlikte intrasellüler depolardan kalsiyum salınımı, tirozin aminoasidini fosfatlama aktivasyonu ve büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu gibi hücrel sinyallerin aktivasyonunda

görev almaktadırlar [111]. Canlılığın devamı için yararlı ve zararlı tüm etkileriyle serbest radikaller organizmada bir denge içerisinde ve bu denge “redoks regülasyonu” adı verilen bir mekanizma ile düzenlenmektedir [116]. Oluşan serbest radikallerin en önemlileri süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($HO^\bullet$), singlet oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)’dir [117].

Süperoksit radikali (O_2^-) tek başına ciddi hücre hasarına yol açması mümkün olmayan zayıf bir oksidandır. Fakat oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonun başlamasına öncülük edebilmektedir. Süperoksit üretiminin ana noktalarından birisi Koenzim Q olup, bu anyon elektron taşıma zincirinin diğer noktalarında da oluşturulmaktadır. Bu radikal güçlü indirgeyici etkisi ile sitokrom-c ve ferrik-EDTA gibi demir komplekslerini indirgeyebilmekle birlikte asıl etkisini hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metallerinin iyonlarını indirgemesi ile gösterir. Ayrıca süperoksit radikalının nitrik oksit (NO) ile reaksiyonu sonucu radikal olmayan bir oksidatif stres elemanı olan peroksinitrit oluşmaktadır. Süperoksit radikalının hücre membranından geçişi zordur ve membran üzerindeki fosfolipidlerin karbonil gruplarına nükleofilik etki yaparak membranın zarar görmesine sebep olmaktadır [118,119].

Hidrojen Peroksit (H_2O_2), serbest radikal olmamasına rağmen reaktif oksijen türlerindendir. Hücre yapısında bulunan ürat oksidaz, glukoz oksidaz ve D-aminoasit oksidaz gibi birçok enzim iki elektronunu oksijene transfer ederek hidrojen peroksit molekülünü oluşturmaktadır. Fe^{2+} veya diğer geçiş metallerinin ve süperoksit radikalının (O_2^-) varlığında Haber-Weiss reaksiyonu ile en güçlü radikal olan hidroksil radikalini ($OH^\bullet$) oluşturmaktadır. Hidrojen peroksit (H_2O_2), yağda çözünür özelliktedir ve Fe^{2+} içerikli hücrel membranlarda hasara sebep olmaktadır [120].

Hidroksil radikali suyun UV ışına maruz kalması sonucu da üretilmektedir. Özellikle tiyoller ve yağ asitleri ile reaksiyona girerek bu moleküllerden bir proton kopararak tiyil radikalleri ($RS^\bullet$), karbon merkezli organik radikalleri ($R^\bullet$), organik peroksitler ($RCOO^\bullet$) gibi yeni radikallerin oluşmasına ve oksidatif hasara sebep olmaktadır[121].

Singlet oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$), oksijenin uyarılmış şekline verilen isim olup, radikal olmayan ve reaktivitesi çok yüksek bir reaktif oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile

doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini meydana getirmektedir ve hidroksil radikali kadar güçlü bir lipid peroksidasyonunu başlatmaktadır [122].

Lipitler serbest radikallerin etkilerine karşı en duyarlı biyomoleküllerdir. Hücre zarlarındaki yağ asitlerinin ve kolesterolün doymamış bağları, serbest radikallerle çok kolay tepkimeye girerek peroksidasyon ürünleri oluşturmaktadırlar [123]. Lipit peroksidasyonu olarak bilinen ve oldukça zararlı olan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı kendi kendini devam ettiren bir zincir reaksiyonu şeklinde ilerlemektedir. Hücre zarlarının önemli bir komponenti olan lipid peroksitleri Fe, Cu gibi geçiş metallerinin varlığıyla $RS^\cdot$ (tiyil) ve $ROO^\cdot$ (lipidperoksil) radikallerini oluşturmaktadırlar. Bu şekilde Fe ve Cu tuzları lipid peroksidasyonunun hızını artırarak, hücre zarının akışkanlığını ve geçirgenliğini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasını sebep olmaktadır [123].

Kuvvetli bir yükseltgen radikalın yükseltgemesi ile hidrojen kaybeden yağ asiti moleküler yapı itibariyle kendini yeniden düzenler ve konjuge dien yapısı ortaya çıkarır. Oluşan konjuge dien yapısı oksijenle reaksiyona girerek lipid peroksil radikali ($LOO^\cdot$) oluşmaktadır. Lipid peroksil radikali diğer yağ asitlerinin hidrojenini ayırarak zincirleme peroksidasyon reaksiyonlarını başlatmaktadır [125]. Bir dizi zincirleme peroksidasyon reaksiyonu sonucunda sekonder veya son ürünler olan malondialdehit (MDA), 4-Hidroksinonenal (HNE) ve hegzenal isimli aldehitlere dönüşmektedir.

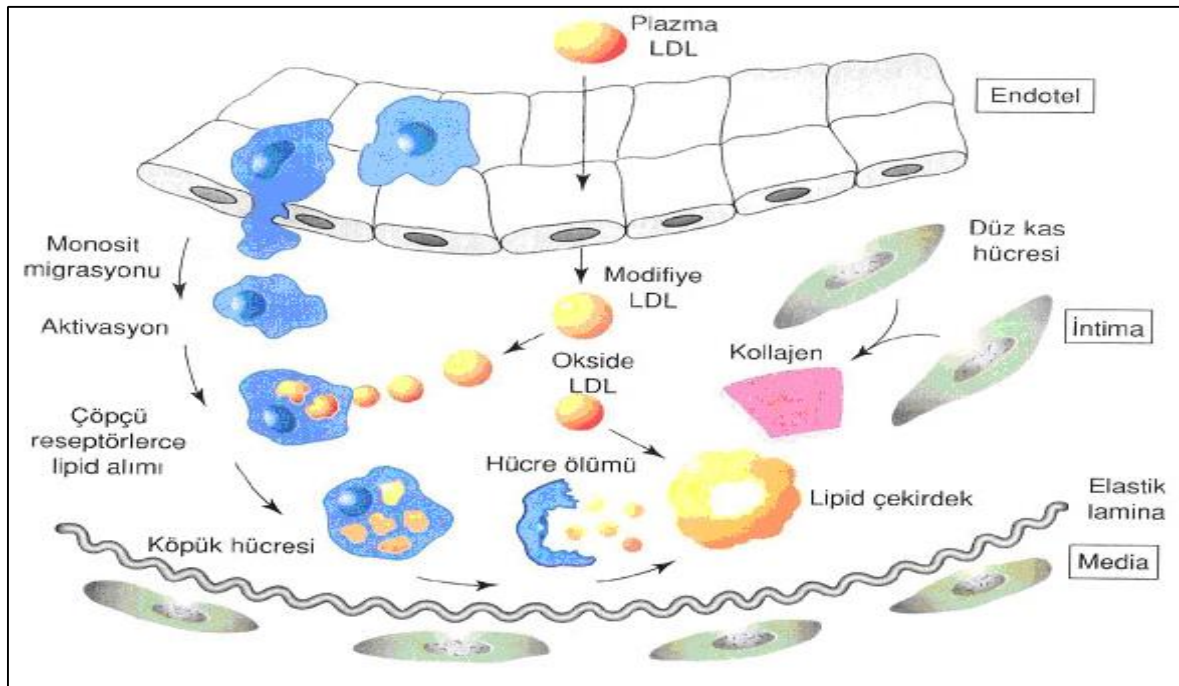
Metabolik reaksiyonlarda oksijen kullanımı ve pro-oksidatif / antioksidatif dengenin bozulması ile oksidatif stres oluşmaktadır. Oksidatif stres, hücresel lipitlere ve proteinlere zarar vermekte veya DNA'nın normal işlevini inhibe etmektedir. Oksidatif stresin neden olduğu hücre hasarı kardiyovasküler hastalıklar, kanser, sepsis, dejeneratif nörolojik hastalıklar, böbrek yetmezliği, infertilite, kas, karaciğer ve tiroid hastalıkları gibi pek çok hastalığın etiyolojisinden sorumlu tutulmaktadır [126-130].

2.11. Okside LDL

Aterosklerotik lezyonların meydana geldiği endotel hücrelerde, düz kas hücrelerinde makrofajlarda ve lenfositlerde LDL, okside olabilme özelliğine sahiptir. İlk çalışmalarda okside LDL'nin makrofajlarda kolesterol toplanmasına neden olarak

proaterojenik özellik gösterdiği bildirilmiş ve aterojenik oluşumda LDL oksidasyonun önemli bir basamak oluşturduğu düşünülmüştür [131,132]. Okside LDL'nin makrofajlardan makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) serbestleşmesini stimüle ettiği ve bu maddelerin monositlerin toplanmasına neden olarak yağ çizgi lezyonlarının oluşumunu kolaylaştırdığı tespit edilmiştir [133,134]. Biyokimyasal ve immünohistokimyasal çalışmalarda LDL'nin aterosklerotik lezyonlarda okside olduğu gösterilmiştir [132].

Makrofajlar okside LDL'den büyük miktarda kolesterol esterleri biriktirdikçe köpük hücreye dönüşmektedir. Okside LDL "Çöpçü" reseptörlerce tanınarak makrofajlar ve düz kas hücrelerince fagosit edilmektedir (Resim 2.3). Okside LDL endotel hücreler ve düz kas hücrelerinde sitotoksik etki gösterir ve dolaşımdaki monositler için kemotaktik özelliktedir. Okside LDL endotel adezyon moleküllerinin üretimini uyarak monosit ve T lenfositlerinin damar duvarına yapışmasını kolaylaştırır ve plak içindeki makrofajların motilitesini inhibe ederek lezyondaki makrofaj sayısının artmasına yardımcı olur. Okside LDL arteriyel endotel hücreleri için sitotoksik olup nitrik oksit salınımını ve buna bağımlı endotel kaynaklı vazodilatasyonu inhibe etmektedir. Okside LDL immünojeniktir, antikor oluşumunu tetikleyip bazı büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salgılanmasını uyarmaktadır [133].



Resim 2.3. Okside LDL oluşumu [156]

Okside LDL hidrofobik polar lipidlerden oluşan yüzey tabakası ve Apolipoprotein B 100'den oluşan kompleks bir moleküldür [135]. Okside LDL oksidatif olarak modifiye edilmiş LDL molekülüdür. LDL'nin oksidasyon reaksiyonu oksidatif stres sonucu oluşan reaktif oksijen ürünleri, serbest radikaller, lipid peroksidasyon ürünleri gibi çeşitli oksidan moleküllerle, çeşitli miktarlarda oluşmaktadır [136].

Okside LDL vazokonstriktör, mitojenik ve pro-inflamatuvar özellik göstermektedir [38]. Dolaşımda bulunan Okside LDL obezite, dislipitemi ve metabolik sendrom gibi proaterojenik risk faktörlerinin çoğuyla önemli derecede korelasyona sahiptir [39]. Son yıllardaki çalışmalar, Okside LDL'nin endotel hücrelerinde ve makrofajlarda endoplazmik retikulum stresini tetikleyebileceğini [40] ve bu durumun da bazı adipokinlerin salgılanmasına etkisi olabileceğini öne sürmektedir [41].

Tiroid disfonksiyonu ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasında ilişkiyi araştıran klinik çalışmalarda, tiroid hormonlarının lipid ve lipoprotein metabolizmasında önemli rol oynadığı, tiroid hormonunun az salgılandığı durumlarda genellikle LDL-K artış olduğu ve dislipitemiye eşlik ettiği gösterilmiştir. Ayrıca tiroid hormonlarının fonksiyon bozukluğunun ateroskleroz riskinin artmasında etkili olan okside LDL düzeylerinde artışa sebep olabileceği rapor edilmiştir [36,37]. Bu nedenle okside LDL için olası risk faktörlerini araştırmak önemlidir. Yapılan çalışmalar ötiroid bireylere kıyasla, klinik hipertiroidili hastalarda LDL-K'nın okside LDL'ye oksidasyonu klinik hipertiroidi ve hipotiroidide arttığı belirtilmiştir [32].

2.12. Total antioksidan kapasite (TAK)

Aerobik organizmalarda oksijenli yaşamla birlikte oluşmaya başlayan oksijen kaynaklı radikallere karşı organizmada antioksidan savunma mekanizmaları gelişmiştir. Serbest radikaller ve antioksidanlar arasında çok hassas bir denge mevcut olup, bu hassas denge bozulduğunda hücre hasarına kadar giden birçok patolojik değişiklik meydana gelmektedir. Antioksidanlar, ROT oluşumu sonucunda gelişen hasarı önlemek için vücutta geliştirilmiş olan savunma sistemleridir. Antioksidanlar, aktif oksijen oluşumunu engelleyerek ya da oluşan reaktif oksijen radikallerini tutarak, oksitlenmenin sebep olduğu hasarlara hücresel seviyede mani

olmaktadırlar ve dejeneratif hastalıkların oluşumunu durdurmaktadırlar [137]. Antioksidanların kanser, kalp damar hastalıkları, diyabet, tiroit hastalıkları, romatizma, solunum yolu hastalıkları, Parkinson hastalığı gibi birçok hastalığın iyileştirilmesi üzerine etkilerinin olduğunu savunan birçok çalışma bulunmaktadır [138,139-142].

Antioksidanlar,

- Onarıcı etki ile serbest radikallerin lipid, protein, ve DNA gibi yapılarda meydana getirdikleri hasarın tamirini yapmaktadırlar.
- Zincir kırıcı etki ile serbest oksijen radikallerini bağlayarak; serbest radikal üreten kimyasal tepkimeleri engellemektedirler.
- Baskılayıcı etki ile serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltarak veya inaktif şekle çevirerek; tepkime hızını azaltmaktadırlar.
- Temizleme etkisi ile enzimler aracılığıyla oksidanları tutma ve zayıf bir moleküle dönüştürme özellikleri mevcuttur. [137, 143].

Antioksidanlar kaynaklarına göre endojen ve ekzojen olarak, endojen antioksidanlar ise enzimatik ve enzimatik olmayan olarak gruplandırılmaktadır (Çizelge 2.3) [144].

Çizelge 2.3. Endojen ve ekzojen kaynaklı antioksidanlar [144]

ANTIÖKSİDANLAR	
1-Endojen Antioksidanlar	
Enzimatik Olanlar	Enzimatik Olmayanlar
• Süperoksit dismutaz (SOD) • Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) • Katalaz (CAT) • Glutasyon S-transferaz (GST) • Fosfolipit hidroperoksi glutasyon peroksidaz	• A, C, E vitaminleri • Hemoglobin, miyoglobin • Transferin, sistein, albumin • Ürat, serüloplazmin, laktoferrin • Paraoksonaz • Glutasyon • Sitokinler, bilirubin
2-Ekzojen Antioksidanlar	
• Enzim inhibitörleri -Ksantin oksidaz inhibitörleri (tungsten, allopurinol, pterin aldehit) • Rekombinant süperoksit dismutaz • C ve E vitamin analogları • NADPH oksidaz inhibitörleri (lokal anestezikler, Ca kanal blokerleri, NSAİ ilaçlar, iodoniyum, setiedil, adenozin, difenilin)	

Plazmada antioksidanlar birbirleri ile etkileşim halinde bulunmaktadır. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşturmaktadır [156]. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Bu yüzden organizmanın antioksidan durumunu saptamada toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü daha sık tercih edilmektedir. [144-146]. Antioksidanların tek tek ölçülmesi zaman alıcı, pahalı ve karmaşık birden farklı uygulamayı gerektirdiğinden daha kullanışlı ve pratik bir yöntem olan total antioksan kapasitenin ölçümü yaygın olarak kullanılmaktadır. Total antioksidan kapasite, vücuttaki antioksidan elemanların toplam seviyesinin bir göstergesidir. [147].

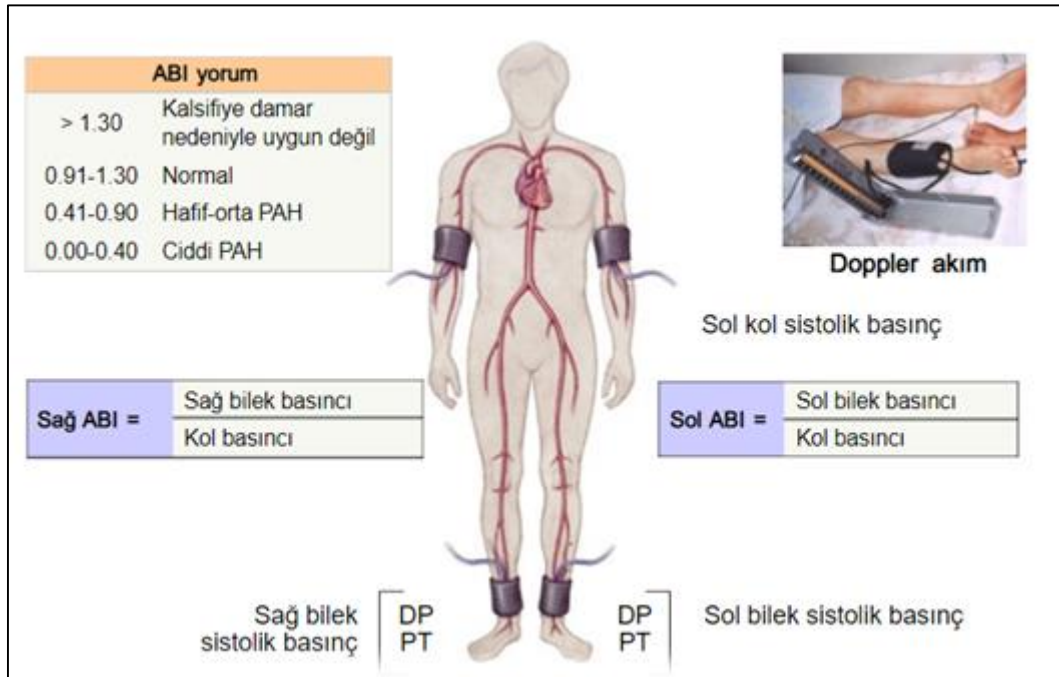
Tiroid hormonları mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivitesinde ve sayısında değişiklik yaparak mitokondriyal solunum hızını artırmaktadırlar. Artmış mitokondriyal elektron transportu süperoksit oluşumunu artırıp ROT oluşumuna kaynak teşkil etmektedir [43]. Tiroid fonksiyon bozukluğuna eşlik eden metabolik değişiklikler organizmanın antioksidan savunmasında değişikliklere sebep olabilmektedir. Bu da metabolik değişiklikler organizmanın oksidan-antioksidan dengesinde değişikliklere sebep olabilmektedir. Antioksidanların içerisinde özellikle selenyum kaynaklı selenoproteinler reaktif oksijen türlerinin yıkıcı etkisini azaltarak tiroid hastalıklarında önemli tedavi edici olarak görülmektedirler. Graves hastalığı ve otoimmün tiroid hastalıklarında düşük selenyum seviyeleri görülmektedir [152]. Marcocci ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uzun süreli hipertiroidizmde vücut antioksidan kapasitesinde azalmaya bağlı olarak serum antioksidan aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir [46]. Bazı araştırmalar ise hipotiroidizmde tiroit hormon düzeylerindeki düşüşe bağlı olarak azalan metabolik hıza rağmen oksidatif strese artış olduğunu bildirmektedir [149-151].

2.13. Ayak Bileği Kol Basınç İndeksi

Ayak bileği kol basınç indeksi (ABI) ayak bileği sistolik kan basıncının koldaki sistolik kan basıncına oranı olarak tanımlanmaktadır. ABI, periferik arter hastalığı tanısında ve kardiyovasküler hastalıkların öngörüsünde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir [35]. Tiroid disfonksiyonunun atereosklerotik süreçler ile ilişkisi çeşitli klinik çalışmalarda ortaya konulmuştur [31-33]. Aterosklerotik süreçlerin neden olduğu alt

ekstremitelerde arteriyel kan damarlarının daralması ile karakterize edilen periferik arter hastalığı tanısı için doppler cihazı kullanılarak ölçülen ayak bileği kol basınç indeksi (ABI) en çok kullanılan yöntemdir. Periferik arter hastalığı kardiyovasküler mortalite riskini artırmaktadır [34]. Tiroid disfonksiyonuyla ABI ölçümü ile periferik arter hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır [35]. Sağlıklı bireylerde ABI değerleri 0,9 üzerinde olmalıdır (Resim 2.4). Daha çok periferik vasküler hastalıkların tayininde kullanılsa da yakın dönemde yapılan çalışmalarda ABI oranındaki düşüklüğün kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkisi ortaya konmuştur [153].

Vasküler hastalık belirtileri ile başvuran 1762 hastanın incelendiği bir çalışmada ABI ölçümleri yapılmış ve % 64,6'sında düşük, %27'sinde normal, %8,4'ünde yüksek (≥ 1.3) ABI değeri bulunmuştur. Dağılımın cinsiyet ve yaş açısından farklılık göstermediği belirtilmiştir. Yakın zamanda ABI'nin bilinen ateroskleroz belirteçlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler risk değerlendirmesinde kullanılabilecek geçerli bir yöntem olduğu gösterilmiştir [154].



Resim 2.4. ABI ölçümü ve yorumlanması [153]

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- ✓ Su banyosu,
- ✓ ELISA okuyucu (Versemax),
- ✓ Derin Dondurucu (Jouan WX 530),
- ✓ Santrifüj (Jouan MR 18 22),
- ✓ Vorteks (Firlabo 1640),
- ✓ İnkübatör,
- ✓ Mikropipet (Socorex 100-1000µL, Biohit 10-100 µL),
- ✓ Santrifüj tüpü,
- ✓ Mezür,
- ✓ Balon joje,
- ✓ Ependorf tüp,
- ✓ Cam tüp,
- ✓ Spatül,
- ✓ Erlen,
- ✓ Eldiven,
- ✓ Pipet.

3.2. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

- ✓ 6-hidroksi-2, 5, 7, 8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit (Trolox)
- ✓ 2,2'-azino-bis (3-etilbenzo-tiazolin-6-sülfonik asit) diamonyum tuzu (ABTS)
- ✓ Potasyum Persülfat
- ✓ Potasyum dihidrojen fosfat dihidrat
- ✓ Disodyum hidrojen fosfat 12-hidrat
- ✓ Sodyum klorür
- ✓ Potasyum klorür

3.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Nitelikleri

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Anabilim Dalı Tiroid polikliniğine Ekim 2017- Ağustos 2018 tarihleri arasında başvuran yeni tanı

almış veya tedavisine henüz başlanmamış 18 yaş üstü; 38 subklinik hipertiroidili ve 31 subklinik hipotiroidili hasta ile herhangi bir sistemik hastalığı olmayan ve daha öncesinde tiroid hastalığı bulunmayan 44 sağlıklı kişi çalışma grubunu oluşturmaktadır. Hastaların ve kontrollerin seçiminde diyabet, kanser gibi sistemik hastalığı olmayan daha önce levotiroksin tedavisi almamış, tiroid bezini etkileyebilecek ilaç kullanmamış olmasına dikkat edilmiştir.

Çalışma Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığınca 2017-03/06 karar numarası ile onaylanmış (Ek-3) ve tüm katılımcılar çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş onamlarını vermişlerdir (Ek-1). Çalışma; Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 02/2017-24 kodlu proje ile desteklenmiştir.

Tüm katılımcılara Ek-2'de yer alan anket formu uygulanmıştır.

3.4. Kan Örneklerinin Toplanması

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Anabilim Dalı Tiroid polikliniğine başvuran çalışmaya dahil edilen hastalardan ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan kişilerden profesyonel sağlık personeli tarafından kırmızı kapaklı düz tüp kan alınarak; Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında +4 °C de, 3000 rpm de, 15 dakika santrifüj edilmiştir. Serumlar analiz edileceği güne kadar -80°C de derin dondurucuda bekletilmiştir.

3.5. Kullanılan Yöntemler

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında, kan örneklerinden elde edilen serumlardan ELISA metodu ile chemerin, vaspin, IL-10 ve Okside LDL, spektrofotometrik yöntem ile total antioksidan kapasite ölçümü yapılmıştır. Ayak bileği kol basınç indeksleri Doppler cihazı ile ölçülmüştür.

Vücut ağırlığı ölçümü TANİTA marka 0,5 kg'a duyarlı tartı aleti ile sabah aç iken ve dışkılama sonrası az giysili, kuru ve çıplak ayak ile ölçülmüştür [157].

Bireylerin boy uzunluğu ölçümü ayaklar yan yana ve baş frankfort düzlemde göz üçgeni ve kulak kepçesi üstü aynı hizada iken yapılmıştır. Boy uzunluğu ölçümü için TANİTA marka portabl duvar stadiometresi kullanılmıştır. BKİ, vücut ağırlığı (kg)/boy uzunluğu (m²) formülü kullanılarak hesaplanmıştır [157].

Bireylerin bel çevresi; kollar iki yanda ve ayaklar birleşik durumda iken en alt kaburga kemiği ile kristailiyak (göbek deliği) arasında kalan bölgenin orta noktası saptanarak 150 cm uzunluğunda esnemeyen mezura ile düz bir zemin üzerinde ölçülmüştür. Bel çevresi ölçümünün olabildiğince ince giysi ile ve ölçümü engelleyen bol ve kalın elbise, kemer vb. eşyaların kişinin üzerinde olmaması sağlanarak yapılmıştır. Sonuçlar cm cinsinden verilmiştir. Kalça çevresi; bireylerin kolları yan tarafında, ayakları yan yana ve dik durması ile bireyin bakışının karşıya doğru ve yere paralel olması sağlanıp bireyin sağ yanında durularak en yüksek noktadan esnemeyen mezür ile ölçüm yapılmıştır ve sonuçlar "cm" cinsinden ifade edilmiştir [158].

Bireylerin kan basınçlarının ölçülmesi için 20 dakikalık dinlenme sonrasında oturur pozisyonda Omron marka tansiyon cihazı ile aralıklı olarak 2 defa kan basıncı ölçümü yapılmıştır ve sonucu belirlemek adına iki ölçüm sonucunun ortalaması alınmıştır. NCEP ATP III tanı kriterlerine göre sınır değerler belirlenip sonuçlar "mm Hg" cinsinden ifade edilmiştir [157].

3.6. Deneysel Ölçümler

3.6.1. Serum chemerin düzeylerinin ölçümü

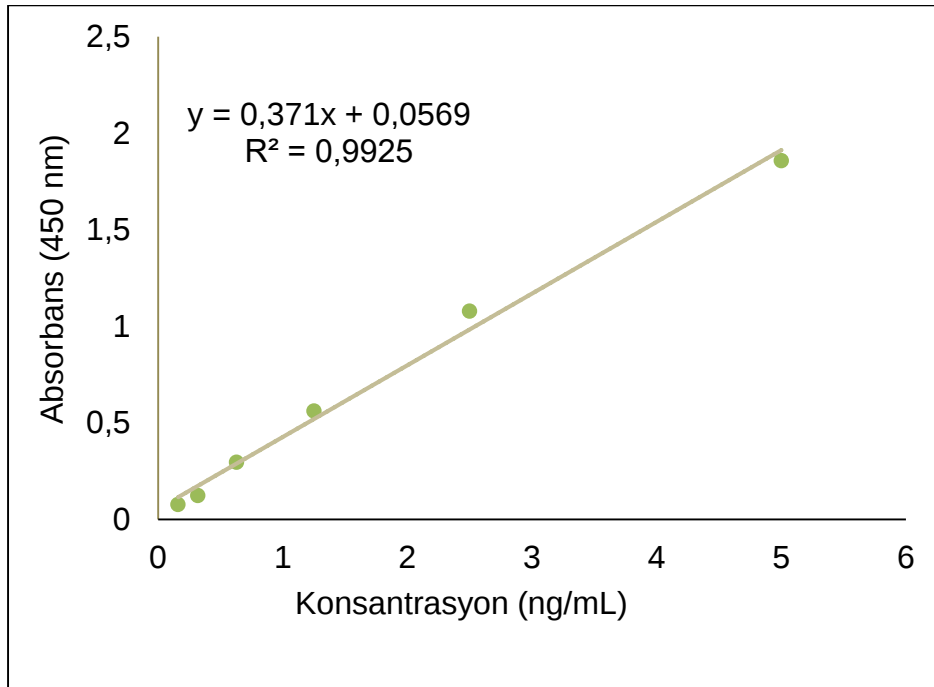
Serum chemerin seviyeleri Elabscience Human Chemerin Elisa kiti (Katalog no: E-EL-H0698) kullanılarak ölçülmüştür.

Chemerin kitinde bulunan 0-5 ng/mL konsantrasyon aralığındaki 5 standart solüsyon kit prosedürüne uygun olarak kuyucuklara uygulanmıştır. Her kuyucuğa 100 µL standart ya da serum örneği pipetlenmiştir. Deney üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Etüvde 37 °C'de 90 dakika inkübasyonu takiben biotinle kaplanmış deteksiyon antikoru kuyucuklara

eklenmiştir. Bir saat 37 °C'de inkübe edildikten sonra üç kez yıkanmıştır. Daha sonra 100 µL HRP konjugatı eklenmiştir ve 37°C'de yarım saat inkübe edilmiştir. Kuyucuklar aspire edilerek beş kez yıkanmıştır. 90 µL substrat solüsyonu eklendikten sonra 37°C'de 15 dakika inkübe edilmiştir. Son olarak 50 µL stop solüsyonu eklenerek ELISA okuyucuda 450 nm dalga boyunda absorbanları ölçülmüştür. Konsantrasyon değerlerine karşılık gelen absorbens değerlerinden (Çizelge 3.1) kalibrasyon grafiği elde edilmiştir. Absorbansı bilinmeyen numunelerin konsantrasyonları bu kalibrasyon grafiğinden belirlenmiştir (Şekil 3.1).

Çizelge 3.1. Chemerin standart çözeltilerinin absorbens değerleri

Konsantrasyon (ng/mL)	Absorbans
5	1,86
2,5	1,08
1,25	0,56
0,63	0,29
0,32	0,12
0,16	0,07



Şekil 3.1. Serum chemerin kalibrasyon grafiği

Chemerin yöntem kesinliği (Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik)

Serum chemerin düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılan gün içi çalışmalarında üç farklı örnek seçilmiş ve bu örnekler üçer kez analiz edilmiştir. Ölçüm sonuçlarının standart sapması hesaplanarak tekrarlanabilirlikleri kontrol edilmiştir (Çizelge 3.2). Günler arası yapılan çalışmada üç farklı örnek üç gün analiz edilmiştir (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.2. Serum chemerin için gün içi tekrarlanabilirliği

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1.ölçüm (ng/mL)	0,96	0,92	1,97
2.ölçüm (ng/mL)	0,98	0,81	2,07
3.ölçüm (ng/mL)	0,95	0,94	1,87
Ortalama değer	0,96	0,89	1,97
Standart sapma	0,02	0,07	0,10
Varyasyon katsayısı	1,59	7,87	5,08

Çizelge 3.3. Serum chemerin için günler arası tekrarlanabilirlik

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
I. gün ölçüm (ng/mL)	0,45	1,62	2,11
II. gün ölçüm (ng/mL)	0,49	1,60	2,13
III. gün ölçüm (ng/mL)	0,43	1,55	2,30
Ortalama değer	0,46	1,59	2,18
Standart sapma	0,03	0,04	0,10
Varyasyon katsayısı	6,69	2,27	4,79

3.6.2. Serum vaspin düzeylerinin ölçümü

Serum vaspin düzeyleri Elabscience Human Vaspin Elisa kiti (Katalog no: E-EL-H1762) kullanılarak ölçülmüştür.

Vaspin kitinde bulunan 0-1000 pg/mL konsantrasyon aralığındaki 5 standart solüsyon kit prosedürüne uygun olarak kuyucuklara uygulanmıştır. Her kuyucuğa 100 µL standart ya da serum örneği pipetlenmiştir. Deney üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Etüvde 37°C'de 90 dakika inkübasyonu takiben biotinle kaplanmış deteksiyon antikoru kuyucuklara eklenmiştir. Bir saat 37 °C'de inkübe edildikten sonra üç kez yıkanmıştır. Daha sonra

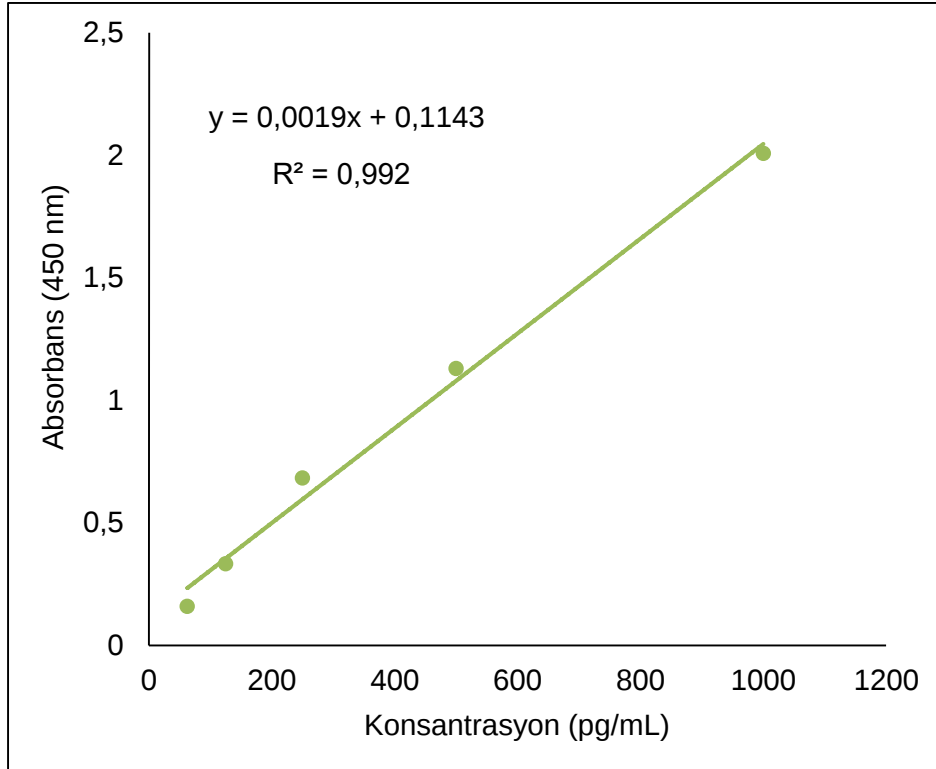
100 µL HRP konjugatı eklenmiştir ve 37 °C'de yarım saat inkübe edilmiştir. Kuyucuklar aspire edilerek beş kez yıkanmıştır. 90 µL substrat solüsyonu eklendikten sonra 37°C'de 15 dakika inkübe edilmiştir. Son olarak 50 µL stop solüsyonu eklenerek ELISA okuyucuda 450 nm dalga boyunda absorbanları ölçülmüştür. Konsantrasyon değerlerine karşılık gelen absorban değerlerinden (Çizelge 3.4) kalibrasyon grafiği elde edilmiştir. Absorbansı bilinmeyen numunelerin konsantrasyonları bu kalibrasyon grafiğinden belirlenmiştir (Şekil 3.2).

Vaspin yöntemi kesinliği (Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik)

Serum vaspin düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılan gün içi çalışmalarında üç farklı örnek seçilmiş ve bu örnekler üçer kez analiz edilmiştir. Ölçüm sonuçlarının standart sapması hesaplanarak tekrarlanabilirlikleri kontrol edilmiştir (Çizelge 3.5). Günler arası yapılan çalışmada üç farklı örnek üç gün analiz edilmiştir (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.4. Vaspin standart çözeltilerinin absorban değerleri

Konsantrasyon (ng/mL)	Absorbans
1000	2,0
500	1,13
250	0,68
125	0,33
62,5	0,16



Şekil 3.2. Serum vaspin kalibrasyon grafiği

Çizelge 3.5. Serum vaspin için gün içi tekrarlanabilirlik

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1.ölçüm (pg/mL)	1,89	2,01	3,75
2.ölçüm (pg/mL)	2,01	2,01	3,78
3.ölçüm (pg/mL)	1,96	2,01	4,00
Ortalama değer	1,95	2,01	3,84
Standart sapma	0,06	0	0,14
Varyasyon katsayısı	3,09	0	3,58

Çizelge 3.6. Serum vaspin için günler arası tekrarlanabilirlik

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
I. gün ölçüm (ng/mL)	0,27	0,23	0,26
II. gün ölçüm (ng/mL)	0,28	0,26	0,25
III. gün ölçüm (ng/mL)	0,26	0,25	0,26
Ortalama değer	0,27	0,25	0,26
Standart sapma	0,01	0,02	0,01
Varyasyon katsayısı	3,70	6,19	2,25

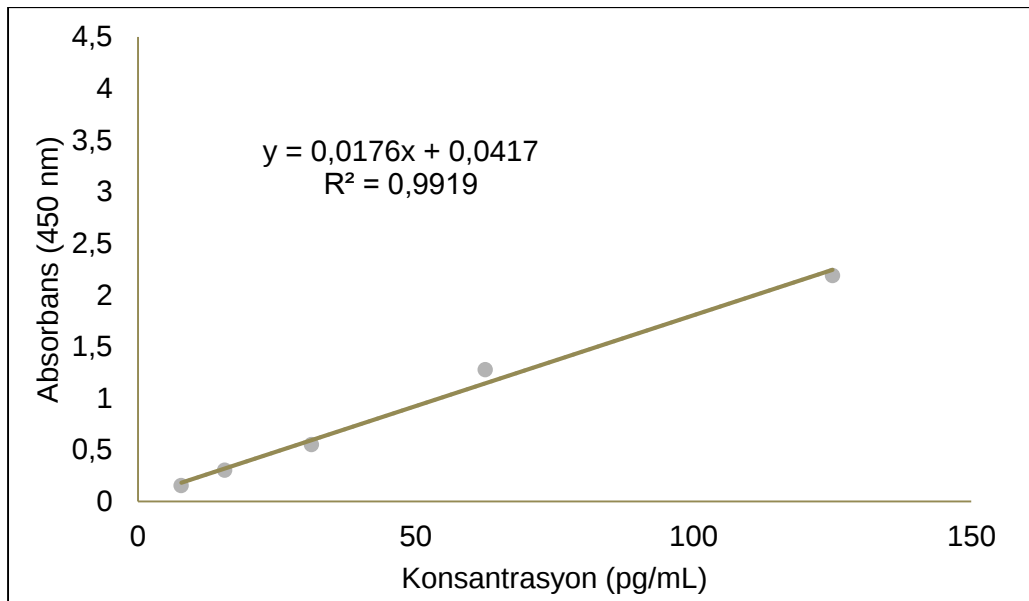
3.6.3. Serum IL-10 düzeylerinin ölçümü

Serum IL-10 düzeyleri Elabscience Human IL-10 Elisa kiti (Katalog no: E-EL-H0103) kullanılarak tayin edilmiştir. Plağa uygulama yapılmadan önce serum örnekleri 1:2 oranında seyreltilmiştir.

IL-10 kitinde bulunan 0-500 pg/mL konsantrasyon aralığındaki 5 standart solüsyon kit prosedürüne uygun olarak kuyucuklara uygulanmıştır. Her kuyucuğa 100 µL standart ya da serum örneği pipetlenmiştir. Deney üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Etüvde 37°C'de 90 dakika inkübasyonu takiben biotinle kaplanmış deteksiyon antikoru kuyucuklara eklenmiştir. Bir saat 37 °C'de inkübe edildikten sonra üç kez yıkanmıştır. Daha sonra 100 µL HRP konjugatı eklenmiştir ve 37°C'de yarım saat inkübe edilmiştir. Kuyucuklar aspire edilerek beş kez yıkanmıştır. 90 µL substrat solüsyonu eklendikten sonra 37°C'de 15 dakika inkübe edilmiştir. Son olarak 50 µL stop solüsyonu eklenerek ELISA okuyucuda 450 nm dalga boyunda absorbansları ölçülmüştür. Konsantrasyon değerlerine karşılık gelen absorbans değerlerinden (Çizelge 3.7) kalibrasyon grafiği elde edilmiştir. Absorbansı bilinmeyen numunelerin konsantrasyonları bu kalibrasyon grafiğinden belirlenmiştir (Şekil 3.3).

Çizelge 3.7. IL-10 standart çözeltilerinin absorbans değerleri

Konsantrasyon (pg/mL)	Absorbans
125	2,34
62,5	1,33
31,25	0,61
15,63	0,30
7,81	0,16



Şekil 3.3. Serum IL-10 kalibrasyon grafiği

IL-10 yönteminin kesinliği (Günler içi ve günler arası tekrarlanabilirlik)

Serum IL-10 düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılan gün içi çalışmalarında üç farklı örnek seçilmiş ve bu örnekler üçer kez analiz edilmiştir. Ölçüm sonuçlarının standart sapması hesaplanarak tekrarlanabilirlikleri kontrol edilmiştir (Çizelge 3.8). Günler arası yapılan çalışmada üç farklı örnek üç gün analiz edilmiştir (Çizelge 3.9).

Çizelge 3.8. IL-10 değerleri gün içi tekrarlanabilirlik

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1.ölçüm (mmol/L)	14,92	39,69	27,86
2.ölçüm (mmol/L)	16,4	36,4	24,81
3.ölçüm (mmol/L)	15,57	34,2	25,63
Ortalama değer	15,63	36,76	26,10
Standart sapma	0,74	2,76	1,58
Varyasyon katsayısı	4,73	7,51	6,05

Çizelge 3.9. IL-10 değerleri günler arası tekrarlanabilirlik

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
I. gün ölçüm (ng/mL)	24,76	13,7	34,32
II. gün ölçüm (ng/mL)	26,12	14,92	31,96
III. gün ölçüm (ng/mL)	25,88	13,33	36,2
Ortalama değer	25,59	13,98	34,16
Standart sapma	0,73	0,83	2,12
Varyasyon katsayısı	2,84	5,95	6,22

3.5.4. Serum okside LDL düzeylerinin ölçümü

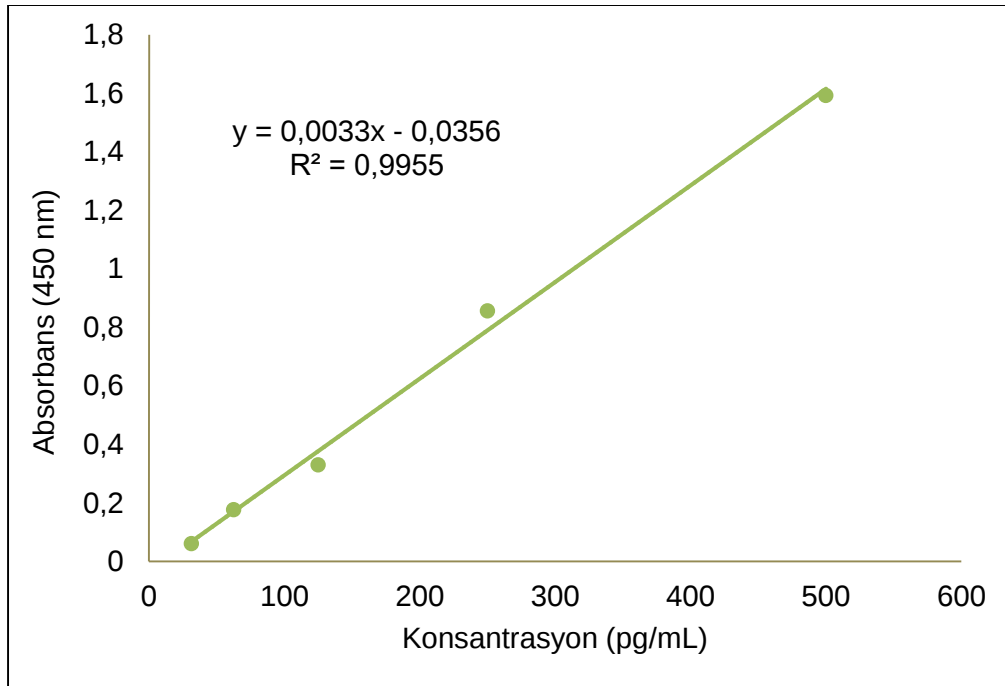
Serum Okside LDL Elabscience Human Okside LDL Elisa kiti (Katalog no: E-EL-H0124) kullanılarak ölçülmüştür. Plaklara uygulama yapılmadan önce serum örnekleri 1:10 oranında seyreltilmiştir.

Okside LDL kitinde bulunan 0-500 pg/mL konsantrasyon aralığındaki 5 standart solüsyon kit prosedürüne uygun olarak kuyucuklara uygulanmıştır. Her kuyucuğa 100 µL standart ya da serum örneği pipetlenmiştir. Deney üretici firmanın yönergeleri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Etüvde 37°C'de 90 dakika inkübasyonu takiben biotinle kaplanmış deteksiyon antikoru kuyucuklara eklenmiştir. Bir saat 37°C'de inkübe edildikten sonra üç kez yıkanmıştır. Daha sonra 100 µL HRP konjugatı eklenmiştir ve 37 °C'de yarım saat inkübe edilmiştir.

Kuyucuklar aspire edilerek beş kez yıkanmıştır. 90 µL substrat solüsyonu eklendikten sonra 37 °C'de 15 dakika inkübe edilmiştir. Son olarak 50 µL stop solüsyonu eklenerek ELISA okuyucuda 450 nm dalga boyunda absorbansları ölçülmüştür. Konsantrasyon değerlerine karşılık gelen absorbans değerlerinden (Çizelge 3.10) kalibrasyon grafiği elde edilmiştir. Absorbansı bilinmeyen numunelerin konsantrasyonları bu kalibrasyon grafiğinden belirlenmiştir (Şekil 3.4).

Çizelge 3.10. Okside LDL standartlar çözeltilerinin absorbans değerleri

Konsantrasyon (pg/mL)	Absorbans
500	1,59
250	0,85
125	0,33
62,5	0,17
31,5	0,06



Şekil 3.4. Serum Okside LDL kalibrasyon grafiği

Okside LDL yönteminin kesinliği (Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik)

Serum okside LDL düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılan gün içi çalışmalarında üç farklı örnek seçilmiş ve bu örnekler üçer kez analiz edilmiştir. Ölçüm sonuçlarının

standart sapması hesaplanarak tekrarlanabilirlikleri kontrol edilmiştir (Çizelge 3.11).
Günler arası yapılan çalışmada üç farklı örnek üç gün analiz edilmiştir (Çizelge 3.12).

Çizelge 3.11. Serum okside LDL için gün içi tekrarlanabilirlik

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1.ölçüm (pg/mL)	7,61	8,01	9,32
2.ölçüm (pg/mL)	8,0	8,51	8,91
3.ölçüm (pg/mL)	8,41	8,13	9,82
Ortalama değer	8,01	8,21	9,35
Standart sapma	0,40	0,26	0,46
Varyasyon katsayısı	5,00	3,18	4,87

Çizelge 3.12. Serum okside LDL için günler arası tekrarlanabilirlik

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
I. gün ölçüm (ng/mL)	8,60	8,8	9,37
II. gün ölçüm (ng/mL)	9,24	8,25	10,35
III. gün ölçüm (ng/mL)	8,64	8,48	8,57
Ortalama değer	8,83	8,51	9,43
Standart sapma	0,36	0,28	0,89
Varyasyon katsayısı	4,06	3,25	9,45

3.6.5. Serum total antioksidan kapasite (TAK) düzeylerinin ölçümü

Serumda total antioksidan Re ve diğerleri tarafından modifiye edilen ABTS katyon radikalının dekolorizasyonu yöntemine göre yapılmıştır [155].

Total antioksidan ölçüm metodunda, oluşturulan radikalın serumda bulunan antioksidanlar tarafından baskılanması spektrofotometre kullanılarak tayin edilmiştir. Absorbans ölçümleri 6. dakikada 734 nm de yapılmıştır. Ölçümlerde kör olarak fosfat tampon çözeltisi (PBS) kullanılmıştır.

Örneğin Hazırlanması

Fosfat Tamponunun Hazırlanması:

8 g NaCl, 0,2 g KCl, 1.44 g Na₂HPO₄.12H₂O, 0.24 g KH₂PO₄ tartılarak 1L distile suda çözülmüştür. Fosfat tamponun pH'ı 7,4'e ayarlanmıştır.

ABTS Katyon Radikalinin Hazırlanması:

0.0384 g ABTS tartılarak 10 ml distile suda çözülüp 7 mM ABTS çözeltisi elde edilmiştir. 0.0099 g potasyum persülfat tartılarak 5 ml distile suda çözülüp 2.45 mM çözelti elde edilmiştir. ABTS çözeltisi ile potasyum persülfat çözeltisi 2:1 oranında karıştırılarak bir gece boyunca karanlıkta oda sıcaklığında bekletilip ABTS radikali elde edilmiştir. ABTS radikali 0.70 (± 0.02) olacak şekilde pH 7,4 fosfat tampon çözeltisi ile 1:3 oranında seyreltilerek kullanılmıştır.

Absorbansı 0.70 (± 0.02) olacak şekilde ayarlanmış 1 ml ABTS radikal çözeltisine 10 μ L serum ilave edilip 6. dakikada absorbans değeri okunmuştur. Elde edilen sonuçlardan hareketle % inhibisyon aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

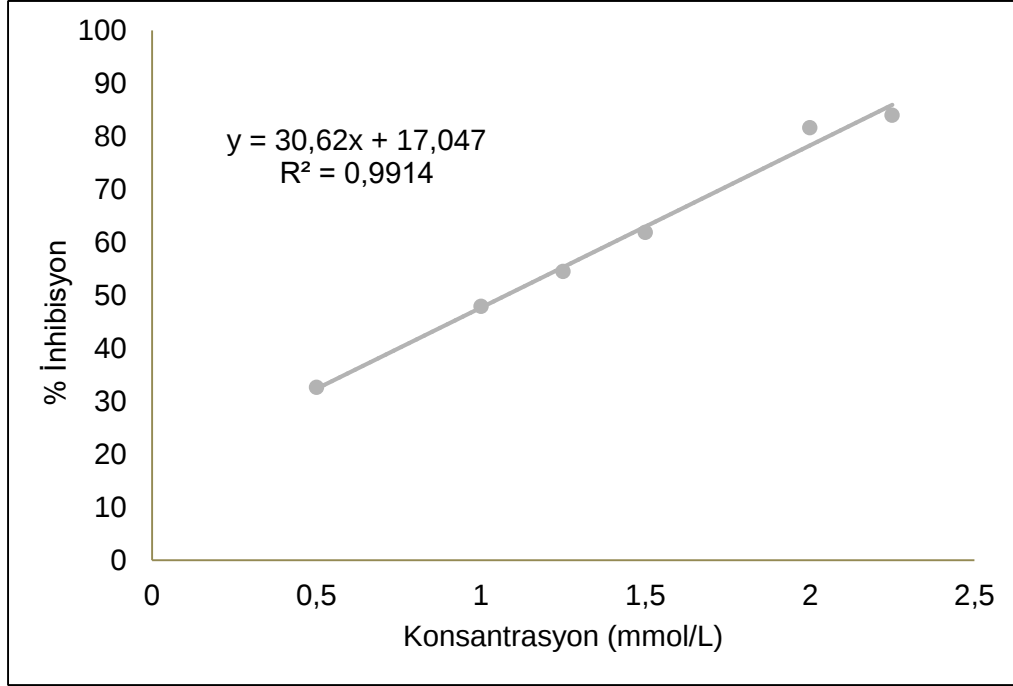
$$\% \text{ inhibisyon} = 100 - [(\text{AbsorbanSörnek} / \text{AbsorbanSABTS}) \times 100] \quad (3.1)$$

Standart Çalışma Çözeltilerinin Hazırlanması

0.0063 g Trolox 10 ml fosfat tamponu içinde çözülerek 2,5 mM stok çözelti elde edilmiştir. 0.5 – 2.25 mM konsantrasyon aralığında 8 standart çözelti hazırlanıp absorbansı ayarlanmış 1 ml ABTS radikal çözeltisine 10 μ L standart çözelti ilave edilip karıştırılmıştır. 6. dakikada çözeltinin absorbansı okunmuştur. Standartlar için ölçülen absorbans değerlerinden hareketle hesaplanan % inhibisyon değerleri Çizelge 3.10'da gösterilmiştir. Konsantrasyona karşılık gelen % inhibisyon değerleri ile oluşturulan kalibrasyon grafiği Şekil 3.5'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.13. TAK standart çözeltilerinin inhibisyon değerleri

Konsantrasyon (mmol/L)	% İnhibisyon
0,50	32,63
1,00	47,91
1,25	54,51
1,50	61,89
2,00	81,62
2,25	83,97



Şekil 3.5. TAK kalibrasyon grafiği

TAK yönteminin kesinliği (Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik)

Serum TAK düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılan gün içi çalışmalarında üç farklı örnek seçilmiş ve bu örnekler üçer kez analiz edilmiştir. Ölçüm sonuçlarının standart sapması hesaplanarak tekrarlanabilirlikleri kontrol edilmiştir (Çizelge 3.11). Günler arası yapılan çalışmada ise üç farklı örnek üç gün analiz edilmiştir (Çizelge 3.12).

Çizelge 3.14. TAK değerleri gün içi tekrarlanabilirlik

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
1.ölçüm (mmol/L)	2,27	2,41	2,37
2.ölçüm (mmol/L)	2,21	2,30	2,38
3.ölçüm (mmol/L)	2,39	2,39	2,33
Ortalama değer	2,29	2,37	2,36
Standart sapma	0,09	0,06	0,03
Varyasyon katsayısı	4,00	2,48	1,12

Çizelge 3.15. TAK değerleri günler arası tekrarlanabilirlik

	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3
I. gün ölçüm (ng/mL)	1,79	2,45	1,82
II. gün ölçüm (ng/mL)	1,74	2,51	1,72
III. gün ölçüm (ng/mL)	1,78	2,46	1,78
Ortalama değer	1,77	2,47	1,77
Standart sapma	0,03	0,03	0,05
Varyasyon katsayısı	1,49	1,30	2,84

3.6.6. Ayak bileği kol basınç indeksi ölçümü

Katılımcıların ayak bileği kol basınç indeksi (ABI), sol üst kola manşon bağlanarak 220 mm Hg ya da beklenen sistolik kan basıncının 20-30 mm Hg üstüne çıkacak şekilde şişirilmiştir. Brakial arter üzerine Doppler cihazı yerleştirilerek manşonun havası 5 saniyede 10 mm Hg düşecek şekilde boşaltılmaya başlanmış Doppler cihazından nabız alındığında nabız alınan sistolik kan basıncı not edilmiştir. Daha sonra sol diz kapağı altına manşon bağlanarak 220mm Hg ya da beklenen sistolik kan basıncının 20-30 mm Hg üstüne çıkacak şekilde şişirilmiştir. Dorsalis pedis üzerine Doppler cihazı yerleştirilerek manşonun havası 5 saniyede 10 mm Hg düşecek şekilde boşaltılmaya başlanmıştır. Doppler cihazında nabız alındığında nabız alınan sistolik kan basıncı not edilmiştir. İki sistolik basınç koldaki üstteki olacak şekilde bölünmüştür. Elde edilen rakam ABI olarak not edilmiştir [121].

$$ABI = \text{Ayak bileği sistolik basıncı (max)} / \text{Brakial sistolik basıncı (max)} \quad (3.2)$$

3.6.7. Diğer ölçümler

Biyokimyasal parametrelerden açlık kan glukozu, trigliserit, total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol analizleri Gazi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yaptırılmıştır. Açlık kan glukozu heksokinaz yöntemi ve BeckmanCoulter kiti, AU5800 analizatörü (Beckman Coulter, CA, USA) ile ölçülmüştür. Trigliserit, total kolesterol, LDL-K ve HDL-K analizleri aynı cihaz ile spektrofotometrik yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

TSH (µIU/ml), sT₄ (ng/dl), sT₃ (pg/ml) parametreleri CLIA metodu ile Beckman Coulter kiti kullanılarak ölçülmüştür. (Abbott Architect I200 otoanalizör, USA).

Serum glukoz için 74-100 mg/dL, LDL-K için 60-130 mg/dL, HDL-K için 40-60 mg/dL, total kolesterol için 0-200 mg/dL, trigliserit için <150 mg/dL, sT_3 için 2,6-4,37 pg/mL, sT_4 için 0,61-1,12 ng/dL, TSH için 0,38-5,33 mIU/mL değerleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı referans aralıkları olarak alınmıştır.

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi “SPSS for Windows 22.0” istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata ($X \pm SH$) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıp dağılmadığının değerlendirilmesinde “Kolmogorov-Smirnov testi” kullanılmıştır. Üç grup arasındaki farklar tek yönlü varyans analizi ANOVA ve bunu takiben gruplar arası çoklu karşılaştırmalar Post Hoc ve Tukey testi ile değerlendirilmiştir. Parametrik ve nonparametrik değişkenlerin aralarındaki korelasyonun değerlendirilmesi için sırasıyla Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında $p < 0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Anabilim Dalı Tiroid polikliniğine başvuran yeni tanı almış veya tedavisine henüz başlanmamış, 38 subklinik hipertiroidili ve 31 subklinik hipotiroidili hasta ile herhangi bir sistemik hastalığı olmayan ve daha öncesinde tiroid hastalığı bulunmayan 44 sağlıklı kişi çalışma grubunu oluşturmaktadır.

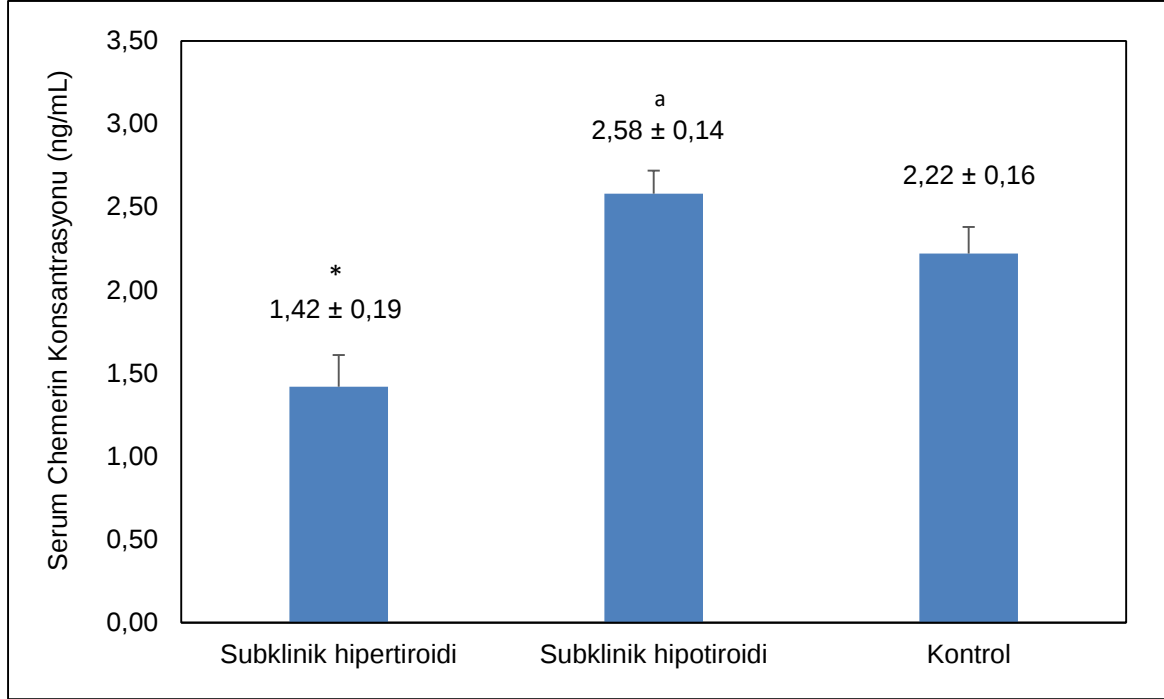
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında, kan örneklerinden elde edilen serumlardan ELISA metodu ile chemerin, vaspin, IL-10 ve Okside LDL, spektrofotometrik yöntem ile total antioksidan kapasite ölçümü yapılmıştır. Ayak bileği/kol basınç indeksleri Doppler cihazı ile ölçülmüştür.

Çizelge 4.1’de çalışmamıza katılan bireylerin cinsiyet, yaş ortalaması, yaş gruplarına göre dağılımları, beden kitle indeksi, bel çevresi, bel kalça oranı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, eğitim durumu, sigara ve alkol kullanma durumu, ilaç kullanma durumu, ailede kronik hastalık olma durumu, ailede var olan kronik hastalık öyküsü özellikleri verilmiştir.

Şekil 4.1’ de subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi ve sağlıklı kontrol gruplarının serum chemerin düzeyleri verilmiştir. Serum chemerin düzeyleri subklinik hipertiroidi grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,01$). Subklinik hipotiroidili hastalarda chemerin düzeyleri subklinik hipertiroidili hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). Subklinik hipotiroidili ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum chemerin düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.1. Çalışma grubunun karakteristik özellikleri.

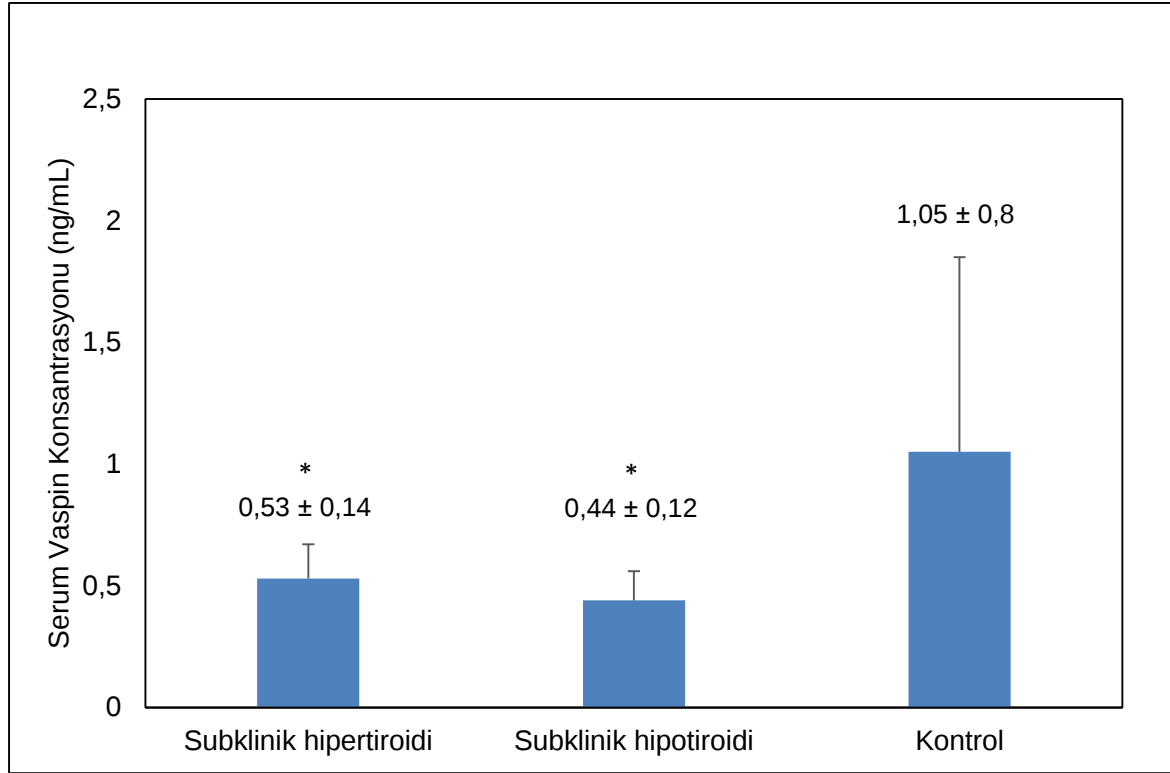
		Subklinik Hipertiroidi (N=38)	Subklinik Hipotiroidi (N=31)	Kontrol (n=44)
Yaş (X±SH)		46,37±2,28	44,39±2,55	45,41±1,95
Yaş aralığı	<35	7	9	9
	35-50	18	9	23
	>50	13	13	12
Cinsiyet	Erkek	7	6	32
	Kadın	31	25	24
	Premenapoz	16	12	8
	Postmenapoz	15	13	12
BKİ (X±SH)		26,52 ± 0,78	27,77±0,68	26,14±0,78
Beden Kitle İndeksi	≤24,9	13	7	21
	25-29,9	17	15	16
	≥30	8	9	7
Bel Çevresi (cm) (X±SH)		79,94 ± 1,98	92,16±2,49	86,11±1,93
Bel/Kalça Oranı(X±SH)		0,82 ± 0,01	0,88±0,27	0,84±0,02
Sistolik Kan Basıncı (mm Hg)		112,68 ± 0,56	116,03±4,67	113,77±0,59
Diastolik Kan Basıncı (mm Hg)		77,24 ± 0,80	68,55±0,44	72,95±0,89
Eğitim durumu	Okuryazar değil	1	0	2
	İlköğretim	10	1	10
	Lise	24	26	30
	Üniversite	3	4	2
İlaç Kullanma Durumu	Kullanıyor	17	17	14
	Kullanmıyor	21	14	30
Sigara Kullanımı	Evet	16	11	12
	Hayır	18	14	32
	Geçmişte Kullanmış	4	6	0
Alkol Kullanımı	Evet	8	8	1
	Hayır	27	20	43
	Geçmişte Kullanmış	3	3	0
Ailede Kronik Hastalık Öyküsü	Var	19	20	20
	Yok	19	11	24
Ailede Olan Kronik Hastalık Çeşidi	Hipertansiyon	4	5	5
	Diyabet	8	3	1
	Kalp hastalığı	2	1	0
	Tiroid	4	6	0
	Hiperlipidemi	1	4	6
	Siroz	0	1	8



*p<0,01, Kontrol grubuna göre farklılık; ^a p<0,01, Subklinik hipertiroidili gruba göre farklılık

Şekil 4.1. Çalışma gruplarında serum chemerin düzeylerinin karşılaştırılması

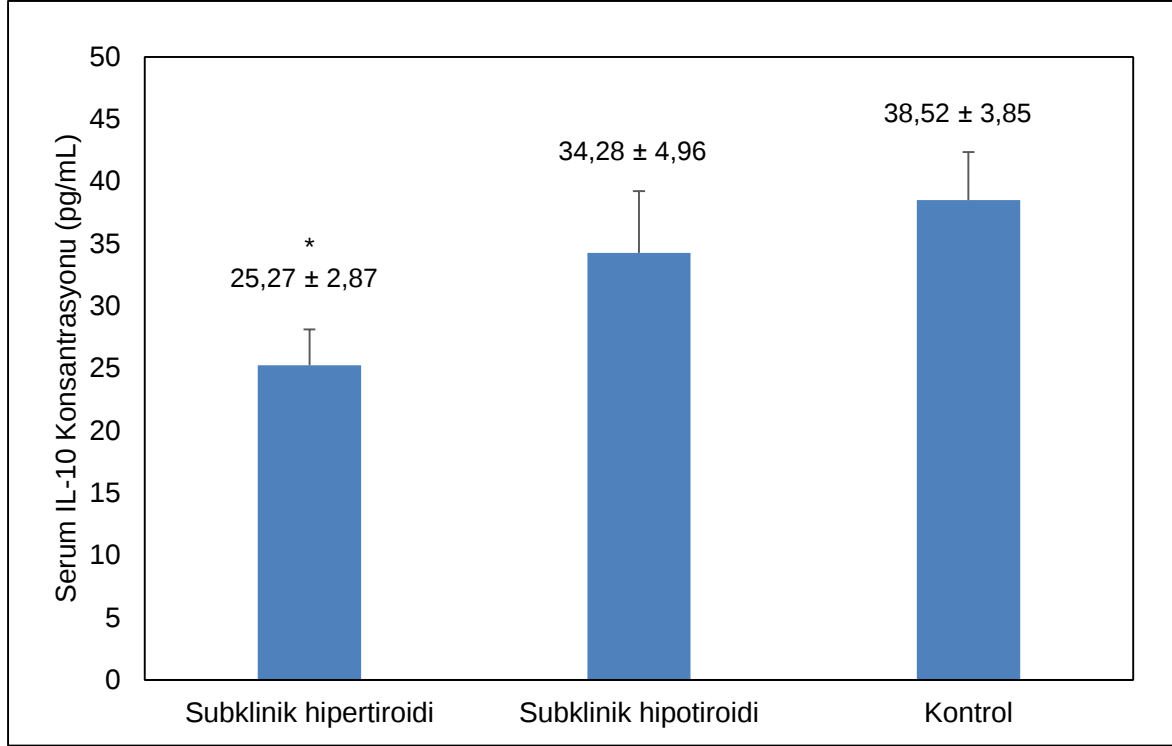
Şekil 4.2’de subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi ve sağlıklı kontrol gruplarının serum vaspin düzeyleri verilmiştir. Serum vaspin düzeyleri subklinik hipotiroidili ve subklinik hipertiroidili hastalarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulunmuştur ($p<0,01$) (Şekil 4.2). Subklinik hipertiroidi ve subklinik hipertiroidi hasta grupları arasında serum vaspin düzeylerinde istatistiksel açıdan farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).



* p<0,01, Kontrol grubuna göre farklılık

Şekil 4. 2. Çalışma gruplarında serum vaspın düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 4.3'te subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi ve sağlıklı kontrol gruplarının serum IL-10 düzeyleri verilmiştir. Serum IL-10 düzeyleri subklinik hipertiroidili hastalarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Subklinik hipertiroidi ile subklinik hipotiroidi ve sağlıklı kontrol grupları arasında serum IL-10 düzeylerinde istatistiksel açıdan farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

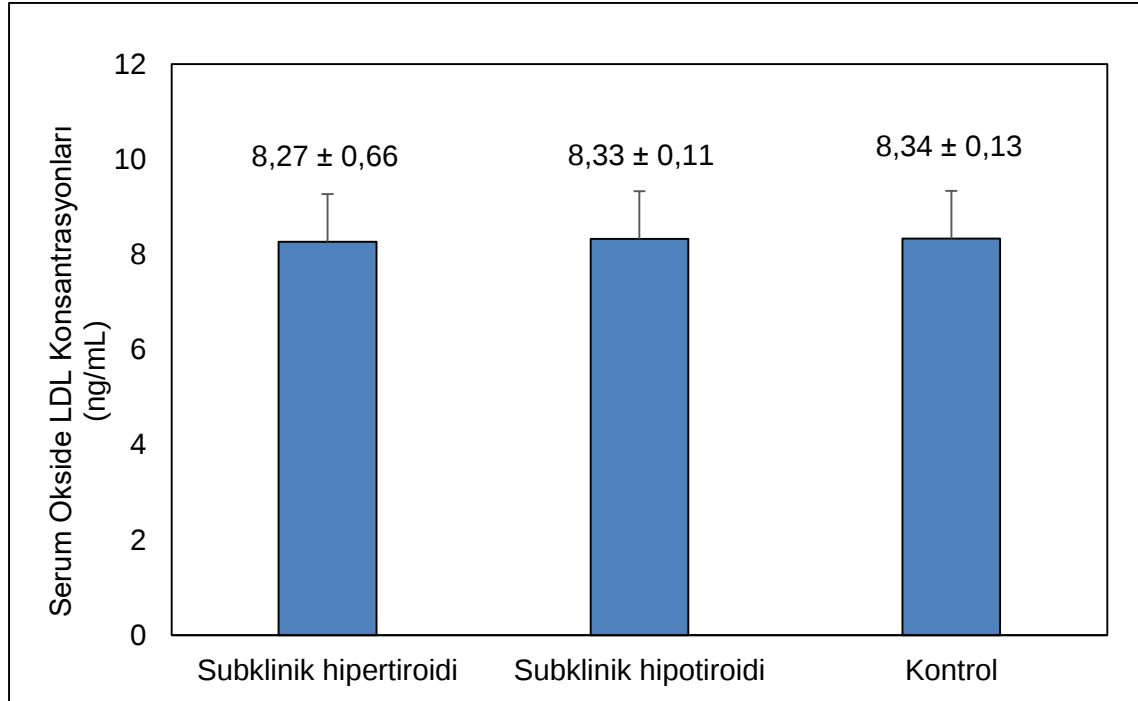


* Kontrol grubuna göre farklılık, $p < 0,01$

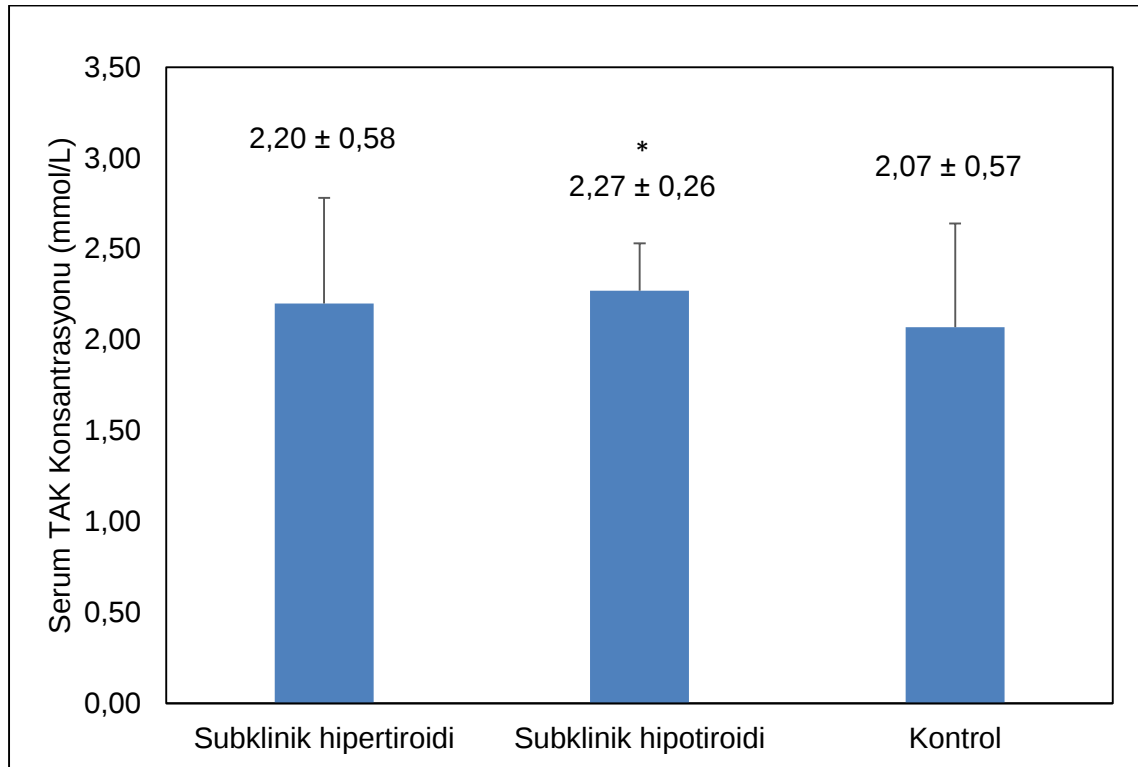
Şekil 4.3. Çalışma gruplarında serum IL-10 düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 4.4'te subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi ve sağlıklı kontrol gruplarının serum okside LDL düzeyleri verilmiştir. Serum Okside LDL düzeylerinde gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Şekil 4.5'te subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi ve sağlıklı kontrol gruplarının serum TAK düzeyleri verilmiştir. Serum TAK düzeyleri subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$). Subklinik hipertiroidili hastaların TAK düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$).



Şekil 4.4. Çalışma gruplarında serum Okside LDL düzeylerinin karşılaştırılması

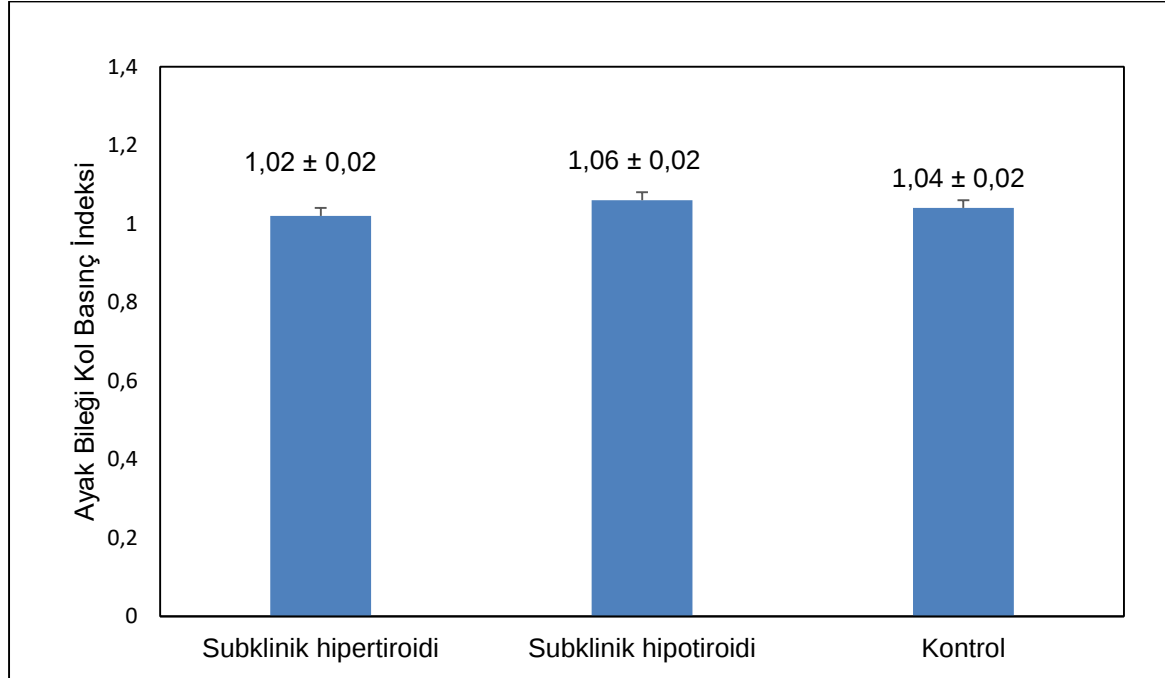


*p<0,01, Kontrol grubuna göre farklılık

Şekil 4.5. Çalışma gruplarında serum TAK düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 4.6'da subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi ve sağlıklı kontrol gruplarının ayak bileği/kol basınç indeksi verilmiştir. Gruplar arası ayak bileği kol basınç

indeksleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 4.6. Çalışma gruplarında bireylerin ayak bileği kol basınç indekslerinin karşılaştırılması

Çizelge 4.2’de serum glukoz, total kolesterol, HDL- K, LDL-K, trigliserit, sT_3 , sT_4 ve TSH düzeyleri açısından subklinik hipertiroidi ve kontrol grubu arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede serum glukoz, serbest T_3 , serbest T_4 ve TSH düzeylerinde gruplar arası istatistiksel farklılıklar bulunmuştur (sırasıyla; $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,01$, $p<0,01$). Serum total kolesterol, HDL-K, LDL-K ve trigliserit düzeylerinde subklinik hipertiroidi ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.3’de glukoz, serum total kolesterol, HDL- K, LDL-K, trigliserit, sT_3 , sT_4 ve TSH düzeyleri açısından subklinik hipotiroidi ve kontrol grubu arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede serum sT_3 , sT_4 ve TSH düzeylerinde gruplar arası anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,01$). Glukoz, serum total kolesterol, HDL-K, LDL-K ve trigliserit düzeylerinde subklinik hipotiroidi ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.4’de serum glukoz, total kolesterol, HDL- K, LDL-K trigliserit sT_3 , sT_4 ve TSH düzeyleri açısından subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi grupları arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede serum TSH düzeylerinde gruplar arası istatistiksel anlamlılık bulunmuştur ($p<0,05$). Serum glukoz, total kolesterol, HDL-K, LDL-K HDL kolesterol, LDL kolesterol, sT_3 , sT_4 ve trigliserit düzeylerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.4.).

Çizelge 4.2. Subklinik hipertiroidi ve kontrol grubunda biyokimyasal parametreler

	Subklinik hipertiroidi (n=38)	Kontrol (n=44)	p
Glukoz (mg/dL)	99,78 ± 2,62*	91,95±1,98	<0,05
TK (mg/dL)	146,07 ± 7,29	162,77±6,16	>0,05
HDL-K (mg/dL)	45,62 ± 1,02	44,93±1,15	>0,05
LDL-K (mg/dL)	110,24 ± 4,53	104,40±4,64	>0,05
Trigliserit (mg/dL)	148,91±10,04	140,12±11,73	>0,05
sT_3 (pg/mL)	3,46±0,07**	2,87±0,06	<0,01
sT_4 (ng/dL)	0,93±0,02**	1,18±0,04	<0,01
TSH (mIU/mL)	0,20±0,02**	1,93±0,13	<0,01

*Kontrol grubuna göre farklılık, $p<0,05$; **Kontrol grubuna göre farklılık, $p<0,01$

Çizelge 4.3. Subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunda biyokimyasal parametreler

	Subklinik hipotiroidi (n=38)	Kontrol (n=44)	P
Glukoz (mg/dL)	93,47±1,80	91,95±1,98	>0,05
TK (mg/dL)	168,71±7,29	162,77±6,16	>0,05
HDL-K (mg/dL)	47,11±1,64	44,93±1,15	>0,05
LDL-K (mg/dL)	111,73±6,01	104,40±4,64	>0,05
Trigliserit (mg/dL)	127,73±8,99	140,12±11,73	>0,05
sT_3 (pg/mL)	3,26±0,05*	2,87±0,06	<0,01
sT_4 (ng/dL)	0,84±0,28*	1,18±0,04	<0,01
TSH (mIU/mL)	7,68±0,64*	1,93±0,13	<0,01

**Kontrol grubuna göre farklılık, $p<0,01$

Çizelge 4.4. Subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi grubunda biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Subklinik hipotiroidi (n=31)	Subklinik hipertiroidi (n=38)	p
Glukoz (mg/dL)	93,47±1,80	99,78 ± 2,62	>0,05
TK (mg/dL)	168,71±7,29	146,07 ± 7,29	>0,05
HDL-K (mg/dL)	47,11±1,64	45,62 ± 1,02	>0,05
LDL-K (mg/dL)	111,73±6,01	110,24 ± 4,53	>0,05
Trigliserit (mg/dL)	127,73±8,99	148,91±10,04	>0,05
sT_3 (pg/mL)	3,26±0,05	3,46±0,07	>0,05
sT_4 (ng/dL)	0,84±0,28	0,93±0,02	>0,05
TSH (mIU/mL)	7,68±0,64 **	0,20±0,02	<0,01

** Subklinik hipertiroidi grubuna göre farklılık, $p<0,01$

Çizelge 4.5'te cinsiyet, yaş ortalaması, BKİ, bel çevresi, bel kalça oranı sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı açısından subklinik hipertiroidi ve kontrol grubu arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede diyastolik kan basıncı değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). İki grup arasında cinsiyet, yaş ortalaması, BKİ, bel çevresi, bel kalça oranı sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı açısından istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.6'da cinsiyet, yaş ortalaması, BKİ, bel çevresi, bel kalça oranı sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı açısından subklinik hipotiroidi ve kontrol grubu arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı açısından subklinik hipertiroidi ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). İki grup arasında yaş ortalaması, cinsiyet, BKİ, bel çevresi ve bel kalça oranı bakımından istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.7'de cinsiyet, yaş ortalaması, BKİ, bel çevresi, bel kalça oranı sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı açısından subklinik hipotiroidi ve kontrol grubu arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı farklılıklar bulunmuştur (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,05$). İki grup arasında yaş, cinsiyet, BKİ ve bel kalça oranında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.7)

Çizelge 4.5. Subklinik hipertiroidi ve kontrol grubunda antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

	Subklinik hipertiroidi (n=38)	Kontrol (n=44)	p
Cinsiyet (E/K)	7/31	12/32	>0,05
Yaş ortalaması	46,37±2,28	45,41±1,95	>0,05
BKİ (kg/m ²)	26,52 ± 0,78	26,14±0,78	>0,05
Bel çevresi (cm)	79,94 ± 1,98	86,11±1,94	>0,05
Bel/kalça oranı	0,82 ± 0,01	0,84±0,19	>0,05
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	112,68 ± 0,56	113,77±0,59	>0,05
Diyastolik kan basıncı (mm Hg)	77,24 ± 0,80*	72,95±0,90	<0,05

*Kontrol grubuna göre farklılık, $p<0,05$

Çizelge 4.6. Subklinik hipotiroidi ve kontrol grubunda antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

	Subklinik hipotiroidi (n=38)	Kontrol (n=44)	p
Cinsiyet (E/K)	6/25	12/32	>0,05
Yaş ortalaması	44,39±2,55	45,41±1,95	>0,05
BKİ (kg/m ²)	27,77±0,68	26,14±0,78	>0,05
Bel çevresi (cm)	92,16±2,49	86,11±1,94	>0,05
Bel/kalça oranı	0,88±0,27	0,84±0,19	>0,05
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	116,03±4,67*	113,77±0,59	<0,05
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	68,55±0,44*	72,95±0,90	<0,05

**Kontrol grubuna göre farklılık, p<0,05

Çizelge 4.7. Subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi grubunda antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

	Subklinik hipotiroidi (n=38)	Subklinik hipertiroidi (n=38)	p
Cinsiyet (E/K)	6/25	7/31	>0,05
Yaş ortalaması	44,39±2,55	46,37±2,28	>0,05
BKİ (kg/m ²)	27,77±0,68	26,52 ± 0,78	>0,05
Bel çevresi (cm)	92,16±2,49*	79,94 ± 1,98	<0,05
Bel/kalça oranı	0,88±0,27	0,82 ± 0,01	>0,05
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	116,03±4,67*	112,68 ± 0,56	<0,05
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	68,55±0,44*	77,24 ± 0,80	<0,05

*Subklinik Hipertiroidi grubuna göre farklılık, p<0,05

Subklinik hipertiroidili hastalarda cinsiyete göre yapılan değerlendirmede serum chemerin, vaspın, okside LDL, IL-10, TAK düzeyleri ve ayak bileği kol basınç indeksinde kadın ve erkek bireyler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Çizelge 4.8).

Subklinik hipotiroidili hastalarda cinsiyete göre yapılan değerlendirmede serum chemerin, vaspın, okside LDL, IL-10, TAK düzeyleri ve ayak bileği kol basınç indeksinde kadın ve erkek bireyler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Çizelge 4.9).

Sağlıklı kontroller grubunda cinsiyete göre yapılan değerlendirmede serum chemerin düzeyleri erkeklerde kadınlara göre istatistiksel açıdan yüksek bulunmuştur (p<0,01) (Çizelge 4.9). Serum vaspın, okside LDL, IL-10, TAK düzeyleri ve ayak bileği kol basınç indeksinde kadın ve erkek bireyler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (Çizelge 4.10).

Çizelge 4.8. Subklinik hipertiroidi grubunda cinsiyete göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Cinsiyet	N	X±SH	p
Chemerin (ng/mL)	Kadın	31	1,50±0,23	>0,05
	Erkek	7	1,04±0,16	
Vaspin (ng/mL)	Kadın	31	0,6±0,17	>0,05
	Erkek	7	0,17±0,07	
Okside LDL (ng/mL)	Kadın	31	8,28±0,08	>0,05
	Erkek	7	8,18±0,13	
IL-10 (pg/mL)	Kadın	31	25,27±2,91	>0,05
	Erkek	7	25,24±9,42	
TAK (mmol/L)	Kadın	31	2,21±0,31	>0,05
	Erkek	7	2,11±0,02	
ABI	Kadın	31	1,02±0,23	>0,05
	Erkek	7	1,02±0,05	

Çizelge 4.9. Subklinik Hipotirodi grubunda cinsiyete göre ölçülen parametre düzeylerinin karşılaştırılması

	Cinsiyet	N	X±SH	P
Chemerin (ng/mL)	Kadın	25	2,59±0,16	>0,05
	Erkek	6	2,52±0,36	
Vaspin (ng/mL)	Kadın	25	0,39±0,14	>0,05
	Erkek	6	0,62±0,32	
Okside LDL (ng/mL)	Kadın	25	8,29±0,13	>0,05
	Erkek	6	8,46±0,24	
IL-10 (pg/mL)	Kadın	25	35,43±5,28	>0,05
	Erkek	6	29,45±14,15	
TAK (mmol/L)	Kadın	25	2,27±0,03	>0,05
	Erkek	6	2,22±0,07	
ABI	Kadın	25	1,07±0,03	>0,05
	Erkek	6	0,98±0,04	

Çizelge 4.10. Kontrol grubunda cinsiyete göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Cinsiyet	N	X±SH	P
Chemerin (ng/mL)	Kadın	32	1,95±1,12**	<0,01
	Erkek	12	2,94±0,57	
Vaspin (ng/mL)	Kadın	32	1,03±0,59	>0,05
	Erkek	12	1,08±0,58	
Okside LDL (ng/mL)	Kadın	32	8,21±0,91	>0,05
	Erkek	12	8,68±0,68	
IL-10 (pg/mL)	Kadın	32	38,39±25,95	>0,05
	Erkek	12	38,84±25,64	
TAK (mmol/L)	Kadın	32	2,04±0,42	>0,05
	Erkek	12	2,15±0,21	
ABI	Kadın	32	1,04±0,02	>0,05
	Erkek	12	2,94±0,03	

**Erkek grubuna göre farklılık, p<0,01

Subklinik hipertiroidi hastalarında BKİ'ye göre yapılan değerlendirmede beden kitle indeksi 30 ve üstü olan grupta serum vaspin değerleri; beden kitle indeksi 24,99 ve altı olan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,05) (Çizelge 4.11). BKİ değerleri ≤24,99, 25-29,99 ve ≥30 olan bireyler

arasında serum chemerin, okside LDL, IL-10, TAK ve ABI değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.11).

Subklinik hipotiroidili hastalarda BKİ'ye göre yapılan değerlendirmede BKİ $\leq 24,99$, 25-29,99 ve ≥ 30 grupları arasında serum chemerin, vaspın, okside LDL, IL-10, TAK ve ABI değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.12).

Kontrol grubunda BKİ'ye göre yapılan değerlendirmede BKİ $\leq 24,99$, 25-29,99 ve ≥ 30 olan gruplar arasında serum chemerin, vaspın, okside LDL, IL-10, TAK ve ABI değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.13).

Çizelge 4.11. Subklinik hipertiroidi grubunda BKİ aralıklarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	BKİ	N	$\bar{X} \pm SH$	p
Chemerin (ng/mL)	<24,99	13	1,63 $\pm$ 0,38	>0,05
	25-29,99	17	1,39 $\pm$ 0,33	
	≥ 30	8	1,13 $\pm$ 0,49	
Vaspın (ng/mL)	<24,99	13	0,18 $\pm$ 0,06	p<0,05
	25-29,99	17	0,49 $\pm$ 0,15	
	≥ 30	8	1,51 $\pm$ 0,53*	
Okside LDL (ng/mL)	<24,99	13	8,28 $\pm$ 0,12	>0,05
	25-29,99	17	8,27 $\pm$ 0,08	
	≥ 30	8	8,25 $\pm$ 0,14	
IL-10 (pg/mL)	<24,99	13	21,36 $\pm$ 3,12	>0,05
	25-29,99	17	29,61 $\pm$ 5,72	
	≥ 30	8	22,39 $\pm$ 3,19	
TAK (mmol/L)	<24,99	13	2,23 $\pm$ 0,11	>0,05
	25-29,99	17	2,20 $\pm$ 0,09	
	≥ 30	8	2,12 $\pm$ 0,09	
ABI	<24,99	13	1,03 $\pm$ 0,04	>0,05
	25-29,99	17	1,00 $\pm$ 0,02	
	≥ 30	8	1,05 $\pm$ 0,06	

*<24,99 grubuna anlamlı farklılık

Çizelge 4.12. Subklinik hipotiroidi grubunda BKİ aralıklarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	BKİ	N=31	X±SH	p
Chemerin (ng/mL)	<24,99	7	2,70±0,19	>0,05
	25-29,99	15	2,75±0,18	
	≥30	9	2,17±0,37	
Vaspin (ng/mL)	<24,99	7	0,34±0,15	>0,05
	25-29,99	15	0,30±0,07	
	≥30	9	0,75±0,41	
Okside LDL (ng/mL)	<24,99	7	8,29±0,23	>0,05
	25-29,99	15	8,42±0,14	
	≥30	9	8,21±0,28	
IL-10 (pg/mL)	<24,99	7	44,89±9,34	>0,05
	25-29,99	15	31,35±7,61	
	≥30	9	30,89±9,19	
TAK (mmol/L)	<24,99	7	2,30±0,04	>0,05
	25-29,99	15	2,27±0,03	
	≥30	9	2,21±0,03	
ABI	<24,99	7	1,06±0,04	>0,05
	25-29,99	15	1,06±0,03	
	≥30	9	1,03±0,05	

Çizelge 4.13. Kontrol grubunda BKİ aralıklarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	BKİ	N=44	X±SH	p
Chemerin (ng/mL)	<24,99	21	2,32±0,25	>0,05
	25-29,99	16	2,02±0,28	
	≥30	7	2,36±0,36	
Vaspin (ng/mL)	<24,99	21	1,10±0,13	>0,05
	25-29,99	16	0,89±0,11	
	≥30	7	1,19±0,31	
Okside LDL (ng/mL)	<24,99	21	8,26±0,19	>0,05
	25-29,99	16	8,33±0,25	
	≥30	7	8,59±0,25	
IL-10 (pg/mL)	<24,99	21	35,76±5,46	>0,05
	25-29,99	16	38,18±5,48	
	≥30	7	47,52±13,46	
TAK (mmol/L)	<24,99	21	2,02±0,11	>0,05
	25-29,99	16	2,17±0,06	
	≥30	7	2,01±0,08	
ABI	<24,99	21	1,06±0,03	>0,05
	25-29,99	16	1,03±0,03	
	≥30	7	0,99±0,02	

Çizelge 4.14'te subklinik hipertiroidi hastalarında yaşa göre yapılan değerlendirmede <35, 35-50 ve 50 yaş üstü gruplarında serum chemerin, vaspin, IL-10, okside LDL, TAK ve ABI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Subklinik hipotiroidili hastalarda yaşa göre yapılan değerlendirmede <35, 35-50 ve 50 yaş üstü gruplarında serum chemerin, vaspin, IL-10, okside LDL, TAK ve ABI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.15).

Kontrol grubunda yaşa göre yapılan değerlendirmede <35, 35-50 ve 50 yaş üstü gruplarında serum chemerin, vaspin, IL-10, okside LDL, TAK ve ABI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.16)

Çizelge 4.14. Subklinik hipertiroidi grubunda yaş aralıklarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Yaş	N=38	X $\pm$ SH	p
Chemerin (ng/mL)	<35	7	1,79 $\pm$ 0,69	>0,05
	35-50	18	1,21 $\pm$ 0,09	
	>50	13	1,52 $\pm$ 0,44	
Vaspin (ng/mL)	<35	7	0,21 $\pm$ 0,10	>0,05
	35-50	18	0,63 $\pm$ 0,22	
	>50	13	0,57 $\pm$ 0,26	
Okside LDL (ng/mL)	<35	7	8,32 $\pm$ 0,20	>0,05
	35-50	18	8,25 $\pm$ 0,09	
	>50	13	8,36 $\pm$ 0,10	
IL-10 (pg/mL)	<35	7	21,73 $\pm$ 3,44	>0,05
	35-50	18	27,20 $\pm$ 5,43	
	>50	13	24,51 $\pm$ 3,48	
TAK (mmol/L)	<35	7	2,31 $\pm$ 0,09	>0,05
	35-50	18	2,19 $\pm$ 0,01	
	>50	13	2,16 $\pm$ 0,06	
ABI	<35	7	1,02 $\pm$ 0,04	>0,05
	35-50	18	1,03 $\pm$ 0,03	
	>50	13	1,01 $\pm$ 0,03	

Çizelge 4.15. Subklinik hipotiroidi grubunda yaş aralıklarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Yaş	N=31	X±SH	p
Chemerin (ng/mL)	<35	9	2,49±0,22	>0,05
	35-50	9	2,39±0,33	
	>50	13	2,77±0,15	
Vaspin (ng/mL)	<35	9	0,41±0,22	>0,05
	35-50	9	0,35±0,09	
	>50	13	0,53±0,53	
Okside LDL (ng/mL)	<35	9	8,54±0,07	>0,05
	35-50	9	8,08±0,18	
	>50	13	8,36±0,23	
IL-10 (pg/mL)	<35	9	24,19±4,02	>0,05
	35-50	9	42,09±13,4	
	>50	13	35,86±6,87	
TAK (mmol/L)	<35	9	2,25±0,03	>0,05
	35-50	9	2,26±0,07	
	>50	13	2,28±0,04	
ABI	<35	9	1,08±0,05	>0,05
	35-50	9	1,05±0,03	
	>50	13	1,04±0,03	

Çizelge 4.16. Kontrol grubunda yaş aralıklarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Yaş	N=44	X±SH	p
Chemerin (ng/mL)	<35	9	1,68±0,28	>0,05
	35-50	23	2,30±0,24	
	>50	12	2,49±0,32	
Vaspin (ng/mL)	<35	9	0,98±0,24	>0,05
	35-50	23	1,15±0,12	
	>50	12	0,89±0,14	
Okside LDL (ng/mL)	<35	9	8,27±0,16	>0,05
	35-50	23	8,50±0,20	
	>50	12	8,10±0,28	
IL-10 (pg/mL)	<35	9	39,95±9,55	>0,05
	35-50	23	32,15±4,00	
	>50	12	49,65±9,13	
TAK (mmol/L)	<35	9	2,02±0,07	>0,05
	35-50	23	2,12±0,07	
	>50	12	2,03±0,16	
ABI	<35	9	1,07±0,05	>0,05
	35-50	23	1,00±0,02	
	>50	12	1,07±0,04	

Çizelge 4.17’de subklinik hipertiroidi hastalarında bireylerin ilaç kullanma durumlarına göre serum chemerin, vaspin, IL-10, okside LDL, TAK ve ABI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Subklinik hipotiroidi hastalarında bireylerin ilaç kullanma durumlarına göre serum chemerin, vaspın, IL-10, okside LDL, TAK ve ABI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.18).

Sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireylerin ilaç kullanma durumlarına göre serum chemerin, vaspın, IL-10, okside LDL, TAK ve ABI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.19).

Çizelge 4.17. Subklinik hipertiroidi grubunda bireylerin ilaç kullanma durumlarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	İlaç Kullanma	N=38	X±SH	p
Chemerin (ng/mL)	Evet	17	1,40±0,34	>0,05
	Hayır	21	1,43±0,24	
Vaspın (ng/mL)	Evet	17	0,62±0,23	>0,05
	Hayır	21	0,46±0,18	
Okside LDL (ng/mL)	Evet	17	8,30±0,10	>0,05
	Hayır	21	8,25±0,08	
IL-10 (pg/mL)	Evet	17	23,58±2,72	>0,05
	Hayır	21	26,64±4,76	
TAK (mmol/L)	Evet	17	2,12±0,09	>0,05
	Hayır	21	2,26±0,08	
ABI	Evet	17	0,99±0,03	>0,05
	Hayır	21	1,05±0,03	

Çizelge 4.18. Subklinik hipotiroidi grubunda bireylerin ilaç kullanma durumlarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	İlaç Kullanma	N=31	X±SH	P
Chemerin (ng/mL)	Evet	17	2,71±0,18	$p>0,05$
	Hayır	14	2,42±0,23	
Vaspın (ng/mL)	Evet	17	0,49±0,21	$p>0,05$
	Hayır	14	0,39±0,14	
Okside LDL (ng/mL)	Evet	17	8,34±0,19	$p>0,05$
	Hayır	14	8,32±0,10	
IL-10 (pg/mL)	Evet	17	39,17±6,38	$p>0,05$
	Hayır	14	28,34±7,76	
TAK (mmol/L)	Evet	17	2,24±0,03	$p>0,05$
	Hayır	14	2,29±0,04	
ABI	Evet	17	1,03±0,04	$p>0,05$
	Hayır	14	1,08±0,04	

Çizelge 4.19. Kontrol grubunda bireylerin ilaç kullanma durumlarına göre ölçülen parametrelerin değerlendirilmesi

	İlaç Kullanma	N=44	X±SH	p
Chemerin (ng/mL)	Evet	14	2,25±0,28	>0,05
	Hayır	30	2,21±0,21	
Vaspin (ng/mL)	Evet	14	0,98±0,15	>0,05
	Hayır	30	1,07±0,11	
Okside LDL (ng/mL)	Evet	14	8,19±0,32	>0,05
	Hayır	30	8,41±0,13	
IL-10 (pg/mL)	Evet	14	46,67±7,89	>0,05
	Hayır	30	34,71±4,20	
TAK (mmol/L)	Evet	14	2,01±0,16	>0,05
	Hayır	30	2,10±0,04	
ABI	Evet	14	1,05±0,03	>0,05
	Hayır	30	1,03±0,02	

Çizelge 4.20’de subklinik hipertiroidili hastalarda bireylerin ailede kronik hastalık varlığı durumuna göre değerlendirilmesinde serum chemerin, vaspin, IL-10, okside LDL, TAK ve ABI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır(p>0,05).

Çizelge 4.21’de subklinik hipotiroidili hastalarda ailede kronik hastalık varlığı durumuna göre değerlendirilmesinde ailesinde kronik hastalık öyküsü olan bireylerde; kronik hastalık öyküsü olmayan bireylere göre istatistiksel açıdan anlamlı daha yüksek serum okside LDL düzeyleri bulunmuştur (p<0,05). Serum chemerin, vaspin, IL-10, TAK ve ABI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Çizelge 4.21)

Çizelge 4.20. Subklinik Hipertiroidi grubunda ailede kronik hastalık varlığı durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Ailede kronik hastalık varlığı	N=38	X±SH	p
Chemerin (ng/mL)	Var	19	1,21±0,10	>0,05
	Yok	19	1,62±0,38	
Vaspin (ng/mL)	Var	19	0,50±0,25	>0,05
	Yok	19	0,56±0,14	
Okside LDL (ng/mL)	Var	19	8,31±0,09	>0,05
	Yok	19	8,22±0,09	
IL-10 (pg/mL)	Var	19	23,71±4,19	>0,05
	Yok	19	26,83±4,01	
TAK (mmol/L)	Var	19	2,23±0,08	>0,05
	Yok	19	2,17±0,09	
ABI	Var	19	1,03±0,03	>0,05
	Yok	19	1,01±0,03	

Çizelge 4.21. Subklinik hipotiroidi grubunda ailede kronik hastalık varlığı durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Ailede kronik hastalık varlığı	N=31	X±SH	p
Chemerin (ng/mL)	Var	20	2,42±0,19	>0,05
	Yok	11	2,86±0,21	
Vaspin (ng/mL)	Var	20	0,36±0,10	>0,05
	Yok	11	0,59±0,31	
Okside LDL (ng/mL)	Var	20	8,56±0,09*	<0,05
	Yok	11	7,91±0,23	
IL-10 (pg/mL)	Var	20	27,59±3,90	>0,05
	Yok	11	46,44±11,54	
TAK (mmol/L)	Var	20	2,27±0,03	>0,05
	Yok	11	2,26±0,05	
ABI	Var	20	1,04±0,02	>0,05
	Yok	11	1,09±0,04	

*ailesinde kronik hastalık olmayan guba göre anlamlı farklılık

Çizelge 4.22’de sağlıklı kontrol grubunda ailede kronik hastalık varlığı durumuna göre değerlendirilmesinde ailesinde kronik hastalık öyküsü olan bireylerde kronik hastalık öyküsü olmayan bireylere göre istatistiksel açıdan anlamlı daha yüksek serum chemerin düzeyleri bulunmuştur ($p<0,05$) (Çizelge 4.22). Bireylerin ailede kronik hastalık varlığı durumuna göre değerlendirilmesinde kontrol grubunda serum vaspin, IL-10, okside LDL, TAK ve ABI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.22).

Çizelge 4.22. Kontrol grubunda ailede kronik hastalık varlığı durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Ailede kronik hastalık varlığı	N=44	Ortalama±SH	p
Chemerin (ng/mL)	Var	20	2,60±0,21*	<0,05
	Yok	24	1,90±0,23	
Vaspin (ng/mL)	Var	20	1,13±0,12	>0,05
	Yok	24	0,98±0,13	
Okside LDL (ng/mL)	Var	20	8,19±0,23	>0,05
	Yok	24	8,47±0,15	
IL-10 (pg/mL)	Var	20	29,47±6,59	>0,05
	Yok	24	37,42±4,57	
TAK (mmol/L)	Var	20	2,15±0,06	>0,05
	Yok	24	2,01±0,09	
ABI	Var	20	1,03±0,03	>0,05
	Yok	24	1,05±0,02	

*ailesinde kronik hastalık olmayan guba göre anlamlı farklılık

Çizelge 4.23'te subklinik hipertiroidi grubunda ailede var olan kronik hastalık öyküsü çeşidine göre yapılan değerlendirmede ailesinde hipertansiyon, diyabet, kalp hastalığı, tiroid ve hiperlipidemi kronik hastalığı olan bireyler arasında serum chemerin, vaspin, IL-10, okside LDL, TAK ve ABI bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.23. Subklinik hipertiroidi grubunda ailede var olan kronik hastalık çeşidine göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Ailede var olan kronik hastalık çeşidi	N=19	X±SH	p
Chemerin (ng/mL)	Hipertansiyon	4	1,63±0,39	>0,05
	Diyabet	8	1,32±0,34	
	Kalp hastalığı	2	1,24±0,12	
	Tiroid	4	1,50±0,44	
	Hiperlipidemi	1	0,97	
Vaspin (ng/mL)	Hipertansiyon	4	0,27±0,14	>0,05
	Diyabet	8	0,56±0,14	
	Kalp hastalığı	2	0,04±0,44	
	Tiroid	4	0,97±0,04	
	Hiperlipidemi	1	0,05	
Okside LDL (ng/mL)	Hipertansiyon	4	8,30±0,14	>0,05
	Diyabet	8	8,35±0,17	
	Kalp hastalığı	2	8,15±0,47	
	Tiroid	4	8,44±0,03	
	Hiperlipidemi	1	8,02	
IL-10 (pg/mL)	Hipertansiyon	4	26,83±7,91	>0,05
	Diyabet	8	24,73±8,46	
	Kalp hastalığı	2	31,45±5,74	
	Tiroid	4	19,07±1,05	
	Hiperlipidemi	1	12,86	
TAK (mmol/L)	Hipertansiyon	4	2,30±0,09	>0,05
	Diyabet	8	2,31±0,09	
	Kalp hastalığı	2	1,68±0,59	
	Tiroid	4	2,36±0,07	
	Hiperlipidemi	1	1,83	
ABI	Hipertansiyon	4	0,99±0,03	>0,05
	Diyabet	8	1,01±0,08	
	Kalp hastalığı	2	1,11±0,03	
	Tiroid	4	1,06±0,11	
	Hiperlipidemi	1	1,09	

Çizelge 4.24. Kontrol grubunda ailede var olan kronik hastalık çeşidine göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Ailede var olan kronik hastalık çeşidi	N	X±SH	p
Chemerin (ng/mL)	Hipertansiyon	6	2,64±0,47	>0,05
	Diyabet	8	2,60±0,26	
	Kalp hastalığı	5	2,39±0,47	
	Tiroid	1	3,43	
Vaspin (ng/mL)	Hipertansiyon	6	1,14±0,12	>0,05
	Diyabet	8	1,23±0,21	
	Kalp hastalığı	5	0,96±0,31	
	Tiroid	1	1,15	
Okside LDL (ng/mL)	Hipertansiyon	6	9,07±0,27	>0,05
	Diyabet	8	7,98±0,32	
	Kalp hastalığı	5	7,40±0,40	
	Tiroid	1	8,54	
IL-10 (pg/mL)	Hipertansiyon	6	37,68±11,20	>0,05
	Diyabet	8	28,48±5,54	
	Kalp hastalığı	5	64,01±18,37	
	Tiroid	1	22,65	
TAK (mmol/L)	Hipertansiyon	6	2,27±0,09	>0,05
	Diyabet	8	2,06±0,07	
	Kalp hastalığı	5	2,16±0,13	
	Tiroid	1	2,20	
ABI	Hipertansiyon	6	1,03±0,04	>0,05
	Diyabet	8	1,07±0,05	
	Kalp hastalığı	5	0,95±0,05	
	Tiroid	1	1,09	

Çizelge 4.24 'te kontrol grubunda ailede var olan kronik hastalık öyküsü çeşidine göre yapılan değerlendirmede ailesinde hipertansiyon, diyabet, kalp hastalığı, tiroid ve hiperlipidemi kronik hastalığı olan bireyler arasında serum chemerin, vaspin, IL-10, okside LDL, TAK ve ABI bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.25'te subklinik hipotiroidi grubunda ailede var olan kronik hastalık öyküsü çeşidine göre yapılan değerlendirmede ailesinde hipertansiyon, diyabet, kalp hastalığı, tiroid, hiperlipidemi ve siroz kronik hastalığı olan bireyler arasında serum chemerin, vaspin, IL-10, okside LDL, TAK ve ABI bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.25. Subklinik hipotiroidi grubunda ailede var olan kronik hastalık çeşidine göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Ailede var olan kronik hastalık çeşidi	N=20	X±SH	p
Chemerin (ng/mL)	Hipertansiyon	5	2,40±0,40	>0,05
	Diyabet	3	2,46±0,21	
	Kalp hastalığı	1	3,44	
	Tiroid	6	1,98±0,45	
	Hiperlidemi	4	2,84±0,29	
	Siroz	1	2,38	
Vaspin (ng/mL)	Hipertansiyon	5	0,57±0,38	>0,05
	Diyabet	3	0,31±0,15	
	Kalp hastalığı	1	0,59	
	Tiroid	6	0,34±0,17	
	Hiperlidemi	4	0,13±0,08	
	Siroz	1	0,30	
Okside LDL (ng/mL)	Hipertansiyon	5	8,68±0,12	>0,05
	Diyabet	3	8,71±0,12	
	Kalp hastalığı	1	8,68	
	Tiroid	6	8,50±0,27	
	Hiperlidemi	4	8,38±0,11	
	Siroz	1	8,43	
IL-10 (pg/mL)	Hipertansiyon	5	37,17±8,76	>0,05
	Diyabet	3	15,41±2,20	
	Kalp hastalığı	1	22,52	
	Tiroid	6	26,40±5,38	
	Hiperlidemi	4	29,40±14,05	
	Siroz	1	21,28	
TAK (mmol/L)	Hipertansiyon	5	2,26±0,05	>0,05
	Diyabet	3	2,32±0,02	
	Kalp hastalığı	1	2,39	
	Tiroid	6	2,32±0,08	
	Hiperlidemi	4	2,39±0,07	
	Siroz	1	2,33	
ABI	Hipertansiyon	5	0,99±0,06	>0,05
	Diyabet	3	1,06±0,10	
	Kalp hastalığı	1	1,00	
	Tiroid	6	1,04±0,03	
	Hiperlidemi	4	1,09±0,04	
	Siroz	1	1,00	

Çizelge 4.26'da subklinik hipertiroidi grubunda kadınların menopoz durumlarına göre ölçülen parametrelerin değerlendirilmesinde premenopoz ve postmenopoz dönemindeki kadınlar arasında serum chemerin vaspin, IL-10, okside LDL, TAK

düzeyleri ve ABI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.27’de subklinik hipotiroidi grubunda kadınların menopoz durumuna göre ölçülen parametrelerin değerlendirilmesinde premenopoz ve postmenopoz dönemindeki kadınlar arasında serum chemerin vaspin, IL-10, okside LDL, TAK düzeyleri ve ABI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.28’de kontrol grubunda kadınların menopoz durumuna göre ölçülen parametrelerin değerlendirilmesinde premenopoz ve postmenopoz dönemindeki kadınlar arasında serum chemerin vaspin, IL-10, okside LDL, TAK düzeyleri ve ABI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.26. Subklinik hipertiroidi grubunda kadınların menapoz durumlarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Menopoz durumu	N=31	$X \pm SH$	P
Chemerin (ng/mL)	Premenopoz	16	$1,52 \pm 0,30$	$>0,05$
	Postmenopoz	15	$1,49 \pm 0,38$	
Vaspin (ng/mL)	Premenopoz	16	$0,43 \pm 0,12$	$>0,05$
	Postmenopoz	15	$0,80 \pm 0,32$	
Okside LDL (ng/mL)	Premenopoz	16	$8,19 \pm 0,10$	$>0,05$
	Postmenopoz	15	$8,39 \pm 0,99$	
IL-10 (pg/mL)	Premenopoz	16	$21,85 \pm 2,89$	$>0,05$
	Postmenopoz	15	$28,93 \pm 5,11$	
TAK (mmol/L)	Premenopoz	16	$2,34 \pm 0,05$	$>0,05$
	Postmenopoz	15	$2,09 \pm 0,09$	
ABI	Premenopoz	16	$1,00 \pm 0,03$	$>0,05$
	Post menopoz	15	$1,03 \pm 0,04$	

Çizelge 4.27. Subklinik hipotiroidi grubunda kadınların menopoiz durumlarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Menopoiz durumu	N=26	X±SH	P
Chemerin (ng/mL)	Premenopoiz	13	2,33±0,22	>0,05
	Postmenopoiz	13	2,92±0,21	
Vaspin (ng/mL)	Premenopoiz	13	0,24±0,06	>0,05
	Postmenopoiz	13	0,58±0,26	
Okside LDL (ng/mL)	Premenopoiz	13	8,35±0,12	>0,05
	Postmenopoiz	13	8,28±0,22	
IL-10 (pg/mL)	Premenopoiz	13	33,01±6,02	>0,05
	Postmenopoiz	13	36,87±8,47	
TAK (mmol/L)	Premenopoiz	13	2,24±0,03	>0,05
	Postmenopoiz	13	2,32±0,05	
ABI	Premenopoiz	13	1,06±0,04	>0,05
	Post menopoiz	13	1,07±0,03	

Çizelge 4.28. Kontrol grubunda kadınların menopoiz durumlarına göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Menopoiz durumu	N=32	X±SH	P
Chemerin (ng/mL)	Premenopoiz	24	1,84±0,22	>0,05
	Postmenopoiz	8	2,27±0,45	
Vaspin (ng/mL)	Premenopoiz	24	1,06±0,12	>0,05
	Postmenopoiz	8	0,96±0,22	
Okside LDL (ng/mL)	Premenopoiz	24	8,32±0,18	>0,05
	Postmenopoiz	8	7,89±0,35	
IL-10 (pg/mL)	Premenopoiz	24	32,94±3,97	>0,05
	Postmenopoiz	8	54,77±12,91	
TAK (mmol/L)	Premenopoiz	24	2,08±0,07	>0,05
	Postmenopoiz	8	1,96±0,24	
ABI	Premenopoiz	24	1,04±0,02	>0,05
	Post menopoiz	8	1,07±0,05	

Çizelge 4.29'da sigara kullanımına göre yapılan değerlendirmede subklinik hipertiroidi grubunda serum vaspin düzeylerinde sigara kullanan bireylerde, hiç sigara kullanmamış bireylere göre istatistiksel açıdan anlamlı daha düşük değerler bulunmuştur(p<0,05) (Çizelge 4.26). Serum chemerin, okside LDL, IL-10, TAK düzeylerinde ve ABI değerlerinde subklinik hipertiroidi grubunda sigara kullanımına göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Subklinik hipotiroidili hastalarda sigara kullanımına göre ölçülen parametreler değerlendirildiğinde serum chemerin, okside LDL, IL-10, TAK düzeylerinde ve ABI değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.30).

Kontrol grubunu oluşturan bireylerde sigara kullanımına göre ölçülen parametrelerin değerlendirilmesi yapıldığında sigara kullanma durumuna göre serum chemerin, okside LDL, IL-10, TAK düzeylerinde ve ABI değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Çizelge 4.31).

Çizelge 4.29. Subklinik hipertiroidi grubunda sigara kullanma durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Sigara Kullanımı	N=38	X $\pm$ SH	P
Chemerin (ng/mL)	Evet	16	1,19 $\pm$ 0,12	>0,05
	Hayır	18	1,73 $\pm$ 1,66	
	Geçmişte Kullanmış	4	0,95 $\pm$ 0,18	
Vaspin (ng/mL)	Evet	16	0,15 $\pm$ 0,18	p<0,05
	Hayır	18	0,89 $\pm$ 0,26*	
	Geçmişte Kullanmış	4	0,38 $\pm$ 0,67	
Okside LDL (ng/mL)	Evet	16	8,32 $\pm$ 0,42	>0,05
	Hayır	18	8,24 $\pm$ 0,36	
	Geçmişte Kullanmış	4	8,16 $\pm$ 0,32	
IL-10 (pg/mL)	Evet	16	22,33 $\pm$ 3,42	>0,05
	Hayır	18	24,42 $\pm$ 4,23	
	Geçmişte Kullanmış	4	40,84 $\pm$ 13,44	
TAK (mmol/L)	Evet	16	2,17 $\pm$ 0,39	>0,05
	Hayır	18	2,19 $\pm$ 0,37	
	Geçmişte Kullanmış	4	2,28 $\pm$ 0,35	
ABI	Evet	16	1,03 $\pm$ 0,03	>0,05
	Hayır	18	1,02 $\pm$ 0,03	
	Geçmişte Kullanmış	4	0,94 $\pm$ 0,04	

*Evet diyenlere göre anlamlı farklılık

Çizelge 4.30. Subklinik hipotiroidi grubunda sigara kullanma durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Sigara Kullanımı	N=31	X $\pm$ SH	P
Chemerin (ng/mL)	Evet	11	2,60 $\pm$ 0,24	>0,05
	Hayır	14	2,44 $\pm$ 0,28	
	Geçmişte Kullanmış	6	2,86 $\pm$ 0,22	
Vaspin (ng/mL)	Evet	11	0,46 $\pm$ 0,18	>0,05
	Hayır	14	0,23 $\pm$ 0,06	
	Geçmişte Kullanmış	6	0,92 $\pm$ 0,55	
Okside LDL (ng/mL)	Evet	11	8,62 $\pm$ 0,08	>0,05
	Hayır	14	8,26 $\pm$ 0,17	
	Geçmişte Kullanmış	6	7,96 $\pm$ 0,37	
IL-10 (pg/mL)	Evet	11	27,08 $\pm$ 3,77	>0,05
	Hayır	14	39,53 $\pm$ 9,03	
	Geçmişte Kullanmış	6	35,24 $\pm$ 13,61	
TAK (mmol/L)	Evet	11	2,24 $\pm$ 0,05	>0,05
	Hayır	14	2,26 $\pm$ 0,03	
	Geçmişte Kullanmış	6	2,33 $\pm$ 0,08	
ABI	Evet	11	0,99 $\pm$ 0,03	>0,05
	Hayır	14	1,08 $\pm$ 0,03	
	Geçmişte Kullanmış	6	1,11 $\pm$ 0,06	

Çizelge 4.31. Kontrol grubunda sigara kullanma durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Sigara Kullanımı	N=44	X±SH	P
Chemerin (ng/mL)	Evet	12	2,20±0,24	>0,05
	Hayır	23	2,17±0,25	
	Geçmişte	9	2,38±0,36	
	Kullanmış			
Vaspin (ng/mL)	Evet	12	0,96±0,17	>0,05
	Hayır	23	1,01±0,12	
	Geçmişte	9	1,29±0,18	
	Kullanmış			
Okside LDL (ng/mL)	Evet	12	8,08±0,25	>0,05
	Hayır	23	8,44±0,20	
	Geçmişte	9	8,42±0,24	
	Kullanmış			
IL-10 (pg/mL)	Evet	12	44,47±8,25	>0,05
	Hayır	23	36,50±5,42	
	Geçmişte	9	35,74±7,12	
	Kullanmış			
TAK (mmol/L)	Evet	12	2,11±0,08	>0,05
	Hayır	23	2,01±0,10	
	Geçmişte	9	2,21±0,05	
	Kullanmış			
ABI	Evet	12	1,01±0,04	>0,05
	Hayır	23	1,04±0,02	
	Geçmişte	9	1,06±0,05	
	Kullanmış			

Çizelge 4.32’de alkol kullanma durumuna göre yapılan değerlendirmede subklinik hipertiroidili hastalarda serum chemerin, vaspin, IL-10, okside LDL, TAK düzeyleri ve ABI değerlerinde alkol kullanan, alkol kullanmamış ve geçmişte kullanmış gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.33’de subklinik hipotiroidili grupta alkol kullanma durumuna göre yapılan değerlendirmede kontrol gruplarında serum chemerin, vaspin, IL-10, okside LDL, TAK düzeyleri ve ABI değerlerinde alkol kullanan, alkol kullanmamış ve geçmişte kullanmış gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.34’de alkol kullanma durumuna göre yapılan değerlendirmede kontrol gruplarında serum chemerin, vaspin, IL-10, okside LDL, TAK düzeyleri ve ABI değerlerinde alkol kullanan, alkol kullanmamış ve geçmişte kullanmış gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.32. Subklinik hipertiroidi grubunda alkol kullanma durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Alkol Kullanımı	N=38	X±SH	P
Chemerin (ng/mL)	Evet	8	1,10±0,13	>0,05
	Hayır	27	1,59±0,27	
	Geçmişte Kullanmış	3	0,83±0,16	
Vaspin (ng/mL)	Evet	8	0,30±0,24	>0,05
	Hayır	27	0,62±0,19	
	Geçmişte Kullanmış	3	0,34±0,16	
Okside LDL (ng/mL)	Evet	8	8,36±0,16	>0,05
	Hayır	27	8,28±0,07	
	Geçmişte Kullanmış	3	7,87±0,08	
IL-10 (pg/mL)	Evet	8	29,34±7,73	>0,05
	Hayır	27	25,36±3,30	
	Geçmişte Kullanmış	3	13,63±2,95	
TAK (mmol/L)	Evet	8	1,99±0,18	>0,05
	Hayır	27	2,28±0,05	
	Geçmişte Kullanmış	3	2,07±0,30	
ABI	Evet	8	1,00±0,05	>0,05
	Hayır	27	1,03±0,03	
	Geçmişte Kullanmış	3	0,97±0,06	

Çizelge 4.33. Subklinik hipotiroidi grubunda alkol kullanma durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Alkol Kullanımı	N=31	X±SH	P
Chemerin (ng/mL)	Evet	8	2,34±0,25	>0,05
	Hayır	20	2,63±0,19	
	Geçmişte Kullanmış	3	2,82±0,25	
Vaspin (ng/mL)	Evet	8	0,63±0,23	>0,05
	Hayır	20	0,38±0,17	
	Geçmişte Kullanmış	3	0,36±0,30	
Okside LDL (ng/mL)	Evet	8	8,30±0,19	>0,05
	Hayır	20	8,35±0,15	
	Geçmişte Kullanmış	3	8,26±0,49	
IL-10 (pg/mL)	Evet	8	28,61±8,71	>0,05
	Hayır	20	35,41±5,89	
	Geçmişte Kullanmış	3	41,85±28,99	
TAK (mmol/L)	Evet	8	2,33±0,06	>0,05
	Hayır	20	2,25±0,03	
	Geçmişte Kullanmış	3	2,18±0,13	
ABI	Evet	8	1,10±0,04	>0,05
	Hayır	20	1,05±0,03	
	Geçmişte Kullanmış	3	0,96±0,05	

Çizelge 4.34. Kontrol grubunda alkol kullanma durumuna göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

	Alkol Kullanımı	N=44	X±SH	p
Chemerin (ng/mL)	Evet	8	2,15±0,32	>0,05
	Hayır	27	2,13±0,23	
	Geçmişte Kullanmış	9	2,58±0,36	
Vaspin (ng/mL)	Evet	8	0,73±0,20	>0,05
	Hayır	27	1,11±0,11	
	Geçmişte Kullanmış	9	1,15±0,21	
Okside LDL (ng/mL)	Evet	8	8,81±0,38	>0,05
	Hayır	27	8,26±0,16	
	Geçmişte Kullanmış	9	8,19±0,29	
IL-10 (pg/mL)	Evet	8	24,40±4,61	>0,05
	Hayır	27	45,86±5,48	
	Geçmişte Kullanmış	9	29,04±5,20	
TAK (mmol/L)	Evet	8	2,11±0,14	>0,05
	Hayır	27	2,16±0,04	
	Geçmişte Kullanmış	9	1,78±0,20	
ABI	Evet	8	1,01±0,05	>0,05
	Hayır	27	1,05±0,03	
	Geçmişte Kullanmış	9	1,05±0,04	

Subklinik hipertiroidili hastalarda ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar Çizelge 4.35 ve Çizelge 4.36’te gösterilmiştir. Serum TAK ve trigliserit düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon ($p<0,01$) bulunurken; serum HDL-K ve total kolesterol düzeyleri arasında ($p<0,05$) ,serum LDL-K ve total kolesterol düzeyleri arasında ($p<0,05$) ,serum TSH ve total kolesterol düzeyleri arasında ($p<0,05$) anlamlı pozitif korelasyonlar bulunmuştur (Çizelge 4.35)

Subklinik hipertiroidili hastalarda antropometrik ölçümler ile ölçülen parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde bel çevresi ve bel kalça oranında ($p<0,01$), bel çevresi ve BKİ arasında ($p<0,01$), bel kalça oranı ve BKİ arasında ($p<0,01$) anlamlı pozitif korelasyonlar bulunmuştur (Çizelge 4.36).

Subklinik hipotiroidili hastalarda ölçülen serum parametreleri arasındaki korelasyonlar Çizelge 4.37’de gösterilmiştir. Serum chemerin ve sT_4 arasında ($p<0,05$) ,serum okside LDL ve IL-10 arasında ($p<0,01$), serum TSH ve sT_4 arasında ($p<0,01$), serum LDL-K ve sT_4 arasında ($p<0,01$) anlamlı negatif korelasyon bulunurken; serum HDL-K ve LDL-K, serum LDL-K ve TK arasında ($p<0,01$) Serum HDL-K ve TK arasında ($p<0,01$) anlamlı pozitif korelasyonlar bulunmuştur (Çizelge 4.37).

Subklinik hipotiroidili hastalarda antropometrik ölçümler ile ölçülen parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde; bel çevresi ve bel kalça oranında ($p<0,01$), bel çevresi ve BKİ arasında ($p<0,01$), bel kalça oranı ve BKİ arasında ($p<0,01$) anlamlı pozitif korelasyonlar bulunmuştur (Çizelge 4.38).

Kontrol grubunda parametreler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde serum chemerin ve sT_3 arasında ($p<0,05$), serum HDL-K ve sT_4 arasında ($p<0,01$), serum LDL-K ve TK arasında ($p<0,01$), serum trigliserit ve TK arasında ($p<0,01$), serum trigliserit ve LDL-K arasında ($p<0,01$) anlamlı pozitif korelasyon bulunurken; serum okside LDL ve IL-10 arasında ($p<0,01$) ve serum HDL-K ve trigliserit düzeyleri arasında ($p<0,01$) anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur (Çizelge 4.39).

Kontrol grubunda antropometrik ölçümler ile ölçülen parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde; bel çevresi ve bel kalça oranında ($p<0,01$), bel çevresi ve BKİ arasında ($p<0,01$), bel kalça oranı ve BKİ arasında ($p<0,01$) anlamlı pozitif korelasyonlar bulunmuştur (Çizelge 4.40).

Çizelge 4.35. Subklinik hipertiroidili hastalarda serum chemerin ,vaspin, IL-10,Okside LDL ve ABI ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar

	Chemerin	Vaspin	IL-10	Okside LDL	TAK	ABI	Glukoz	Trigliserit	TK	HDL-K	LDL-K	sT ₃	sT ₄	TSH
Chemerin	1,000 0,000	0,017 0,917	0,201 0,226	-0,270 0,101	-0,260 0,115	-0,140 0,402	-0,069 0,680	0,131 0,433	-0,198 0,233	-0,099 0,554	-0,113 0,501	-0,063 0,707	-0,047 0,780	0,141 0,399
Vaspin	0,017 0,917	1,000 0,000	-0,076 0,649	0,248 0,134	-0,179 0,281	0,076 0,650	0,054 0,749	0,064 0,703	-0,003 0,984	-0,020 0,907	-0,068 0,687	-0,029 0,864	0,170 0,307	-0,238 0,150
IL-10	0,201 0,226	-0,076 0,649	1,000 0,000	-0,141 0,397	-0,157 0,346	-0,099 0,555	-0,089 0,593	-0,119 0,476	-0,050 0,764	0,255 0,122	-0,073 0,665	0,173 0,299	-0,204 0,219	0,281 0,087
Okside LDL	-0,270 0,101	0,248 0,134	-0,141 0,397	1,000 0,000	0,001 0,994	0,150 0,368	-0,240 0,147	0,154 0,357	-0,014 0,931	-0,202 0,224	-0,037 0,824	-0,016 0,922	0,147 0,378	-0,181 0,277
TAK	-0,260 0,115	-0,179 0,281	-0,157 0,346	0,001 0,994	1,000 0,000	0,009 0,957	0,011 0,946	-0,555** 0,000	-0,124 0,460	-0,083 0,622	0,134 0,422	0,138 0,407	-0,051 0,763	0,047 0,779
ABI	-0,140 0,402	0,076 0,650	-0,099 0,555	0,150 0,368	0,009 0,957	1,000 0,000	0,070 0,677	0,099 0,555	-0,070 0,677	-0,057 0,733	-0,310 0,058	0,237 0,153	0,259 0,117	-0,250 0,129
Glukoz	-0,069 0,680	0,054 0,749	-0,089 0,593	-0,240 0,147	0,011 0,946	0,070 0,677	1,000 0,000	-0,110 0,513	-0,032 0,848	-0,058 0,731	-0,065 0,697	0,074 0,660	0,255 0,123	-0,204 0,219
Trigliserit	0,131 0,433	0,064 0,703	-0,119 0,476	0,154 0,357	-0,555** 0,000	0,099 0,555	-0,110 0,513	1,000 0,000	0,136 0,415	-0,075 0,653	-0,139 0,406	-0,075 0,655	0,060 0,720	-0,032 0,851
TK	-0,198 0,233	-0,003 0,984	-0,050 0,764	-0,014 0,931	-0,124 0,460	-0,070 0,677	-0,032 0,848	0,136 0,415	1,000 0,000	0,385* 0,017	0,408* 0,011	-0,088 0,600	-0,026 0,875	0,385* 0,017
HDL-K	-0,099 0,554	-0,020 0,907	0,255 0,122	-0,202 0,224	-0,083 0,622	-0,057 0,733	-0,058 0,731	-0,075 0,653	0,385* 0,017	1,000 0,000	-0,013 0,937	0,098 0,560	-0,175 0,293	0,293 0,074
LDL-K	-0,113 0,501	-0,068 0,687	-0,073 0,665	-0,037 0,824	0,134 0,422	-0,310 0,058	-0,065 0,697	-0,139 0,406	0,408* 0,011	-0,013 0,937	1,000 0,000	-0,027 0,870	0,082 0,626	0,023 0,893
sT ₃	-0,063 0,707	-0,029 0,864	0,173 0,299	-0,016 0,922	0,138 0,407	0,237 0,153	0,074 0,660	-0,075 0,655	-0,088 0,600	0,098 0,560	-0,027 0,870	1,000 0,000	0,014 0,935	-0,216 0,192
sT ₄	-0,047 0,780	0,170 0,307	-0,204 0,219	0,147 0,378	-0,051 0,763	0,259 0,117	0,255 0,123	0,060 0,720	-0,026 0,875	-0,175 0,293	0,082 0,626	0,014 0,935	1,000 0,000	-0,186 0,264
TSH	0,141 0,399	-0,238 0,150	0,281 0,087	-0,181 0,277	0,047 0,779	-0,250 0,129	-0,204 0,219	-0,032 0,851	0,385* 0,017	0,293 0,074	0,023 0,893	-0,216 0,192	-0,186 0,264	1,000 0,000

Çizelge 4.36. Subklinik hipertiroidili hastalarda ölçülen parametreler ile antropometrik ölçümler ile arasındaki korelasyonlar

	Chemerin	Vaspin	IL-10	Okside LDL	TAK	ABI	Bel çevresi	Bel kalça oranı	Diyastolik kan basıncı	Sistolik kan basıncı	Beden Kitle indeksi
Chemerin	1,000 0,000	0,017 0,917	0,201 0,226	-0,270 0,101	-0,260 0,115	-0,140 0,402	-0,190 0,253	-0,206 0,216	-0,211 0,203	0,038 0,818	-0,065 0,696
Vaspin	0,017 0,917	1,000 0,000	-0,076 0,649	0,248 0,134	-0,179 0,281	0,076 0,650	-0,061 0,716	0,290 0,078	0,114 0,497	0,182 0,274	0,314 0,055
IL-10	0,201 0,226	-0,076 0,649	1,000 0,000	-0,141 0,397	-0,157 0,346	-0,099 0,555	0,055 0,742	-0,005 0,977	-0,167 0,315	0,182 0,275	0,110 0,510
Okside LDL	-0,270 0,101	0,248 0,134	-0,141 0,397	1,000 0,000	0,001 0,994	0,150 0,368	-0,067 0,688	0,033 0,846	0,313 0,056	0,110 0,511	-0,039 0,817
TAK	-0,260 0,115	-0,179 0,281	-0,157 0,346	0,001 0,994	1,000 0,000	0,009 0,957	-0,029 0,862	-0,092 0,584	0,093 0,581	0,227 0,170	-0,084 0,615
ABI	-0,140 0,402	0,076 0,650	-0,099 0,555	0,150 0,368	0,009 0,957	1,000 0,000	0,010 0,952	0,075 0,656	0,149 0,373	0,295 0,072	0,003 0,988
Bel çevresi	-0,190 0,253	-0,061 0,716	0,055 0,742	-0,067 0,688	-0,029 0,862	0,010 0,952	1,000 0,000	0,834** 0,000	0,266 0,107	0,197 0,236	0,645** 0,000
Bel kalça oranı	-0,206 0,216	0,290 0,078	-0,005 0,977	0,033 0,846	-0,092 0,548	0,075 0,656	0,834** 0,000	1,000 0,000	0,249 0,131	0,183 0,270	0,710** 0,000
Diyastolik kan basıncı	-0,211 0,203	0,114 0,497	-0,167 0,315	0,313 0,056	0,093 0,581	0,149 0,373	0,266 0,107	0,249 0,131	1,000 0,000	0,311 0,058	0,181 0,277
Sistolik kan basıncı	0,038 0,818	0,182 0,274	0,182 0,275	0,110 0,511	0,227 0,170	0,295 0,072	0,197 0,236	0,183 0,270	0,311 0,058	1,000 0,000	0,242 0,143
Beden Kitle indeksi	-0,065 0,696	0,314 0,055	0,110 0,510	-0,039 0,817	-0,084 0,615	0,003 0,988	0,645** 0,000	0,710** 0,000	0,181 0,277	0,242 0,143	1,000 0,000

Çizelge 4.37. Subklinik hipotiroidi grubunda ölçülen oarametreler ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar

	Chemerin	Vaspin	IL-10	Okside LDL	TAK	ABI	Glukoz	HDL-K	LDL-K	TK	Trigliserit	sT ₃	sT ₄	TSH
Chemerin	1,000 0,000	0,054 0,771	0,131 0,482	-0,273 0,137	0,002 0,993	0,167 0,369	0,346 0,057	0,091 0,625	0,163 0,381	0,008 0,968	0,176 0,344	0,266 0,148	-0,378* 0,036	0,232 0,210
Vaspin	0,054 0,771	1,000 0,000	-0,222 0,231	-0,350 0,054	-0,022 0,908	-0,233 0,208	0,096 0,608	-0,108 0,562	-0,095 0,612	0,072 0,701	-0,059 0,753	0,139 0,457	0,006 0,974	-0,165 0,374
IL-10	0,131 0,482	-0,222 0,231	1,000 0,000	-0,470** 0,008	-0,036 0,849	0,006 0,975	-0,130 0,485	-0,084 0,654	-0,168 0,367	-0,022 0,908	0,051 0,783	-0,045 0,810	-0,086 0,645	0,266 0,148
Okside LDL	-0,273 0,137	-0,350 0,054	0,470** 0,008	1,000 0,000	-0,138 0,460	0,036 0,848	-0,037 0,844	0,147 0,429	0,136 0,466	0,071 0,704	0,160 0,389	-0,154 0,407	-0,191 0,302	0,056 0,766
TAK	0,002 0,993	-0,022 0,908	-0,036 0,849	-0,138 0,460	1,000 0,000	0,116 0,533	0,101 0,588	-0,111 0,552	-0,109 0,559	-0,275 0,134	-0,101 0,588	-0,012 0,947	-0,058 0,757	-0,042 0,822
ABI	0,167 0,369	-0,233 0,208	0,006 0,975	0,036 0,848	0,116 0,533	1,000 0,000	-0,085 0,648	0,294 0,108	0,067 0,722	0,013 0,943	0,349 0,054	-0,046 0,805	-0,092 0,622	-0,126 0,501
Glukoz	0,346 0,057	0,096 0,608	-0,130 0,485	-0,037 0,844	0,101 0,588	-0,085 0,648	1,000 0,000	0,105 0,575	0,218 0,239	0,189 0,309	0,144 0,439	-0,194 0,296	-0,253 0,169	-0,029 0,878
HDL-K	0,091 0,625	-0,108 0,562	-0,084 0,654	0,147 0,429	-0,111 0,552	0,294 0,108	0,105 0,575	1,000 0,000	0,463** 0,009	0,462** 0,009	-0,290 0,113	0,071 0,706	0,016 0,930	0,166 0,373
LDL-K	0,163 0,381	-0,095 0,612	-0,168 0,367	0,136 0,466	-0,109 0,559	0,067 0,722	0,218 0,239	0,463** 0,009	1,000 0,000	0,713** 0,000	-0,061 0,746	0,155 0,404	-0,362* 0,045	0,167 0,370
TK	0,008 0,968	0,072 0,701	-0,022 0,908	0,071 0,704	-0,275 0,134	0,013 0,943	0,189 0,309	0,462** 0,009	0,713** 0,000	1,000 0,000	0,058 0,759	-0,016 0,933	-0,149 0,425	0,179 0,334
Trigliserit	0,176 0,344	-0,059 0,753	0,051 0,783	0,160 0,389	-0,101 0,588	0,349 0,054	0,144 0,439	-0,290 0,113	-0,061 0,746	0,058 0,759	1,000 0,000	-0,139 0,456	-0,324 0,076	-0,105 0,575
sT ₃	0,266 0,148	0,139 0,457	-0,045 0,810	-0,154 0,407	-0,012 0,947	-0,046 0,805	-0,194 0,296	0,071 0,706	0,155 0,404	-0,016 0,933	-0,139 0,456	1,000 0,000	-0,143 0,442	0,188 0,310
sT ₄	-0,378* 0,036	0,006 0,974	-0,086 0,645	-0,191 0,302	-0,058 0,757	-0,092 0,622	-0,253 0,169	0,016 0,930	-0,362* 0,045	-0,149 0,425	-0,324 0,076	-0,143 0,442	1,000 0,000	0,482** 0,006
TSH	0,232 0,210	-0,165 0,374	0,266 0,148	0,056 0,766	-0,042 0,822	-0,126 0,501	-0,029 0,878	0,166 0,373	0,167 0,370	0,179 0,334	-0,105 0,575	0,188 0,310	-0,482** 0,006	1,000 0,000

Çizelge 4.38. Subklinik hipotiroidi hastalarda ölçülen parametreler ile antropometrik ölçümler ile arasındaki korelasyonlar

	Chemerin	Vaspin	IL-10	Okside LDL	TAK	ABI	Bel çevresi	Bel kalça oranı	Diastolik kan basıncı	Sistolik kan basıncı	BKİ
Chemerin	1,000 0,000	0,054 0,771	0,131 0,482	-0,273 0,137	0,002 0,993	0,167 0,369	-0,110 0,554	-0,088 0,639	0,140 0,452	-0,214 0,248	-0,222 0,230
Vaspin	0,054 0,771	1,000 0,000	-0,222 0,231	-0,350 0,054	-0,022 0,908	-0,233 0,208	0,093 0,618	-0,048 0,799	0,349 0,054	0,105 0,575	0,237 0,198
IL-10	0,131 0,482	-0,222 0,231	1,000 0,000	-0,470** 0,008	-0,036 0,849	0,006 0,975	-0,135 0,468	-0,068 0,718	-0,193 0,299	-0,267 0,147	-0,125 0,504
Okside LDL	-0,273 0,137	-0,350 0,054	-0,470** 0,008	1,000 0,000	-0,138 0,460	0,036 0,848	0,139 0,454	0,093 0,617	-0,211 0,255	-0,101 0,589	-0,023 0,904
TAK	0,002 0,993	-0,022 0,908	-0,036 0,849	-0,138 0,460	1,000 0,000	0,116 0,533	-0,346 0,056	-0,114 0,540	0,027 0,885	0,212 0,252	-0,279 0,128
ABI	0,167 0,369	-0,233 0,208	0,006 0,975	0,036 0,848	0,116 0,533	1,000 0,000	-0,059 0,751	-0,235 0,203	0,152 0,413	0,139 0,457	-0,004 0,981
Bel çevresi	-0,110 0,554	0,093 0,618	-0,135 0,468	0,139 0,454	-0,346 0,056	-0,059 0,751	1,000 0,000	0,776** 0,000	0,137 0,462	-0,038 0,838	0,830** 0,000
Bel kalça oranı	-0,088 0,639	-0,048 0,799	-0,068 0,718	0,093 0,617	-0,114 0,540	-0,235 0,203	0,776** 0,000	1,000 0,000	0,014 0,939	-0,030 0,872	0,632** 0,000
Diastolik kan basıncı	0,140 0,452	0,349 0,054	-0,193 0,299	-0,211 0,255	0,027 0,885	0,152 0,413	0,137 0,462	0,014 0,939	1,000 0,000	0,304 0,096	0,200 0,281
Sistolik kan basıncı	-0,214 0,248	0,105 0,575	-0,267 0,147	-0,101 0,589	0,212 0,252	0,139 0,457	-0,038 0,838	-0,030 0,872	0,304 0,096	1,000 0,000	0,194 0,296
BKİ	-0,222 0,230	0,237 0,198	-0,125 0,504	-0,023 0,904	-0,279 0,128	-0,004 0,981	0,830** 0,000	0,632** 0,000	0,200 0,281	0,194 0,296	1,000 0,000

Çizelge 4.39. Kontrol grubunda ölçülen parametreler ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyonlar

	Chemerin	Vaspin	IL-10	Okside LDL	TAK	ABI	Glukoz	HDL-K	LDL-K	TK	Trigliserit	sT ₃	sT ₄	TSH
Chemerin	1,000 0,000	0,264 0,083	0,015 0,924	0,087 0,576	-0,022 0,885	0,056 0,717	-0,127 0,410	0,031 0,840	-0,216 0,159	-0,012 0,941	-0,180 0,243	0,317* 0,036	0,031 0,841	-0,190 0,217
Vaspin	0,264 0,083	1,000 0,000	-0,057 0,712	0,195 0,205	0,151 0,326	-0,118 0,444	0,080 0,605	0,045 0,771	0,081 0,600	0,283 0,062	0,016 0,916	0,142 0,359	0,047 0,763	-0,112 0,469
IL-10	0,015 0,924	-0,057 0,712	1,000 0,000	-0,439** 0,003	0,003 0,987	-0,049 0,752	0,056 0,716	-0,227 0,139	-0,031 0,842	0,000 0,998	0,164 0,286	-0,207 0,179	-0,179 0,245	0,175 0,255
Okside LDL	0,087 0,576	0,195 0,205	-0,439** 0,003	1,000 0,000	0,125 0,417	-0,123 0,425	-0,194 0,208	0,197 0,201	-0,152 0,325	0,009 0,954	-0,110 0,477	0,092 0,552	0,224 0,143	-0,007 0,963
TAK	-0,022 0,885	0,151 0,326	0,003 0,987	0,125 0,417	1,000 0,000	0,017 0,911	0,105 0,498	-0,112 0,468	-0,106 0,495	-0,142 0,358	-0,048 0,755	-0,010 0,949	-0,048 0,759	0,109 0,482
ABI	0,056 0,717	-0,118 0,444	-0,049 0,752	-0,123 0,425	0,017 0,911	1,000 0,000	0,169 0,272	0,028 0,855	0,080 0,603	0,155 0,314	-0,001 0,996	0,037 0,813	-0,059 0,703	0,115 0,457
Glukoz	-0,127 0,410	0,080 0,605	0,056 0,716	-0,194 0,208	0,105 0,498	0,169 0,272	1,000 0,000	-0,135 0,382	0,046 0,767	-0,079 0,611	0,178 0,248	-0,237 0,121	-0,217 0,157	0,232 0,130
HDL-K	0,031 0,840	0,045 0,771	-0,227 0,139	0,197 0,201	-0,112 0,468	0,028 0,855	-0,135 0,382	1,000 0,000	-0,017 0,911	0,032 0,835	-0,446** 0,002	-0,008 0,960	0,411** 0,006	-0,093 0,548
LDL-K	-0,216 0,159	0,081 0,600	-0,031 0,842	-0,152 0,325	-0,106 0,495	0,080 0,603	0,046 0,767	-0,017 0,911	1,000 0,000	0,545** 0,000	0,661** 0,000	0,119 0,442	-0,047 0,764	0,056 0,717
TK	-0,012 0,941	0,283 0,062	0,000 0,998	0,009 0,954	-0,142 0,358	0,155 0,314	-0,079 0,611	0,032 0,835	0,545** 0,000	1,000 0,000	0,446** 0,002	0,168 0,277	-0,259 0,090	-0,218 0,155
Trigliserit	-0,180 0,243	0,016 0,916	0,164 0,286	-0,110 0,477	-0,48 0,755	-0,001 0,996	0,178 0,248	-0,446** 0,002	0,661** 0,000	0,446** 0,002	1,000 0,000	-0,120 0,438	-0,255 0,438	0,158 0,305
sT ₃	0,317* 0,036	0,142 0,359	-0,207 0,179	0,092 0,552	-0,010 0,949	0,037 0,813	-0,237 0,121	-0,008 0,960	0,119 0,442	0,168 0,277	-0,120 0,438	1,000 0,000	0,076 0,625	-0,239 0,118
sT ₄	0,031 0,841	0,047 0,763	-0,179 0,245	0,224 0,143	-0,048 0,759	-0,059 0,703	-0,217 0,157	0,411** 0,006	-0,047 0,764	-0,259 0,090	-0,255 0,094	0,076 0,625	1,000 0,000	0,248 0,105
TSH	-0,190 0,217	-0,112 0,469	0,175 0,255	-0,007 0,963	0,109 0,482	0,115 0,457	0,232 0,130	-0,093 0,548	0,056 0,717	-0,218 0,155	0,158 0,305	-0,239 0,118	0,248 0,105	1,000 0,000

Çizelge 4.40. Kontrol grubunda ölçülen parametreler ile antropometrik ölçümler arasındaki korelasyonlar

	Chemerin	Vaspin	IL-10	Okside LDL	TAK	ABI	Bel çevresi	Bel kalça oranı	Diyastolik kan basıncı	Sistolik kan basıncı	BKİ
Chemerin	1,000 0,000	0,264 0,083	0,015 0,924	0,087 0,576	-0,022 0,885	0,056 0,717	0,200 0,194	0,258 0,091	-0,049 0,752	-0,184 0,232	0,049 0,752
Vaspin	0,264 0,083	1,000 0,000	-0,057 0,712	0,195 0,205	0,151 0,326	-0,118 0,444	0,014 0,929	0,041 0,790	-0,084 0,587	-0,245 0,109	-0,004 0,980
IL-10	0,015 0,924	-0,057 0,712	1,000 0,000	-0,439** 0,003	0,003 0,987	-0,049 0,752	0,008 0,957	0,144 0,350	0,252 0,099	-0,004 0,980	0,138 0,373
Okside LDL	0,087 0,576	0,195 0,205	-0,439** 0,003	1,000 0,000	0,125 0,417	-0,123 0,425	0,281 0,065	0,245 0,109	0,044 0,775	-0,153 0,322	0,191 0,214
TAK	-0,022 0,885	0,151 0,326	0,003 0,987	0,125 0,417	1,000 0,000	0,017 0,911	0,017 0,911	0,103 0,506	-0,080 0,606	0,217 0,157	-0,020 0,897
ABI	0,056 0,717	-0,118 0,444	-0,049 0,752	-0,123 0,425	0,017 0,911	1,000 0,000	-0,195 0,206	-0,225 0,141	-0,042 0,785	0,077 0,617	-0,212 0,167
Bel çevresi	0,200 0,194	0,014 0,929	0,008 0,957	0,281 0,065	0,017 0,911	-0,195 0,206	1,000 0,000	0,837** 0,000	0,034 0,829	-0,098 0,527	0,821** 0,000
Bel kalça oranı	0,258 0,091	0,041 0,790	0,144 0,350	0,245 0,109	0,103 0,506	-0,225 0,141	0,837** 0,000	1,000 0,000	0,125 0,419	-0,099 0,524	0,764** 0,000
Diyastolik kan basıncı	-0,049 0,752	-0,084 0,587	0,252 0,099	0,044 0,775	-0,080 0,606	-0,042 0,785	0,034 0,829	0,125 0,419	1,000 0,000	-0,215 0,161	-0,094 0,544
Sistolik kan basıncı	-0,184 0,232	-0,245 0,109	-0,004 0,980	-0,153 0,322	0,217 0,157	0,077 0,617	-0,098 0,527	-0,099 0,524	-0,215 0,161	1,000 0,000	-0,156 0,312
BKİ	0,049 0,752	-0,004 0,980	0,138 0,373	0,191 0,214	-0,020 0,897	-0,212 0,167	0,821** 0,000	0,764** 0,000	-0,094 0,544	-0,156 0,312	1,000 0,000

5. TARTIŞMA

Dünyada yaklaşık iki yüz milyon insanda tiroid hastalığı bulunmaktadır ve bu hastalık ülkemizde her 10 kişiden 3'ünü etkilemektedir [1]. Tiroid hormon bozukluğunun birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığı geçmişten günümüze kadar yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Sawin ve diğerleri tarafından İngiltere'de yapılan çalışmada kadınların %6,3'ünde ve erkeklerin %5,5'inde TSH düzeyi normal sınırların altında bulunmuştur [98].

Subklinik hipotiroidi, serum sT_4 ve sT_3 seviyelerinin normal, serum TSH seviyesinin yüksek olduğu en sık rastlanan tiroid fonksiyon tiroid fonksiyon bozukluğudur. Hallowel ve diğerleri tarafından Colorado'da yapılan geniş, kesitsel çalışmada ortalama %9'luk bir prevalans bildirilmiştir [75]. Subklinik hipotiroidinin prevalansına yönelik ABD'de yapılan bir çalışmada tiroid hastalığı olanlar çalışma kapsamı dışında tutulduğunda, yetişkinler arasında subklinik hipotiroidi prevalansı %4-8,5 olarak bulunmuştur [74]. Subklinik hipertiroidi ise azalmış TSH düzeylerine karşın total ve serbest T_3 ve T_4 ün normal olması ile karakterize klinik tablodur ve kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir [77]. Önceden mevcut nodüler tiroid hastalığının varlığı ve ileri yaş, hastalığın görülme sıklığını artırmaktadır. Multinodüler guatrı olan hastalarda subklinik hipertiroidinin belirgin hipertiroidiye ilerleme riski yıllık olarak yaklaşık %5 civarındadır [95]. ABD'de yapılan ulusal sağlık ve beslenme araştırmasında (NHANES III) bilinen bir tiroid hastalığı olanlar çalışma kapsamı dışında tutulduğunda 16533 kişinin %0,7'sinde subklinik hipertiroidi gözlenmiştir [74].

Adipoz dokunun fiziksel koruma, ısı dengesi, enerji ve yağda eriyen vitaminleri depolama ve nöroendokrin işlevlerin düzenlenmesi gibi günümüze kadar birçok görevi aydınlatılmıştır. Adipoz dokunun adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerinden sentezlenen adipokin adı verilen proteinler sayesinde endokrin, otokrin ve parakrin görevleri tanımlanmıştır [10,11]. Adipokinler metabolik ve immünolojik birçok işleve sahiptir [14,15]. Yeni keşfedilen adipokinlerden chemerin ve vaspin bu grubun üyeleri arasında bulunmaktadır [16]. TSH, TSH reseptör proteini aracılığıyla adipoz dokudan ve preadipositlerden adipokin salgılanmasını uyarmaktadır. Tiroid hormonları ve adipokinler arasında sıkı bir etkileşim mevcuttur

[17]. Klinik araştırmalar, tiroid bozukluklarına eşlik eden apelin, adiponektin ve leptin adipokinlerinde değişiklik olduğunu ortaya koymuştur [17-19].

Tiroid hastalıklarında tiroid hormonlarının chemerin ve vaspinin düzenlenmesindeki patofizyolojik rolü henüz aydınlatılmamıştır. Tiroid disfonksiyonu ile adipokin sekresyonundaki değişiklikler, bazal enerji tüketimindeki ve tiroid disfonksiyonundaki enerji substrat gereksinimlerindeki değişimlere bağlı mekanizmaları etkileyebilmektedir [159]. Bu nedenle bu çalışmada tiroid fonksiyon bozuklukları olan subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi hastalıklarında chemerin ve vaspin düzeylerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Adipoz dokudan üretilen chemerin 16 kDA luk bir protein olup [160] hem otokrin hem de parakrin şekilde etki etmektedir. Chemerinin otokrin etkisi lipoliz, glukoz alımı ve lipostatik sinyalizasyonu düzenleyen metabolik yollarla bağlantılıdır. Parakrin etkisi ise obezite ile ilişkili kronik hafif inflamasyon gibi inflamatuvar durumlarda aktif hale gelmesidir [83]. Daha önceki çalışmalar ışığında chemerinin karbohidrat ve lipid metabolizmasında rol oynadığını gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır [160]. Chemerinin, proinflamatuvar ve insülin direncini indükleyici özelliklere sahip olduğu bilinmektedir [102]. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada insan plazma chemerin düzeylerinin vücut kitle indeksi, inflamasyon ve metabolik sendrom ile anlamlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir [38,39]. Literatüre bakıldığında chemerinin tiroid hastalıklarıyla ilişkisini inceleyen çok az klinik çalışma bulunmaktadır. Subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi olgularında chemerin düzeylerinin, subklinik hipertiroidi olgularında vaspin düzeylerinin araştırılması yönünden çalışmamız bir ilki oluşturmuştur.

Deneyssel olarak tiroid fonksiyon bozukluğu indüklenmiş sıçanlarda yapılan çalışmada Edress ve diğerleri 45 erkek Albino sıanlarını rastgele üç gruba ayırmışlardır. Hipoitoidi hastalığını oluşturmak için 15 Albino sıçana 1 mg/mL Propiltiyoürasil, hipertiroidi oluşturmak için 15 albino sıçana ise 2 pg/mL L-tiroksini dört hafta boyunca uygulamışlardır. Çalışma gruplarında beden kitle indeksi, serum chemerin, sT₃, sT₄, TSH, total kolesterol, trigliserit, HDL-K ve LDL-K ölçülmüştür. Çalışmada klinik hipotiroidide chemerin seviyesinde anlamlı bir artış görölürken klinik hipertiroidide chemerin seviyesinde belirgin bir azalma olduğu bildirilmiştir.

Hipertiroidi, hipotiroidi ve sağlıklı kontrol gruplarında serum chemerin düzeyleri ile TSH arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Deneysel olarak oluşturulan tiroid fonksiyon bozukluğunun serum chemerin düzeylerini etkilemesi sebebiyle tiroid hormonu bozukluklarında chemerin laboratuvar belirteci olabileceğini düşünmüşlerdir [22]. Edress ve diğerlerinin chemerin üretimindeki değişimlerin tiroid hastalıklarında bazal enerji harcanmasında değişiklik yapabilecek adaptif mekanizmalarla gelişebileceğini ileri sürmüşlerdir [17].

Subklinik hipotiroidi sıçanlarda sol ventrikül fonksiyon değişimi ve tiroksin replasmanının etkilerini araştırmak amacıyla Chen ve diğerleri 65 erkek Wistar sıçanını rastgele 5 farklı gruba ayırmışlardır. Çalışmada sıçanlara 5 mg/kg/gün metimazol, 15 mg/kg/gün metimazol ve 20 mg/kg/gün metimazol sekiz hafta verilerek subklinik hipotiroidili üç grup, 20 mg/kg/gün metimazol verilen sıçanlardan rastgele 10 sıçan seçilip 6 mg/kg/gün levotiroksin verilerek tedavi grubu ve ötroid olmak üzere beş farklı grup oluşturulmuştur. Çalışma gruplarında serum chemerin total T₄, TSH, adinopektin, chemerin ve TNF- α ve Serca2a, Ryr2, adinopektin, ve TNF- α ekspresyonları ölçülmüştür. TSH seviyeleri farklı tüm subklinik hipotiroid sıçanlarda ötroid gruba göre anlamlı derecede yüksek serum chemerin düzeyleri bulunmuştur. Tüm çalışma gruplarında serum chemerin düzeyleri ile TSH arasında anlamlı derecede pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Chemerin ekspresyonu yönünden yapılan değerlendirmede metimazol kullanılarak subklinik hipotiroidi oluşturulmuş gruplarda chemerin ekspresyonunun anlamlı olarak dereceli şekilde artış gösterdiği belirtilmiştir [161].

Gong ve diğerlerinin subklinik hipotiroidili sıçanlarda adipokin ekspresyonu ve endotel disfonksiyonu araştırmak ve levotiroksin tedavisinin oluşabilecek değişimlere etkisini incelemek için yaptıkları deneysel çalışmada 65 erkek Wistar sıçanı rastgele 5 farklı gruba ayrılmıştır. Çalışmada subklinik hipotiroid sıçanlara 20 mg/kg/gün metimazol, 30 mg/kg/gün metimazol ve 40 mg/kg/gün metimazol sekiz hafta verilerek subklinik hipotiroidi oluşturulmuş üç grup, 6 mg levotiroksin verilerek tedavi grubu ve ötroid olmak üzere beş farklı grup oluşturulmuştur. Çalışma gruplarında chemerin, TNF- α , adinopektin ekspresyonları ve serum chemerin, total T₄, TSH, LDL-K, HDL-K, trigliserit, adinopektin, NO, ET-1 ölçülmüştür. TSH seviyeleri farklı tüm subklinik hipotiroid sıçanlarda ötroid gruba göre anlamlı

derecede yüksek serum chemerin düzeyleri bulunmuştur. Tüm çalışma gruplarında serum chemerin düzeyleri ile TSH arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar tarafından chemerin ekspresyonu yönünden yapılan değerlendirmelerde metimazol kullanılarak subklinik hipotiroidi oluşturulmuş gruplarda chemerin ekspresyonunun dereceli olarak artış gösterdiği fakat istatistiksel açıdan anlamlılık olmadığı belirtilmiştir [162].

Çalışmamızda serum chemerin düzeyleri subklinik hipotiroidili hastalarda $2,58 \pm 0,14$ ng/mL, subklinik hipertiroidili hastalarda $1,42 \pm 0,19$ ng/mL ve kontrol grubunda $2,22 \pm 0,16$ ng/mL olarak bulunmuştur. Subklinik hipotiroidili hastalarda serum chemerin düzeyleri subklinik hipertiroidili hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Subklinik hipertiroidili hastalarda sağlıklı kontrole göre serum chemerin düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Subklinik hipotiroidi hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek chemerin düzeyleri bulunmakla birlikte anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızdan elde edilen veriler Gong ve diğerleri [88] ile Chen ve diğerlerinin [161] yaptığı çalışmalardan elde edilen verilerle uyumludur. Gong ve diğerleri [162] ile Chen ve diğerlerinin [161] yaptıkları çalışmalarda chemerin düzeylerindeki bu farklılıkların TSH düzeylerindeki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Viseral yağ dokusundan salınan, glukoz ve lipid metabolizmasında düzenleyici rol oynayan ve serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olan vaspin son yıllarda keşfedilmiş bir adipokindir. Vaspin ilk olarak Otsuka LongEvans Tokushima Fatty (OLETF) kobaylarından izole edilmiştir. OLETF kobayları tip 2 Diabetes mellitus'lu, insülin direnci, hipertansiyon, abdominal obezite ve dislipidemi ile karakterize bir hayvan modelidir. Vaspinin leptin, resistin ve TNF- α ekspresyonunu baskıladığı; adiponektin ekspresyonunu ise uyardığı bildirilmektedir [95].

Gonzalez ve diğerleri sıçan beyaz adipoz dokusunda beslenme durumu, hamilelik, yaş ve cinsiyet gibi fizyolojik durumların ve gonadektomi, tiroidstatistik büyüme hormonu gibi enerji homeostazı bilinen durumlarda insülin duyarlılığına bağlı olarak değişimleri incelemek amacıyla vaspin gen ekspresyonunu ölçmüşlerdir. Sıçanlarda açlık durumunda vaspin ekspresyonun azaldığı, leptin tedavisinden sonra kısmen düzeldiği ve hipofiz fonksiyonlarındaki değişikliklerin vaspin ekspresyonunu

etkilediği rapor edilmiştir. Kadınlarda doğumdan sonraki 45 günde vaspin ekspresyonunun en yüksek düzeye ulaştığı ve vaspinin cinsiyetten etkilendiği, kadınlarda erkeklere göre daha yüksek vaspin düzeyleri olduğu bildirilmiştir. Ayrıca beyaz adipoz dokudaki vaspin mRNA düzeylerinin hipertiroidili sıçanlarda düşük, ötroidili hayvanlara göre hipotiroidili sıçanlarda ötroidili hayvanlara göre daha yüksek olduğu ve tiroid hormon bozukluğunun sıçanlarda vaspin ekspresyonunu etkileyebileceği bildirilmiştir [28].

Salam ve diğerlerinin sıçanlarda deneysel olarak indüklenmiş hipotiroidinin ve hipertiroidinin vaspin, adiponektin ve visfatin düzeylerine etkisini incelemek için yaptıkları çalışmada 45 erkek albino üç gruba ayrılmıştır. Üç hafta boyunca sıçanlara %0,05 propiltiyoürasil içeren içme suyu vererek hipertiroidi, 2 hafta boyunca sıçanlara deri altından 250 µg/kg L-tiroksin uygulayarak hipotiroidi çalışma gruplarını oluşturmuş, tedavi almayanlar ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Gruplar arası değerlendirmede hipotirodide kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış vaspin düzeyleri, hipertirodide ise azalmış serum vaspin düzeyleri bulunmuştur. Ayrıca, serum vaspin düzeyi tüm çalışma gruplarında serum T₃ ve T₄ düzeyleri ile anlamlı negatif ilişki ve serum TSH düzeyleri ile anlamlı pozitif ilişki gösterdiği bulunmuştur. Hipertiroidi sıçanlarda vaspin üretimindeki azalmanın T₃'ün adipositler üzerindeki baskın etkisine bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir[159].

Jowari ve diğerlerinin 50 hipertiroidi, 50 hipotiroidi ve 30 ötroid bireyden oluşan çalışmasında vaspin, obestatin, TNF-α ve IL-6 düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmada hipotirodide kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek serum vaspin düzeyleri ve hipertirodide ise düşük serum vaspin düzeyleri elde edilmiştir. Serum vaspin düzeylerindeki bu değişimlerin tiroid hormon bozukluğunun etkisi ile olabileceğini düşünmüşlerdir [163].

Çınar ve diğerlerinin 27 klinik hipotiroidi, 33 subklinik hipotiroidi ve 41 ötroid sağlıklı kontrol grubu kullanılarak serum vaspin, insülin, HOMA-IR düzeyleri ve lipid profilinin incelediği çalışmalarında subklinik hipotirodide ve klinik hipotirodide kontrol grubuna göre yüksek serum vaspin düzeyleri bulmuş olmalarına rağmen gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca, vaspin düzeyleri ile TSH arasında korelasyon bulunmadığını ve sıçanlarla yapılan diğer çalışmalarla

oluşan farklılığın tiroid hormonlarının sıçanlarda ve insanlarda farklı şekilde etkilenmesinden kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir [164].

Çalışmamızda serum vaspin düzeyleri subklinik hipotiroidili hastalarda $0,44 \pm 0,12$ ng/mL, subklinik hipertiroidili hastalarda $0,53 \pm 0,14$ ng/mL ve kontrol grubunda $1,05 \pm 0,8$ ng/mL olarak bulunmuştur. Çalışmamızda serum vaspin düzeyleri subklinik hipotiroidili ve subklinik hipertiroidili hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Subklinik hipertiroidi ve subklinik hipertiroidi hasta grupları arasında serum vaspin düzeyleri açısından farklılık bulunmamıştır. Subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre azalan serum vaspin düzeyleri ilk kez bu çalışma ile gösterilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen veriler hipertiroidi modelinde azalan vaspin düzeyleri bakımından Salam ve diğerleri [159] ile Gonzalez ve diğerlerinin [28] elde ettiği sonuçlarla uyumludur.

Tiroid hormonlarının fonksiyon bozukluğuna metabolik değişiklikler eşlik etmektedir. Tiroid hormon yüksekliği birçok çalışmada kardiyovasküler hastalık ve mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur [13]. Rodondi ve diğerlerinin yaptığı metaanaliz çalışmada serum TSH düzeyleri 10 mIU/mL üzerinde olan bireylerde ötiroid bireylere göre kardiyovasküler olayların anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Riskin yaş, cinsiyet ve önceden bulunan kardiyovasküler hastalık öyküsüne göre değişmediği bildirilmiştir [12]. Subklinik hipotiroidinin kardiyovasküler sisteme etkisine ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı eşlik edebilmektedir. Aterosklerozda lökosit alımından atreosklerotik plakların yırtılmasına kadar olan süreçte çok sayıda kanda dolaşan inflamatuvar belirtecin hastalığın ilerlemesinde, ateroskleroz ve kardiyovasküler olayların gelişimini öngörmede potansiyel belirteç olduğu düşünülmektedir [9-11]. IL-10 antiinflamatuvar medyatördür ve sistemik inflamatuvar yanıtı düzenlemektedir. Otoimmün tiroid hastalıklarında önemli bir rol oynamaktadır ve hem normal hem de neoplastik tiroid hücrelerinin gelişimini ve büyümesini düzenlemektedir [29]. Tiroid kanserinde, sitokinlerin serum biyobelirteçleri olarak fayda sağladığı bilinmektedir [29].

Marchiori ve diğerleri levotiroksin tedavisi gören hipotiroidili hastalarda kanda bulunan bazı inflamatuvar belirteçlerdeki değişimleri incelemek için yaptıkları çalışmada hipotiroidisi bulunan 17 bireye 12 ay boyunca $1,5-1,7$ µg/kg/gün

levotiroksin tedavisi uygulanmış ve hastaların 6 aylık ve 12 aylık süre sonunda serum TSH, yüksek duyarlılıkta C-reaktif protein (hs-CRP), interlökin 1 (IL-1), IL-6, IL-10, interferon gama (INF- γ), TNF- α , TBARS düzeylerini ölçmüşlerdir. Araştırmacılar 6 aylık ve 12 aylık levotiroksin tedavisi sonrası yapılan ölçümlerde serum IL-10 düzeylerinde anlamlı artış ve serum IL-1 ve IL-6 düzeylerinde anlamlı azalmalar bulmuşlardır. Araştırmacılar sitokin düzeylerindeki değişimin tiroid hormonlarından kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir [42].

Zamudio ve diğerleri TSH düzeyleri ile serum inflamatuvar ve kardiyovasküler belirteç düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla beden kitle indeksleri >40 olan 101 obez hastanın serum IL-10, IL-6, adiponektin, resistin, leptin, ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin serum konsantrasyonları ile antropometrik ve biyokimyasal ölçümlerini yapmışlardır. Subklinik hipotiroidi prevalansını %48,5 olarak bulan araştırmacılar subklinik hipotiroidisi olan hastalarda serum IL-6 ve leptin düzeylerinin ötroid bireylere göre yüksek olduğu, serum IL-10 düzeylerinin ise değişmediğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar 101 hastayı TSH aralıklarına göre düşük TSH $\leq 2,35$ mIU/mL, orta TSH 2,36-4,06 mIU/mL ve yüksek TSH $\geq 4,07$ mIU/mL olarak üç gruba ayırıp yaptıkları değerlendirmede serum IL-10 düzeyleri bakımından üç grup arasında anlamlı bir farklılık olmadığını bulmuşlardır [165].

Takeako ve diğerlerinin otoimmün tiroid hastalıkları olan Graves ve Haşimato hastalıklarında serum IL-10 düzeylerini incelemek için yaptıkları çalışmada 83 Graves, 83 Haşimato ve 53 ötroidili bireyin serum IL-10 düzeylerinin Graves hastalığı olan bireylerde anlamlı olarak yüksek olduğunu, Haşimato hastalığı olan bireylerde ise anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Her iki hastalık grubunda serum IL-10 ile TSH arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Serum IL-10 düzeylerinin Graves hastalığında artışının hastalığın ilerlemesiyle ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir [132].

Çalışmamızda serum IL-10 düzeyleri subklinik hipotiroidili hastalarda $34,28 \pm 4,96$ pg/mL subklinik hipertiroidili hastalarda $25,27 \pm 2,87$ pg/mL ve kontrol grubunda $38,52 \pm 3,85$ pg/mL olarak bulunmuştur. Çalışmamızda subklinik hipertiroidili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalan serum IL-10 düzeyleri elde edilmiştir. Subklinik hipotiroidi hastalarında kontrole göre azalan değerler

görülmekle birlikte anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu durumun subklinik hipotiroidili hastalardaki antioksidan savunma mekanizmasıyla ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Tiroid hormonları mitokondriyal oksidatif metabolizmanın düzenlenmesinde, E vitamini, A vitamini ve β -karoten gibi vitaminlerin sentezinin ve yıkımının; dokuların katekolaminlere duyarlılığının ve antioksidan enzim seviyelerinin düzenlenmesinde önemli etkilere sahiptir. Hipertiroidi artan oksidatif metabolizma ve azalmış lipit ve lipoprotein plazma seviyeleri; hipotiroidizm, azalmış oksidatif metabolizma ve belirgin şekilde artan lipit ve lipoprotein plazma seviyeleri ile karakterize edilen tiroid hastalıklarıdır. Hipertiroidide oluşan hipermetabolik durum mitokondride serbest radikal üretimini hızlandırmakta ve antioksidan savunma sisteminde değişikliklere sebep olabilmektedir [46]. Hipotiroidide ise metabolik supresyon ve serbest radikal üretiminde azalma görülmektedir. Hipotiroidinin dokuları lipit peroksidasyonunun hızlanmasına karşı koruduğu öne sürülmüştür [1,4]. Günümüze kadar yapılan birçok çalışma yüksek oksidatif stresin LDL düzeyinin oksidatif modifikasyonunu desteklediğini ve ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Tiroid hormonlarının çok salgılanması okside LDL düzeylerinde artışa sebep olabileceği rapor edilmiştir [36,37]. Ancak subklinik tiroid hastalıkları ile okside LDL düzeyleri arasındaki ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Itterman ve diğerleri serum TSH düzeyleri ile okside LDL arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla 20-79 yaşları arasındaki 1784'ü erkek ve 1735'i kadın 3519 kişinin katılımıyla Almanya'da yaptıkları çalışmada katılımcıların lipit panellerini, okside LDL düzeylerini tiroid fonksiyonlarını ve kan basınçlarını ölçmüşlerdir. Araştırmacılar serum okside LDL düzeyleri ile TSH arasında pozitif ilişki olduğunu, özellikle subklinik tiroid hastalığı olan bireylerde serum TSH düzeylerinin artışı ile okside LDL düzeylerinin arttığını bulmuşlardır [32].

Uçan ve diğerleri otoimmün hipotiroidizm hastalarında tiroid otoimmünitesinin ateroskleroz ile ilişkisini araştırmak amacıyla 35 Hashimoto hipotiroidili ve 18 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada tiroid hormon tedavisi öncesinde ve sonrasında serum okside-LDL, anti-Tg, anti-TPO, hsCRP, homosistein, lipo(a), ApoA, ApoB1, β -2 mikroglobulin, insulin, glukoz, visfatin, IL6, TNF- α , lenfosit subgrupları

antropometrik ölçümler, karotid intima-media kalınlığı (KİMK), ve lipit profil ölçümleri yapmışlardır. Araştırmacılar serum homosistein düzeylerini hipotiroidili hasta grubunda kontrole göre anlamlı derecede yüksek bulurken hasta ve kontrol grupları arasında serum okside LDL düzeyleri bakımından bir farklılık bulmamışlardır. Hasta grubunda 6-8 hafta boyunca günde yarım doz levotiroksin replasmanı yapıldıktan sonra tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tedavi sonrasında serum okside LDL düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Uçan ve diğerleri okside LDL düzeylerinin değişmemesini hasta ve kontrol gruplarında beden kitle indekslerinin benzer olması sebebiyle olabileceğini düşünmüşlerdir [166].

Duntas ve diğerleri serum okside LDL düzeylerinin hipotiroidi ile ilişkisini ve tiroid hormon tedavisinin okside LDL düzeylerinde meydana gelecek olası değişimlerini incelemek amacıyla 41 subklinik hipotiroidili, 39 klinik hipotiroidili ve 57 sağlıklı kişide lipit profillerini, tiroid fonksiyonlarını ve okside LDL düzeylerini belirlemişlerdir. Araştırmacılar çalışmada klinik hipotiroidili hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre yüksek, fakat anlamlı farklılık oluşturmeyen plazma okside LDL düzeyleri olduğunu bildirmişlerdir. Okside LDL konsantrasyonunun tiroid hormonu tarafından kısa süreli tedavi döneminde etkilenip etkilenmediğini araştırmak amacıyla 3 ay boyunca levotiroksin replasmanı vermişler ve 3 ayın sonunda sadece klinik hipotiroidide okside LDL düzeylerinde anlamlı derecede azalma bulmuşlardır. Duntas ve diğerleri tiroid hormon eksikliği seviyesinin okside LDL düzeylerini etkilediğini düşünmüşlerdir [167].

Consantini ve diğerleri tiroid fonksiyon bozuklarının okside LDL düzeylerine etkisini incelemek amacıyla 16 hipertiroidili, 16 hipotiroidili ve 16 ötroidili bireyin lipit profillerini, tiroid fonksiyon testlerini, lipit peroksidasyonlarını ve LDL'nin oksidasyon hızını ölçmüşlerdir. Araştırmacılar oksidasyon fazındaki LDL'nin oksidasyona duyarlılık hızının hipertiroidi ve hipotioridili hastalarda arttığını, hipertiroidili hastalarda ise en yüksek düzeyde olduğunu bulmuşlardır. Hipertiroidili hastalarda saptanan artışın serbest tiroksin düzeylerinden hipotiroidili hastalardaki LDL'nin oksidasyona duyarlılık hızında saptanan artışın ise serum lipit düzeylerinden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir [151].

Çalışmamızda serum okside LDL düzeyleri subklinik hipotiroidili hastalarda $8,33 \pm 0,11$ ng/mL, subklinik hipertiroidili hastalarda $8,27 \pm 0,14$ ng/mL, kontrol grubunda $8,34 \pm 0,13$ ng/mL olarak bulunmuştur. Subklinik hipertiroidili, subklinik hipotiroidili ve ötroidili bireyler arasında serum okside LDL düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Çalışmamızdan elde edilen veriler Uçan ve diğerleri [166] ile Duntas ve diğerlerinin [167] verilerini desteklemektedir.

Tiroid hormonları mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivitesinde ve sayısında değişiklik yaparak mitokondriyal solunum hızını artırmaktadırlar. Artmış mitokondriyal elektron transportu süperoksit oluşumunu artırıp ROT oluşumuna kaynak teşkil etmektedir [148]. Bu metabolik değişiklikler organizmanın antioksidan savunmasında değişikliklere sebep olabilmektedir. Bu metabolik değişiklikler organizmanın oksidan/antioksidan dengesinde değişikliklere sebep olabilmektedir. Tiroid hastalıklarında TAK organizmayı oksidatif strese bağlı oluşan hasardan korumada önemli bir rol oynamaktadır ve redoks durumunu değerlendirmek için kullanılabilecek önemli bir parametredir [147].

Cebeci ve diğerleri subklinik hipotiroidili hastalarda oksidatif stres, paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin incelenmesi amacıyla 25 subklinik hipotiroidili ve 20 sağlıklı bireyin lipid profilini, HOMA-IR, biyokimyasal parametrelerini, paraoksonaz aktivitesi, arilesteraz aktivitesi, TAK, total oksidan kapasite ve oksidatif stres indekslerini belirlemişlerdir. Araştırmacılar oksidatif stres indeksini hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Subklinik hipotiroidili hastalarda ve kontrol grubunda oksidatif stres indeksinin, TSH düzeyleri ile güçlü pozitif ilişki gösterdiğini bildirmişlerdir. Serum TAK düzeylerinin subklinik hipotiroidili hastalarda sağlıklı kontrole göre anlamlı derecede yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. TAK düzeylerinde meydana gelen değişimlerin subklinik hipotiroidide artan oksidatif strese bağlı olarak meydana geldiğini ileri sürmüşlerdir [147].

Torun ve diğerleri hipotiroidi olgularında oksidatif stres düzeylerini incelemek için 20 hipotiroidili hasta, 40 subklinik hipotiroidili ve 40 sağlıklı bireyin serum TAK, MDA, lipid profili ve CRP düzeylerini ölçmüşlerdir. Kontrol grubuna göre her iki hasta grubunda daha düşük TAK düzeyleri olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar hipotiroidili hasta gruplarında

farklılık göstermeyen TAK düzeylerinin antioksidan savunmada başka faktörlerin de etkili olmasından kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir [101].

Cheserek ve diğerleri subklinik hipotiroid oksidatif stres durumunu incelemek için 35-59 yaş arası 467 subklinik hipotiroid ve 190 ötroid bireyin, lipid profili, tiroid fonksiyon testleri, TAK, MDA, ileri oksidasyon protein ürünleri (AOP) konsantrasyonları ve antropometrik ölçümleri yapılmıştır. Araştırmalar kontrol grubuna göre subklinik hipotiroidili hastalarda daha yüksek serum TAK düzeyleri saptamış olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı farklılık elde etmemişlerdir [176].

Naazeri ve diğerleri tiroid disfonksiyonunun antioksidan kapasite, süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitesi üzerine etkisini incelemek amacıyla 85 hipotiroidili, 66 hipertiroidili ve 74 ötroidili bireyin serum TAK, süperoksit dismutaz ve katalaz düzeyleri ölçülmüştür. Araştırmacılar hipertiroidili ve hipotiroidili hastalarda ötroidili bireylere göre anlamlı derecede düşük serum TAK düzeyleri bulmuşlardır. TAK düzeylerindeki değişimin reaktif oksijen türlerindeki artışa bağlı artan oksidatif stres durumundan kaynaklandığını düşünmüşlerdir [168].

Çalışmamızda serum TAK düzeyleri subklinik hipotiroidili hastalarda $2,27 \pm 0,26$ mmol/L, subklinik hipertiroidili hastalarda $2,20 \pm 0,58$ mmol/L, kontrol grubunda $2,07 \pm 0,57$ mmol/L olarak bulunmuştur. Serum TAK düzeylerinde subklinik hipotiroid grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek değerler bulunmuştur. Subklinik hipertiroidi grubunda kontrole göre yüksek TAK değerleri olmasına rağmen anlamlı düzeyde değildi. Bu durum subklinik hipertiroidili hastaların antioksidan savunmada görev alan diğer bileşenlerin etkisiyle görülmüş olabilir. Elde ettiğimiz sonuçlar Cebeci ve arkadaşlarının bulduğu sonuçlarla uyumludur [147].

Tiroid disfonksiyonunun aterosklerotik süreçler ile ilişkisi çeşitli klinik çalışmalarda ortaya konulmuştur [31-33]. Aterosklerotik süreçlerin neden olduğu alt ekstremitelerde arteriyel kan damarlarının daralması ile karakterize edilen periferik arter hastalığı tanısı için doppler cihazı kullanılarak ölçülen ABI en çok kullanılan yöntemdir. Periferik arter hastalığı kardiyovasküler mortalite riskini artırmaktadır [34]. Tiroid

disfonksiyonuyla ABI ölçümü ile periferik arter hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır [35].

Powell ve diğerleri kadınlarda periferik arter hastalığı ile TSH arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla periferik arter hastalığı bulunan 80 kadın ve 30 kontrol grubuyla yaptıkları taramada periferik arter hastalığı olan grupta kontrol grubuna göre artmış serum TSH düzeyleri olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak araştırmacılar kadınlarda yüksek TSH düzeylerinin kadınlarda periferik arter hastalığında bir risk faktörü olabileceğini düşünmüşlerdir [169].

Itterman ve diğerleri Kuzeydoğu ve Orta Almanya'dan 5818 kişinin katılımıyla serum TSH ile ABI arasındaki ilişkiyi incelemek için yaptıkları popülasyona dayalı çalışmada doppler cihazı ile tüm katılımcıların ABI değerlerini ölçmüşlerdir. Çalışmada TSH konsantrasyonlarıyla ABI arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [35].

Çalışmamızda ABI değerleri subklinik hipertiroide $1,020 \pm 0,02$, subklinik hipotiroide $1,055 \pm 0,02$ ve kontrol grubunda $1,040 \pm 0,02$ bulunmuştur. Hasta ve kontrol grupları arasında ABI açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Itterman ve diğerlerinin bildirdiği sonuçlar ile çalışmamızdan elde edilen veriler uyumludur.

Tiroid hormonları, lipitlerin yapımını ve yıkımını uyarmaktadır. Tiroid hormonunun fazla salgılandığı durumlarda vücuttaki lipit depoları azalmakta ve serum lipitlerinde anlamlı düşüşler görülmektedir. Özellikle plazma fosfolipitleri ve LDL-K azalmaktadır [56]. Subklinik hipotiroide ile serum lipit değerleri arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır. Subklinik hipotiroidizmde lipit profilinin nasıl etkilendiği konusu tartışmalıdır [170-173]. Birçok çalışmada, subklinik hipotiroide, total kolesterol ve LDL kolesterol değerleri ile pozitif ilişkili bulunmuştur [174,175].

36 subklinik hipotiroide, 28 klinik hipotiroide ve 30 sağlıklı kontrolün yer aldığı bir çalışmada Güneş ve diğerleri subklinik hipotiroide grupta serum total kolesterol düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Serum trigliserit, HDL-K, LDL-K düzeylerinde subklinik hipotiroide grupla kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [182].

Güngüneş ve arkadaşlarının 44 subklinik hipotiroid hastayla ve 44 sağlıklı kontrolle yaptığı başka bir çalışmada iki grup arasında serum trigliserit, HDL-K, LDL-K düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sadece total kolesterol düzeyleri subklinik hipotiroidili grupta kontrole göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [183].

35-59 yaş arası 467 subklinik hipotiroidili ve 190 ötroid olan bireylerin katıldığı bir çalışmada serum total kolesterol, trigliserit ve LDL-K düzeyleri subklinik hipotiroidili bireylerde kontrollere göre anlamlı daha yüksek bulunurken; HDL-K düzeylerinde iki grup arasında farklılık görülmemiştir [176]. Ancak Kveny ve diğerlerinin yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidili grupta ötroidili kontrol bireylerine göre anlamlı derecede düşük HDL-K ve trrigliserid düzeyleri kaydedilirken serum total kolesterol ve LDL-K arasında iki grupta anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir [177].

Subklinik hipotiroidi ile serum lipit değerleri arasındaki ilişki çeşitli popülasyon çalışmalarında değerlendirilmiştir. Whickham Survey'de subklinik hipotiroidi ile hiperlipidemi arasında ilişkili bulunmamıştır [178]. NHANES III çalışmasında, subklinik hiotiroidide ortalama kolesterol değerleri ötiroidililere göre daha yüksek bulunmakla birlikte bu farklılık yaşa, ırka, cinsiyete ve lipit düşürücü ilaç kullanımına göre düzeltildikten sonra ortadan kalkmıştır [179]. 70 - 79 yaşları arasındaki 2799 hastanın dahil olduğu bir başka çalışmada, 5.5 mIU/L 'nin üzerindeki TSH değerlerinin, kolesterol seviyelerinde 9 mg/dL (0.23 mmol/L)'lık bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir [137]. Bindels ve diğerlerinin yaptığı çalışmada ise TSH seviyelerindeki her 1 mIU/L'lik artış kadınlarda 3,5 mg/dl (0.09 mmol/L), erkeklerde 6,2 mg/dL (0,16 mmol/L) artış ile ilişkilendirilmiştir [180].

Çalışmamızda serum glukoz düzeyleri subklinik hipertiroidili grupta $99,78 \pm 2,62$ mg/dL, subklinik hipotiroidili grupta $93,47 \pm 1,80$ mg/dL, kontrol grubunda $91,95 \pm 1,98$ mg/dL olarak bulunmuştur. Çalışmamızda subklinik hipertiroidili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek serum glukoz düzeyleri bulunmuştur.

Çalışmamızda serum trigliserit düzeyleri subklinik hipertiroidili grupta $148,91 \pm 10,04$ mg/dL, subklinik hipotiroidili grupta $127,73 \pm 8,99$ mg/dL, kontrol grubunda

140,12±11,73 mg/dL bulunmuştur. Serum LDL-K düzeyleri subklinik hipertiroidili grupta 110,24±4,53 mg/dL, subklinik hipotiroidili grupta 111,73±6,01mg/dL, kontrol grubunda 104,40±4,64 mg/dL bulunmuştur. Serum total kolesterol düzeyleri subklinik hipertiroidili grupta 110,24±4,53 mg/dL, subklinik hipotiroidili grupta 168,71±7,29 mg/dL, kontrol grubunda 162,77±6,16 mg/dL bulunmuştur. Serum HDL-K düzeyleri subklinik hipertiroidili grupta 45,62±1,02 mg/dL, subklinik hipotiroidili grupta 47,11±1,64 mg/dL, kontrol grubunda 44,93±1,15mg/dL olarak bulunmuştur. Subklinik hipotiroidili ve subklinik hipertiroidili hastalarda kontrollere göre serum total kolesterol, trigliserit, HDL-K ve LDL-K düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tiroid hormonları kalbin kasılmasını, hızını, diyastolik fonksiyonunu ve sistemik damar direncini etkileyerek kardiyovasküler dengede temel role sahiptir. Tiroid hormonunun fazla salgılandığı durumlarda azalan sistemik damar direnci, artan kalp hızı, kardiyak yük ve kalp debisini içeren kardiyovasküler değişiklikler görülebilmektedir. Tiroid hormonun az salgılandığı durumlarda tiroid hormonlarının eksikliğinin süresine ve derecesine bağlı olarak kardiyak yapı ve fonksiyonunda önemli değişiklikler olmaktadır. Hipotiroidili hastalarda hafif diyastolik hipertansiyon, artan sistemik damar direnci, azalan kalp hızı, kontraktilite, kalp debisi, dar nabız basıncı ve bradikardi görülebilmektedir [60]. Subklinik hipotiroidide sol ve sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu, artmış ateroskleroz ve miyokard infarktüsü riski bulunmaktadır. Subklinik hipotiroidli hastalarda, ateroskleroz mekanizması lipit anormallikleriyle de ilişkilendirilebileceği rapor edilmiştir [168,181].

35 Hashimoto subklinik hipotiroidisi olan ve 18 sağlıklı kontrolün katıldığı çalışmada, Uçan ve diğerleri subklinik hipotiroidili grupta kontrole göre yüksek sistolik kan basıncı ve düşük diyastolik kan basıncı saptamışlardır. Subklinik hipotiroidide sol ve sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak kan basıncında farklılıklar olabileceğini düşünmüşlerdir [166].

Öztürk ve diğerleri yaptığı çalışmada 30 Hashimoto subklinik hipotiroidili hastalarla 30 sağlıklı kontrol arasında diyastolik kan basıncı ve sistolik kan basıncı bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır [184]. Aynı şekilde Güneş ve diğerleri yaptıkları çalışmada subklinik hipotiroidili ve kontrol grubu arasında sistolik kan basıncı ve

diyastolik kan basıncı bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını rapor etmişlerdir [182].

Çalışmamızda sistolik kan basıncı subklinik hipertiroidili hastalarda $112,68 \pm 0,56$ mm Hg, subklinik hipotiroidili hastalarda $116,03 \pm 4,67$ mm Hg, sağlıklı kontrol grubunda $113,77 \pm 0,59$ mm Hg bulunmuştur. Diyastolik kan basıncı subklinik hipertiroidili hastalarda $77,24 \pm 0,80$ mm Hg, subklinik hipotiroidili hastalarda $68,55 \pm 0,44$ mm Hg, sağlıklı kontrol grubunda $72,95 \pm 0,90$ mm Hg bulunmuştur. Subklinik hipotiroidili grupta kontrole göre anlamlı derecede yüksek sistolik kan basıncı ve anlamlı derecede düşük diyastolik kan basıncı bulunmuştur. Subklinik hipotiroidili hastalarda subklinik hipertiroidili hastalara göre anlamlı derecede yüksek sistolik kan basıncı ve düşük diyastolik kan basıncı bulunmuştur. Subklinik hipertiroidili hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek diyastolik kan basıncı bulunmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrin ve Metabolizma ABD Tiroid polikliniğine başvuran yeni tanı almış ve tedavisine henüz başlanmamış, 38 subklinik hipertiroidili ve 31 subklinik hipotiroidili hasta ile herhangi bir sistemik hastalığı olmayan ve daha öncesinde tiroid hastalığı bulunmayan 44 sağlıklı kişi çalışma grubunu oluşturmaktadır. Kan örneklerinden Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında, ELISA metodu ile chemerin, vaspın, IL-10 ve Okside LDL, spektrofotometrik yöntem ile total antioksidan kapasite ölçümü yapılmıştır. Doppler cihazı ile katılımcıların ayak bileği/kol basınç indeksleri ölçülmüştür. Katılımcılara anket formu uygulanarak bireylerin antropometrik ölçümleri ve demografik verileri kaydedilmiştir.

- ❖ Subklinik hipotiroidili hastalarda serum chemerin düzeyleri sağlıklı kontrole ve subklinik hipertiroidili hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Subklinik hipertiroidili hastaların chemerin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Subklinik hipotiroidili ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum chemerin düzeyleri bakımından anlamlı farklılık bulunmamıştır.
- ❖ Subklinik hipotiroidili ve subklinik hipertiroidili hastalarda serum vaspın düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Subklinik hipertiroidili ve subklinik hipertiroidili hasta grupları arasında serum vaspın düzeylerinde istatistiksel açıdan farklılık bulunmamıştır.
- ❖ IL-10 düzeyleri subklinik hipertiroidili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Subklinik hipertiroidi ile subklinik hipotiroidi ve sağlıklı kontrol grupları arasında serum IL-10 düzeylerinde istatistiksel açıdan farklılık bulunmamıştır.
- ❖ TAK düzeyleri ise subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Subklinik hipertiroidili hastaların TAK düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

- ❖ Subklinik hipertiroidi, subklinik hipotiroidi ve sağlıklı kontrol grupları arasında serum okside LDL düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
- ❖ Ayak bileği kol basınç indeksi değerleri subklinik hipotiroidi hastalarında; kontrol grubu ve subklinik hipertiroidi hastalarına göre daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında ABI bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
- ❖ Subklinik hipertiroidi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı daha yüksek serum glukoz değerleri bulunmuştur.
- ❖ Subklinik hipertiroidi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı daha düşük sT₄ ve TSH düzeyleri bulunmuştur. sT₃ düzeyleri ise subklinik hipertiroidi hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- ❖ Subklinik hipertiroidi grubunda kontrol grubuna göre diyastolik kan basıncı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- ❖ Subklinik hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek serum sT₃ ve TSH değerleri bulunmuştur.
- ❖ Subklinik hipotiroidi grubunda kontrole göre anlamlı derecede düşük serum sT₄ düzeyleri bulunmuştur.
- ❖ Kontrol grubunda cinsiyete göre yapılan değerlendirmede erkeklerde kadınlara göre serum chemerin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- ❖ Beden kitle indeksine göre yapılan değerlendirmede subklinik hipertiroidi BKİ $\leq 24,99$ olan bireylerle ≥ 30 olan bireyler arasında serum vaspın düzeyleri BKİ ≥ 30 olan bireylerde BKİ $\leq 24,99$ olan bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek değerler bulunmuştur.

- ❖ Ailede kronik hastalık öyküsü varlığı durumuna yapılan değerlendirmede subklinik hipotiroidi hastalarında ailesinde kronik hastalık öyküsü olan bireylerde (ailede kronik hastalık öyküsünde hipertansiyon, diyabet, kalp hastalığı, tiroid, hiperlipidemi, siroz olan bireyler); hastalık olmayan bireylere göre serum okside LDL düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- ❖ Aile öyküsünde kronik hastalık olma durumuna yapılan değerlendirmede kontrol grubunda serum chemerin düzeyleri arasında ailesinde kronik hastalık öyküsü olan bireylerde (ailesinde kronik hastalığı hipertansiyon, diyabet, kalp hastalığı ve tiroid olan bireylerde); olmayan bireylere göre istatistiksel açıdan anlamlı daha yüksek değerler bulunmuştur.
- ❖ Subklinik hipertiroidi grubunda bireylerin sigara kullanma durumlarına göre yapılan değerlendirmede serum vaspin düzeylerinde sigara kullananlarda; kullanmayanlara göre anlamlı derecede düşük vaspin düzeyleri bulunmuştur.
- ❖ Subklinik hipertiroidili hastalarda serum TAK ve trigliserit düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunurken; serum HDL-K ve total kolesterol düzeyleri arasında serum LDL-K ve total kolesterol düzeyleri arasında, serum TSH ve total kolesterol düzeyleri arasında, bel çevresi ve bel kalça oranı arasında, bel çevresi ve BKİ arasında, bel kalça oranı ve BKİ arasında pozitif korelasyonlar bulunmuştur.
- ❖ Subklinik hipotiroidili grupta serum chemerin ve sT_4 arasında, serum okside LDL ve IL-10 arasında, serum TSH ve sT_4 arasında, serum LDL-K ve sT_4 arasında anlamlı negatif korelasyon bulunurken; serum HDL-K ve LDL-K, serum LDL-K ve TK arasında, serum HDL-K ve TK arasında, bel çevresi ve bel kalça oranı arasında, bel çevresi ve BKİ arasında, bel kalça oranı ve BKİ arasında pozitif korelasyonlar bulunmuştur.
- ❖ Kontrol grubunda serum chemerin ve sT_3 arasında, serum HDL-K ve sT_4 arasında, serum LDL-K ve TK arasında, serum trigliserit ve TK arasında, serum trigliserit ve LDL-K arasında, bel çevresi ve bel kalça oranı arasında, bel çevresi ve BKİ arasında, bel kalça oranı ve BKİ arasında pozitif

korelasyon bulunurken; serum okside LDL ve IL-10 arasında, serum HDL-K ve trigliserit düzeyleri arasında negatif korelasyonlar bulunmuştur.

Sonuç olarak beslenme, iştah, insülin ve glukoz metabolizması, yağ metabolizması, kan basıncı ve inflamasyon gibi çeşitli fizyolojik olaylarda rol oynayan chemerin ve vaspin adipokinlerinin subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidide serum düzeylerindeki değişimleri araştırdığımız çalışma; subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi hasta gruplarında serum chemerin ve vaspin düzeylerini karşılaştırması ve serum chemerin düzeylerinin insanda subklinik tiroid hastalıklarında incelenmesi yönünden literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır. Subklinik hipertiroidide serum chemerin düzeylerinde azalma, subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidide serum vaspin düzeylerinde azalma olmuştur. Aterosklerotik parametreler bakımından antioksidan savunma subklinik hipotiroidide artış gösterirken, antiinflamatuvar olan IL-10 subklinik hipertiroidide düşmüştür. Yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ışığında yeni adipokinler olan chemerin ve vaspinin subklinik tiroid hastalıklarında birer biyobelirteç olarak aday olabileceklerini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Gómez Rosso, L., Meroño, T., Benítez, M.B., López, G., Giunta, G., D'Ambrosio, M.L., Wikinski, R., Cuniberti, L. and Brites, F. (2009). Low adiponectin levels in primary hypertriglyceridemic male patients. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 19(2) 135–139.
2. Coceani M. (2013). Heart disease in patients with thyroid dysfunction: hyperthyroidism, hypothyroidism and beyond. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 13(1):62–66.
3. Faber J, Selmer C.(2014). Cardiovascular disease and thyroid function. *Frontiers of Hormones Research*. 43: 45–56.
4. Huber G, Mittrache C, Meier C, Guglielmetti M, Huber P, Staub JJ. (1998); Long-term study of subclinical hypothyroidism: spontaneous course and predictors of manifest hypothyroidism. *Schweiz Medizinische Wochenschr* 128(48): 1902-1905.
5. Akgün S., Koca H., Kahraman A., Köken T (2007). Subklinik ve Klinik Hipotiroidili Hastalarda Lipit Paneli ve Lipoprotein Elektrofrezisi Sonuçlarının Karşılaştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 5(2): 57-62 .
6. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. (2002). Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 87(2):489-499.
7. Güllü S.(2005). *Tiroid Hastalıklarının Fonksiyonel ve Morfolojik Tanısında Faydalanılan Yöntemler*. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. Erdoğan G. 2.baskı, MN Medikal & Nobel, Ankara.173-199.
8. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. (2000). The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Archives of Internal Medicine*. 160: 526-534.
9. Biondi B, Palmieri EA, Klain M. (2005). Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *The European Journal of Endocrinology*, 1-9.
10. Libby P. (2012). Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis Thromb Vascular Biology*. 32: 2045–2051.
11. Welsh P, Packard CJ, Sattar N. (2008). Novel antecedent plasma biomarkers of cardiovascular disease: improved evaluation methods and comparator benchmarks raise the bar. *Current Opinion Lipitol*, 19: 563–571.
12. Rodondi, N., Elzen, W.P., Bauer, D.C., Cappola, A.R., Razvi, S., Walsh, J.P. (2010). Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 304(12): 1365-1374.
13. Klein I, Ojamaa K (2001). Thyroid hormone and the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine*. 344:501–509.

14. Coppack WS.(2001). Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proceedings of the Nutrition Society*. 60(3):349-356.
15. Nedvídková J, Smitka K, Kopský V, Hainer V.(2005). Adiponectin, an adipocyte-derived protein. *Physiological Research*. 54(2):133-140.
16. Cekmez F., Purtuloglu T., İpek MŞ, Berber M.(2014). New Adipokines and Cytokines. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 5(3): 256-259.
17. Edrees H., Eslam K., Fahmy,Safya E.(2018). A study on Serum Level of Chemerin in Experimentally Induced Thyroid Dysfunctions. *Basic Sciences of Medicine*. 7(2):21-26
18. Chen Y, Wu X, Wu R, Sun X, Yang B, Wang Y, Xu Y. (2016). Changes in profile of lipids and adipokines in patients with newly diagnosed hypothyroidism and hyperthyroidism. *Scientific Reports*.19;6:26174, 1-7.
19. Güral A., Doğantekin A., Özkan Y., Aydın S. (2015). Serum apelin levels in patients with thyroid dysfunction. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 8(9): 16394–16398.
20. Miehle K, Ebert T, Kralisch S, Hoffmann A, Kratzsch J, Schlögl H, Stumvoll M, Fasshauer M. Circulating. (2016). Serum chemerin levels are elevated in lipodystrophy. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 84(6):932-938.
21. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, Walder K, Segal D. (2007). Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*.148(10):4687-4694.
22. Lehrke M, Becker A, Greif M, Stark R, Laubender RP, von Ziegler F, Lebherz C, Tittus J, Reiser M, Becker C, Göke B, Leber AW, Parhofer KG, Broedl UC. (2009). Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *European Journal of Endocrinology*. 161(2):339-344.
23. Stejskal D, Karpisek M, Hanulova Z, Svestak M.(2008). Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasian population--a pilot study. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky Olomouc Czech*, 152(2):217-221.
24. Landgraf K., Friebe D., Ullrich T., Kratzsch J. and et al. (2012): Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 97: 556-564.
25. Wada J. (2008). Vaspin: a novel serpin with insulin-sensitizing effects. *Expert Opinion Investigational Drugs*.17(3):327-333.

26. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, Hashimoto I, Okada T, Yasuhara A, Nakatsuka A, Shikata K, Hourai S, Futami J, Watanabe E, Matsuki Y, Hiramatsu R, Akagi S, Makino H, Kanwar YS.(2005). Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proceedings of National Academy Sciences of the USA*. 26;102(30):10610-10615.
27. Youn BS, Klöting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES, Ruschke K, Oberbach A, Fasshauer M, Stumvoll M, Blüher M.(2008). Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*.57(2):372-377.
28. Gonzalez CR, Caminos JE, Vazquez MJ, Garces MF, Cepeda LA, Angel A, Gonzalez AC, Garcia-Rendueles ME, Sangiao-Alvarellos S, López M, Bravo SB, Nogueiras R, Diéguez C. (2009). Regulation of visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor by nutritional status, metformin, gender and pituitary factors in rat white adipose tissue. *Journal of Physiology*. 3741–3750.
29. Lumachi F., Basso S., Orlando C. (2010). Cytokines, thyroid diseases and thyroid cancer. *Cytokine*. 50(3): 229-233.
30. Hekim N. ve Alkan Ş.Ş. (Editörler) (2017). *Bağışıklık Bilimi İçinde. İstanbul*. Nobel Tıp Kitapevi. 173-176.
31. Biondi B, Klein I.(2004). Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine*. 24:1–13.
32. Ittermann T, Baumeister SE, Völzke H, Wasner C, Schminke U, Wallaschofski H, Nauck M, Lüdemann J. (2011). Are serum TSH levels associated with oxidized low-density lipoprotein? Results from the Study of Health in Pomerania. *Clinical Endocrinology*. 76: 526–532.
33. Völzke H, Robinson DM, Schminke U, Lüdemann J, Rettig R, Felix SB, Kessler C, John U, Meng W. (2004). Thyroid function and carotid wall thickness. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism*. 89:2145–2149.
34. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, Ix JH, Burke GL, Liu K, Shea S.(2010). The ankle–brachial index and incident cardiovascular events in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, *Journal American Colloge Cardiology*, 56:1506–1512.
35. Itterman T and et al. (2015).Serum Thyrotropin Concentrations Are Not Associated with the Ankle-Brachial Index: Results from Three Population-Based Studies. *European Journal Thyroid*. 4(1): 101–107.
36. Barış N, Demir M, Ataytay A.(2011). Hipotiroidizm ve hipertiroidizmde kardiyovasküler risk faktörleri. *Yeni Tıp Dergisi*, 28: 30-33.
37. Şahin DA, Başpınar O. (2015). Tiroid Hastalıkları. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 11(2): 23-28.

38. Sanson M, Augé N, Vindis C, Muller C, Bando Y, Thiers JC, Marachet MA, Zarkovic K, Sawa Y, Salvayre R, Nègre-Salvayre A.(2009). Oxidized low-density lipoproteins trigger endoplasmic reticulum stress in vascular cells: prevention by oxygen-regulated protein 150 expression. *Circulation Research*, 104(3):328-36.
39. Chen Y, Chen M, Wu Z, Zhao S.(2013). Okside LDL induces ER stress and promotes the adipokines secretion in 3T3-L1 adipocytes. *Plos One*. 22;8(10), 1-8.
40. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C.(200). Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radical Biology Medicine*. 29(11):1106-14.
41. Patra RC, Swarup D, Dwivedi SK.(2001). Antioxidant effects of alpha tocopherol, ascorbic acid and L-methionine on lead induced oxidative stress to the liver, kidney and brain in rats. *Toxicology*.11;162(2):81-88.
42. Marchiori R., Pereira L., Naujorks A., Rovaris D., Meinerz D., Duarte MM. Rocha Joao. (2015). Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocrine Disorders*, 15(32) 1-9.
43. McQuade, C., Skugor, M., Brennan, D.M., Hoar, B., Stevenson, C., Hoogwerf, B.J.(2011). Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid*. 21(8): 837-843.
44. Iglesias P, Díez JJ. (2007). Influence of thyroid dysfunction on serum concentrations of adipocytokines. *Cytokine*. 40(2):61-70.
45. Cebeci E., Oner F., Usta M., Yurdakul S.,Ergüney M. (2012). Evaluation of Oxidative Stress, the Activities of Paraoxonase and Arylesterase in Patients With Subclinical Hypothyroidism. *Journal of Investigative Medicine*, 23-28.
46. Marcocci C, Leo M, Altea MA.(2012). Oxidative Stress in Graves' Disease. *European Thyroid Journal*. 1(2):80-87.
47. Lin SY, Huang SC, Sheu WH.(2010). Circulating adiponectin concentrations were related to free thyroxine levels in thyroid cancer patients after thyroid hormone withdrawal. *Metabolism*. 59(2):195-199.
48. W.F. Ganong, (2009).*Review of Medical Physiology*, 23. baskı, 301-315.
49. Efe B. (2006). *Tiroid cerrahisinde tiroid hormonlarının preoperatif değişimleri*. Uzmanlık tezi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul. 20-25.
50. Yıldırım B.(2008). *Akut serebrovasküler hastalıklar ve tiroid fonksiyon bozuklukları ilişkisi*. Uzmanlık tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul. 5-13.

51. Özdemir D.(2008). *Hipotiroid ve hipertiroid hastalarda insülin direnci ve adiponektin*. Uzmanlık tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara.4-12.
52. Bouknight AL. (2003). Thyroid physiology and thyroid function testing. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 36 (1): 9-15.
53. Brant G.(1994). The molecular basis of thyroid hormon action. *New England Journal of Medicine*. 331: 13.
54. Aytürk S. (2009). *Ötiroid bireylerde metabolik sendrom komponentleri ile tiroid fonksiyon, volüm ve nodül ilişkisi*. Uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, 32-50.
55. Karabağ F. (2006). *Hipertiroidizm ve hipoiroidizm olgularında oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesi*, Uzmanlık Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Afyon. 10-15.
56. Guyton AC, H., J.E, (2007). *Tıbbi Fizyoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri Tiroid Metabolik Hormonları, İstanbul. 931-940.
57. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G. Ünal S. (2012). *İç Hastalıkları*. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara. 99-110.
58. Cnop, M. (2003). Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*, 46(4): 459-69.
59. Arınç H, Gündüz H., Uyan C. (2006). Tiroid hormonu ve kardiyovasküler sistem. *Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences*. 18(2): 138-143.
60. Sinan V. (2006). *Hipotiroidili ve hipertiroidili hastalarda HbA1C düzeyleri*. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastahanesi Aile Hekimliği, Uzmanlık Tezi. İstanbul.23-25.
61. Cander, S., Gul, OO., Ersoy, C.(2014). Atipik tiroid fonksiyon testleri; tiroid hormon direnci. *Medicine Science*. 3(3): 1545-1570.
62. Sağlam F., Çakır B. (2012). Birinci Basamakta Tiroid Hastalıklarına Klinik Yaklaşım. *Ankara Medical Journal* .12(3):136-139.
63. Dökmetaş HS, Erselcan T, Yüksel İ ve ark. (2001). Hipertiroidizimli hastalarında radyoaktif iyot tedavisinin sonuçları. *Ulusal Cerrahi Dergisi*. 24(4): 189-192.
64. Topliss DJ, Eastman JE. (2004). Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Medical Journal of Australia*.180: 187-193.
65. Çiftçili, SS., Ünalın P. (2003). Akılda tutulması gereken bir tanı subklinik hipertiroidi. *STED*. 12(2): 63-67.

66. Çekmez, F., Purtuloğlu, T., İpek, M., Berber, A. (2013). New Adipokines and Cytokines. *JCAM*, 2(3):146-150.
67. Akarsu E. (2017). *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 12.baskı. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 3-5.
68. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O.(2007). The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Reviews*. 18: 313-325.
69. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ. (2005). Subclinical thyroid dysfunction: A Joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association and the Endocrine Society. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 90(1):581-585.
70. Col NF, Surks MI, Daniels GH.(2004). Subclinical Thyroid Disease Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management, *JAMA*, 291: 239-243.
71. Cooper DS, Biondi B.(2012). Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 24;379(9821):1142-1154.
72. İşgör A.(2000). *Tiroid hastalıkları ve cerrahisi*, Avrupa Tıp Kitapçılık, 253-281.
73. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, and Fazio S.(2002). Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction on the Heart. *Annals of Internal Medicine*. 137: 904-914.
74. Canaris GJ, Maowitz NR, Mayor G, Ridgway EC.(2000). The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Archives of Internal Medicine*. 28;160(4):526-534.
75. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD. (2002). Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 87: 489-499.
76. Dünder Y, Aslan R.(1999). Oksidan-antioksidan denge ve korunmasında vitaminlerin rolü. *Hayvancılık Araştırma Dergisi*, 9:32-39.
77. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. (2004). Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 14;291(2): 228-238.
78. Biondi B, Cooper DS.(2008). The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrinology Reviews*. 29:76-131.
79. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE.(2009). Adipose tissue: the new endocrine organ? *Digestive Diseases and Sciences*. 54(9):1847-1855.

80. Zabel BA, Allen SJ, Kulig P, Allen JA, Cichy J, Handel TM, Butcher EC. (2005). Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *The Journal of Biochemical Chemistry*, 14;280 (41): 34661-34666.
81. Ernst MC, Sinal CJ. (2010).Chemerin: at the cross roads of inflammation and obesity. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 21(11): 660-667.
82. Baytekin Ö (2009). *Bozulmuş Açlık Glukozu, Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitus Olgularında Chemerin, Vaspın Ve Hscrp Düzeyleri*. Uzmanlık Tezi. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul.16-25.
83. Goralski, K. B., McCarthy, T. C., Hanniman, E. A., Zabel, B. A., Butcher, E. C., Parlee, S. D., Sinal, C. J. (2007). Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, 282(38), 28175-28188.
84. Neumeier M Weigert J, Obermeier F, , Wanninger J, Filarsky M, Bauer S, Aslanidis C, Rogler G, Ott C, Scha'ffler A, Scho'Immerich J, Buechler C. (2010). Circulating Levels of Chemerin and Adiponectin Are Higher in Ulcerative Colitis and Chemerin Is Elevated in Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*.16(4):630-637.
85. Rourke JL, Dranse HJ, Sinal C. J. (2013). Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *International Association for the Study of Obesity*.14(3):245–262.
86. Chu SH, Lee MK, Ahn KY et al.(2012). Chemerin and adiponectin contribute reciprocally to metabolic syndrome. *PLOS ONE*, 7(4): 3747, 1-6.
87. Erdoğan S, Yilmaz FM, Yazici O, Yozgat A, Sezer S, Ozdemir N, Uysal S, Purnak T, Sendur MA, Ozaslan E.(2016). Inflammation and chemerin in colorectal cancer. *Tumor Biology*, 37(5): 6337–6342.
88. Roman AA, Parlee SD, Sinal CJ. (2012). Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 Diabetes. *Endocrine*, 42(2): 243–251.
89. Fatima SS, Butt Z, Bader N, Pathan AZ, Hussain S, Iqbal NT. (2015). Role of multifunctional Chemerin in obesity and preclinical diabetes. *Obesity Research Clinical Practice* . 9(5): 507-512.
90. Ünal, Ö (2014). *Polikistik over sendromlu hastalarda nesfatin, chemerin, apelin düzeylerinin, insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkisinin araştırılması*, Uzmanlık tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van, 32-36.
91. Bauer S, Bala M, Kopp A, Eisinger K, Schmid A, Schneider S, Neumeier M, Buechler C. (2012). Adipocyte chemerin release is induced by insülin without being translated to higher levels in vivo. *European Journal of Clinical Investigation*, 42(11):1213–1220.

92. Li Y, Shi B, Li S. (2014). Association between Serum Chemerin Concentrations and Clinical Indices in Obesity or Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 9(12):113915, 1-14.
93. El-Mesallamy HO, O El-Derany MO, Hamdy NM.(2011). Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease. *Diabetic Medicine*, 28(10):1194–1200.
94. Heiker JT. (2014). Vaspin (serpinA12) in obesity, insulin resistance and inflammation. *Journal of Peptide Science*, 20(5), 299-306.
95. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG. (2008). Adipokines and Insulin Resistance *Molecular medicine*, 14: 741-751.
96. Aust G, Richter O, Rohm S, et al.(2009). Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. *Atherosclerosis*. 204: 262-266.
97. Blüher M. (2012). Vaspin in obesity and diabetes: Pathophysiological and clinical significance. *Endocrine*, 41(2), 176-182.
98. Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PW, Hershman JM. (1991). Low serum thyrotropin (thyroid stimulating hormone) in older patients without hyperthyroidis. *Archieve of Internal Medicine*. 151(1):165-168.
99. İnternet. Butzios G.ve Kaltsas G. (2015). Immune System Effects on the Endocrine System. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279139>.
100. Ebrahimzadeh M. (2018). *Tip 1 Ve Tip 2 Diyabette Il-10, Il-13, Il-17 Ve Cxcl8, Cxcl-10 Sitokin Ve Kemokinlerinin Hastalığın Gelişimi Ve Prognozu İle İlişkisinin İncelenmesi*. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü .İstanbul.15-17.
101. Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart LA, Sutton AJ.(2012). Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Medicine*, 10:6.623-630.
102. Berköz M, Yalın S.(2008). Immunologic and Inflammatory functions of adipose tissue. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi*. 1(1):1-9.
103. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, Heimbürger O, Cederholm T, Girndt M.(2005). IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney International*. 67(4):1216-1233.
104. Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H, Roncarolo MG, te Velde A, Figdor C, (1991).Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *Journal Experience Medicine*,174:915-924.

105. Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. (1991). Interleukin 10 inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *Journal Experience of Medicine*, 174:1209-1220.
106. Kuhn, R., Lohler, J., Rennick D, Rajewsky K, Muller W, (1993). Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*, 75: 263-274.
107. Itoh K, Hirohata S. (1995). The role of IL-10 in human B cell activation, proliferation, and differentiation. *Journal Immunology*, 154: 4341-4350.
108. Raitaki OT, Pitkanen OP, Lethimaki T. (1997). In vivo low density lipoprotein oxidation relates to coronary reactivity in young men. *Journal American Colloge Cardiology*, 30: 97-102.
109. Graham J.Burton, Eric Jauniaux. (2011). Oxidative stress. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*; 25: 287-299.
110. ÖĞÜT S., ATAY E. (2012). Yaşlılık ve oksidatif stres . *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 19(2): 68-74.
111. Karabulut H, Gülay MŞ. (2016). Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1):50-59.
112. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science*, 4(2): 89-96.
113. Sen S, Chakraborty R, Seidhar C, Reddy YSR, De B. (2010). Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(1), 91-100.
114. Bagchi K, Puri S. (1998). Free radicals and antioxidants in health and disease. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 4(2):350-360.
115. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. (2007), Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 39(1):44-84.
116. Droge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiology Reviews*, 47–95.
117. Annagür A. (2011). *Yenidoğan Sepsisinde Total Antioksidan Seviye, Total Oksidan Seviye ve Serum Paraoksonaz Düzeyleri*, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Konya, 3-16.
118. Memişoğulları R. (2005). Diyabette serbest radikaller ve antioksidanlar. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 3:30-39.
119. Sezer K, Keskin M. (2014). Serbest oksijen radikallerinin hastalıkların patogenezisindeki rolü. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veterinerlik Dergisi*, 28(1), 49 - 56.

120. Jomova K, Valko M. (2011), Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 283: 65-87.
121. Yin H, Xu L, Porter NA. (2011), Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chemical Reviews*, 111: 5944-5972
122. Gülbayzar S. (2006). *Yenidoğan Bebeklerde Kord Kanında (Oksidatif Stres Göstergesi Olarak) Malondialdehit*, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi KONUK Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 3-20.
123. Sucu S. (2012). *Ektopik Gebelikte Total Oksidan Seviye, Total Antioksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksinin Değerlendirilmesi: Prospektif Kontrollü Çalışma*. Gaziantep Üniversitesi. Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 5-13.
124. Sürücü M. (2014). *Gestasyonel Diabetli Hastalarda Total Oksidatif Seviye Total Antioksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksinin Değerlendirilmesi*. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 4-16.
125. Tabakoğlu E., Durgut R., (2013) Veteriner Hekimlikte Oksidatif Stres ve Bazı Önemli Hastalıklarda Oksidatif Stresin Etkileri. *Adana Veteriner Kontrol Ve Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 3(1) 69-75.
126. Sanyal J, Bandyopadhyay SK, Banerjee TK, Mukherjee SC, Chakraborty DP, Ray BC, (2009). Plasma levels of lipid peroxides in patients with Parkinson's disease, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 13(2):129-132,
127. Padurariu M, Ciobica A, Hritcu L, Stoica B, Bild W, Stefanescu C. (2010). Changes of some oxidative stress markers in the serum of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *Neuroscience Letters*, 18;469(1): 6-10.
128. Martin-Gallan P, Carrascosa A, Gussinye M, Dominguez C, (2003). Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications, *Free Radical Biology & Medicine*, 1563-1574,
129. Mottaran E, Stewart SF, Rolla R, Vay D, Cipriani V, Moretti M, (2002). Lipid peroxidation contributes to immune reactions associated with alcoholic liver disease, *Free Radical Biology & Medicine*, 32(1): 38-45.
130. Tuma DJ, (2002), Role of malondialdehyde-acetaldehyde adducts in liver injury, *Free Radical Biology and Medicine*, 303–308.
131. Raitaki OT, Pitkanen OP, Lethimaki T. (1997). In vivo low density lipoprotein oxidation relates to coronary reactivity in young men. *Journal American Colloge Cardiology*, 30: 97-102.

132. Holvoet P, Collen D. (1998). Oxidation of low density lipoprotein in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 33-38.
133. Ross R.(1993). The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362: 801-809.
134. Mark T, Quin SP, Loren G, Fong DS.(1987). Oxidatively modified low density lipoproteins: A potential role in recruitment and retention of monocyte /macrophages during atherogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 84: 29995-29998.
135. İmamoğlu Ş. (2009). *Diabetes Mellitus multidisipliner yaklaşımla tanı tedavi ve izlem*. 3. Baskı. Deomed yayıncılık. 120-130.
136. Yusuf S. (2000). Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction and stroke in high-risk patients: The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, *New England Journal of Medicine*, 342-145.
137. Toy A. (2012). *Meme Kanserli Hastalarda Tedavi Öncesi ve Sonrası Total Antioksidan Kapasite Eser Elementler ve Lipit Peroksidasyonu*, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Edirne 5-18.
138. K.Özel GS, Birdane YO.(2014). Antioksidanlar, *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 7(2):41-52
139. Akbayır E., Şen A., Ay U., Şenyer S.,Tüzün E., Küçükali C. (2017). Parkinson Hastalığının Etiyopatogenezi. *Deneyisel Tıp Dergisi*, 7(13): 1-23.
140. Thyagarajan A, Sahu RP, (2018). Potential Contributions of Antioxidants to Cancer Therapy: Immunomodulation and Radiosensitization, *Integrative Cancer Therapies*, 17(2): 210-216.
141. Jain AK, Mehra NK, Swarnakar NK. (2015). Role of Antioxidants for the Treatment of Cardiovascular Diseases: Challenges and Opportunities, *Current Pharmaceutical Design*, 21(30): 4441-4455.
142. Stanley JA, Neelamohan R, Suthagar E, Vengatesh G, Jayakumar J, Chandrasekaran M, (2016), Lipid peroxidation and antioxidants status in human malignant and non-malignant thyroid tumours, *Human & Experimental Toxicology*, 35(6):585-97.
143. Gökpınar Ş, Koray T, Akçiçek E, Göksan T, Durmaz Y. (2006). Algal antioksidanlar. *Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi*, 85-89.
144. Romay C, Pascual C, Lissi EA.(1996). There action between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 29: 175-183.
145. Engin A, Altan N.(2000). Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells. *Hematologia* . 30: 91-96.

146. Yardım-Akaydın S, Sepici A, Özkan Y, Şimşek B, Sepici V. (2006). Evaluation of All onto in levels as a new marker of oxidative stress in Behçet"s disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 35: 61-64.
147. Cebeci E., Oner F., Usta M., Yurdakul S.,Ergüney M. (2012). Evaluation of Oxidative Stress, the Activities of Paraoxonase and Arylesterase in Patients With Subclinical Hypothyroidism. *Journal of Investigative Medicine*, 23-28.
148. McQuade, C., Skugor, M., Brennan, D.M., Hoar, B., Stevenson, C., Hoogwerf, B.J.(2011). Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid*. 21(8): 837-843.
149. Yilmaz S, Ozan S., Benzer F., Canatan H. (2003). Oxidative damage and antioxidant enzyme activities in experimental hypothyroidism. *Cell Biochemistry and Function*, 21(4) :325-330.
150. Dumitriu L. (1988). Significance of high levels of serum malonyldialdehyde and ceruloplasmin in hyper- and hypothyroidism. *Endocrinologie*, 35–38.
151. Costantini F (1998). Effect of thyroid function on LDL oxidation. *Arteriosclerosis, Thrombosisand Vascular Biology*, 732–737.
152. Köhrle J, (2015), Selenium and the thyroid, *Current Opinion Endocrinology Diabetes and Obesity*, 22(5): 392-401.
153. Murphy TP, Dhangana R, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr. (2012). Ankle-brachial index and cardiovascular risk prediction: an analysis of 11,594 individuals with 10-year follow-up. *Atherosclerosis*, 220(1):160-167.
154. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, Ix JH, Burke GL, Liu K, Shea S.(2010). The ankle–brachial index and incident cardiovascular events in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, *Journal American Colloge Cardiology*, 56:1506–1512.
155. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Evans CR..(1999). Antioxidant Activity Applying an Improved ABTS Radical Cation Decolorization Assay. *Free Radical Biology Medicine*. 26: 1231-1237.
156. Baran Ç. (2010). *Statinlerin Koroner Bypass Cerrahisi Sonrası Postoperatif Sonuçlara Etkisi Ve Pleiotropik Etkilerinin Araştırılması*, Ankara Üniversitesi Kalp Merkezi Kalp Ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 4-7.
157. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2001). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *The Journal of the American Medical Association*, 285(19), 2486–2497.

158. Pekcan, G. (2012). *Beslenme durumunun saptanması*. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Obezite Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Dairesi Başkanlığı Yayını (İkinci Baskı), Ankara, 5-17.
159. Salam M., Edrees H. (2015). Effect of Different Conditions of Thyroid Function on Serum Adiponectin, Visfatin and Vaspın Levels in Rats. *Basic Sciences of Medicine*. 4(1): 12-19.
160. Li MC, He SH. (2004). IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 1;10(5):620-625.
161. Chen, X., Gao C., Gong N., Wang Y., Tian L. (2018). The Change of Left Ventricular Function in Rats with Subclinical Hypothyroid and the Effects of Thyroxine Replacement. *Hindawi International Journal of Endocrinology*, 1-10.
162. Gong N., Gao C., Chen X., Wang Yu, Tian L. (2018). Adipokine expression and endothelial function in subclinical hypothyroidism rats. *Endocrine Connections*, 7(2): 295–304.
163. Al-Jowari S. (2017). Determination of the Level of some Adipokines in Hypo- and Hyperthyroids Patients in Baghdad City, *Baghdad Science Journal*, 713-716.
164. Cinar N, Gülçelik NE, Aydın K, Akın S, Usman A, Gürlek A. (2011). Serum vaspın levels in hypothyroid patients. *European Journal of Endocrinology*. 165(4): 563-569.
165. Zamudio J., Zubetia V., Hermosillo A., Ayala M., Saldago A. et all (2016). High Thyroid-stimulating Hormone Levels Increase Proinflammatory and Cardiovascular Markers in Patients with Extreme Obesity. *Archives of Medical Research*, 476-482.
166. Uçan B., Kebapçı N., Uslu M, Kara M., Değirmenci NA., Öner S.(2017). Plasma visfatin concentrations in hypothyroid patients and its relationship with thyroid autoimmunity and atherosclerosis. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 498-505.
167. Duntas L, Mantzou E., Koutras A (2002). Circulating levels of oxidized low density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Tyroid*, 12(11), 1003-1007.
168. Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM. (1996). Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clinical Endocrinology*. 44: 643-649.
169. Powell J., Zadeh JA, Carter G., Greenhalgh RM., Fowler PB. (1987). Raised serum thyrotrophin in women with peripheral arterial disease. *The British Journal of Surgery*. 74:1139–1141.
170. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, (2005). Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clinical Endocrinology*, 63(6): 670-675.

171. Elder J, McLelland, AJ, O'Reilly D, Packard CJ. (1990). The relationship between serum cholesterol and serum thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine concentrations in suspected hypothyroidism. *Annals of Clinical Biochemistry*, 27: 110-113.
172. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, (1992). Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *American Journal of Medicine* 1992; 92: 631–642.
173. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. (1990). Hyperlipitemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clinics Proceedings*, 68: 860–866.
174. Pirich C, Müllner M, Sinzinger H.(2000). Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *Journal of Clinical Epidemiology*. 53:623-629.
175. Bauer DC, Ettinger B, Browner W.(1998)Thyroid functions and serum lipits in older women: a population-based study, S. *The American Journal of Medicine*. 104:546-551.
176. Cheserek M., Wu G., Ntazinda A., Shi Y.(2015). Association between thyroid hormones, lipits and oxidative stress markers in subclinical hypothyroidism. *Journal Medical Biochemistry*. 34 (3) 323-331.
177. Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J.(2014). Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clinical Endocrinology*. 61(2):232-238.
178. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F et al.(1977). Lipit profiles and cardiovascular disease in the Whickham area with particular reference to thyroid failure. *Clinical Endocrinology (Oxf)*,7: 495–508.
179. Hueston WJ, PearsonWS (2004). Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Annals of Family Medicine*. 2: 351–355.
180. Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Seidell JC, Blokstra A,Smelt AH (1999).The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 50: 217-220.
181. Kahaly GJ. (2000) Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 10: 665-679.
182. Güneş F., Aşık M., Altun B., Şen H. (2013). Klinik ve subklinik hipotiroidili hastalarda karotis arter intima media kalınlığı ve nötrofil lenfosit oranı. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 463-467.
183. Güngüneş A, Çelik K., Şahin M., Çakal E.,Delibaşı T. (2016). Kardiyovasküler risk faktörü olarak fibrinojen, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein ve lipit

parametrelerinin subklinik hipotiroidili hastalardaki düzeyi. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*. 65-71.

184. Öztürk Ü., Vural P., Özderya A., Karadağ P., Uysal M., Abbasoğlu SD. (2012). Oxidative stress parameters in serum and low density lipoproteins of Hashimoto's thyroiditis patients with subclinical and overt hypothyroidism. *International Immunopharmacology*. 349-352.

EKLER

EK-1. Aydınlatılmış gönüllü olur formu

Sayın katılımcı, bizler “Subklinik Hipotiroidili ve Subklinik Hipertiroidili Hastalarda Adipokinlerin ve Ateroskleroz İlişkili Parametrelerin Değerlendirilmesi” isimli araştırmayı yürütmekte olan araştırmacılar olarak sizi araştırmamız konusunda bilgilendirmek istiyoruz. Siz bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırma Hakkında Bilgi

Bu araştırma temel olarak subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi hastalarında vaspin ve chemerin adipokinlerinin rolünü belirlemeyi amaçlamaktadır.

Bu araştırma, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Aymelek GÖNENÇ’ in yürütücülüğünde olup, hastalardan kan örneklerinin toplama işlemleri bitene kadar olan aşamalar ise Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bölüm Başkanı Prof.Dr. Ayhan KARAKOÇ un sorumluluğu altındadır.

Araştırmanın Amacı

Yeni tanı almış ve tedavisine başlanmamış subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi hastalarında yeni adipokinlerden olan chemerin ve vaspin düzeyleri ile ateroskleroz ile ilişkili IL-10, okside LDL ve total antioksidan kapasite düzeylerinin ve ayak bileği-kol basınç indeksinin ölçümü ve antropometrik parametrelerle ilişkisini değerlendirmek amacıyla Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü’nde bir araştırma yapmaktayız.

Katılmakta olduğunuz çalışma, sadece araştırma amaçlı bilimsel bir çalışmadır.

Çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, yapılan test sonuçları hakkında bilgilendirileceksiniz. Çalışmaya katılmayı reddetmeniz durumunda ise, mevcut probleminiz ile ilgili gerekli tedavi eksiksiz olarak yerine getirilecektir.

Araştırmaya Davet Edilmenizin Nedeni

Araştırmaya katılmak için tiroid polikliniğine başvuran, araştırmacı tarafından belirlenen kriterleri sağlayan hasta olmanız yeterlidir.

EK-1(devam). Aydınlatılmış gönüllü olur formu

Eğer Araştırmaya Katılmayı Kabul Ederseniz, İziniz Doğrultusunda Aşağıda Tanımlanan İşlem(ler) Uygulanacaktır :

1. Çalışmaya katıldığınız taktirde sizden ayrıntılı tıbbi hikaye alınacaktır.
2. Çalışmayla ilgili bazı değerlendirme formlarının doldurulması istenecektir.
3. Bu çalışmayı yapabilmek için tanı konulduktan sonra hastadan bir tüp kan alınacaktır.
4. Çalışmaya katılan kişilerin vücut analiz cihazı (BIA)kullanılarak vücut kitle indeksleri, kas ve yağ oranları ve hekim tarafından hastaların ayak bileği-kol basınç indeksi (ABI)ölçülecektir. Ayak bileği kol indeksi (ABI) ayak bileği sistolik kan basıncının koldaki sistolik kan basıncına oranıdır.
5. Gerekli durumlarda kan materyalin tekrar alınması ihtiyacı olabilir.
6. Alınan kan başka çalışmalarda kullanılmak üzere tekrar kullanılabilir.

Araştırmaya Davet Edilmenizin Nedeni

hastalıklarının değerlendirilmesine ve tedavisine yönelik çalışmaların planlanmasına katkıda bulunacak ve yol gösterici olacaktır.

Şu anda bu çalışmanın hemen size bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz.

Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi tedavide yeni yaklaşımlara ve ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır.

Uygulamanın Katılımcıya Getirebileceği Muhtemel Olumsuz Durumlar:

Mevcut araştırmanın size getirebileceği herhangi bir olumsuz durum söz konusu değildir.

Elde edilen bilgilerin sizin onayınız olmadan, kimlik bilgilerinizi açığa çıkaracak şekilde üçüncü kişilerle paylaşılmasına asla izin verilmeyecektir. Size ait bilginin gizli tutulacağını taahhüt ederiz. Bununla birlikte, araştırmadan elde edilen kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında, kayıtlar asla kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Araştırmanın size kesinlikle maddi bir yükü olmayacaktır.

EK-1(devam). Aydınlatılmış gönüllü olur formu

Sizden Başka Kaç Kişi Bu Çalışmaya Katılacak?

Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü Tiroit polikliniğine başvuruda bulunmuş, subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi teşhisi konmuş ve henüz tedavi almamış 80 hasta ve 40 sağlıklı kontrol katılacaktır.

Tekrar belirtmek isteriz ki, bu çalışma sırasında elde edilen size ait her türlü bilgi gizli kalacaktır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

Adı-soyadı :

Tarih :

Doktor : Uzm. Dr. Emre ARSLAN

Adres : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma

Tel :

İmza :

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Emre ARSLAN tarafından Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam araştırmacı ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

EK-1(devam). Aydınlatılmış gönüllü olur formu

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışında tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Uzm. Dr. Emre ARSLAN 'ı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'nden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu formun bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı, soyadı: Uzm. Dr. Emre ARSLAN

Adres: Gazi Üni. Tıp Fak.Endokrinoloji

Tel : 0533 425 01 74

İmza:

EK-2. Anket formu

Adı Soyadı:.....

Katılımcı No:.....

Adres:.....
.....

Tel (ev): 0...../.....

Tel (cep): 0...../.....

GENEL BİLGİLER

1. Yaş:.....

2. Boy (cm):

3. Vücut Ağırlığı(kg):.....

4. BMI:.....

5. Cinsiyet:

a) Erkek ()

b) Kadın ()

Premenapoz ()

Postmenapoz ()

6. Öğrenim durumu

Okuryazarlık ()

İlköğretim()

Lise ve dengi ()

Üniversite()

Lisansüstü()

4. Kullandığınız ilaç var mı? a) Var () b) Yok ()

Var ise ne kullanıyorsunuz?.....

5. Ailede kronik hastalık öyküsü var mı? a) Var() b)Yok()

6. Var ise, ailede hangi kronik hastalık öyküsü var?

Hipertansiyon()

Hiperlipitemi()

Diyabet ()

Hepatit()

Yağlı Karaciğer()

Siroz()

Diğer.....

7. Ailede kronik hastalık öyküsü varsa kimde?.....

8. Alkol tüketiyor musunuz? Sıklığı nedir?

Geçmişte ()

Halen ()

Hiç ()

Sıklığı:

9. Sigara kullanıyor musunuz? Sıklığı nedir?

Geçmişte ()

Halen ()

Hiç ()

Sıklığı:

EK-2(devam). Anket formu

ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Ağırlık(kg):.....

Boy(cm):.....

Bel/kalça(cm):.....

BKI(kg/m2):.....

BİYOKİMYASAL BULGULAR

Açlık kan glikozu (mg/dl)

Sistolik kan basıncı (mm Hg)

Diyastolik kan basıncı (mm Hg)

Total Kolesterol

HDL-K (mg/dl)

LDL-K (mg/dl)

Trigliserit

sT3

sT4

TSH

ABI (Ayak Bileği Kol Basınç İndeksi)

EK-3. Etik kurul raporu

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Subklinik Hipotiroidili ve Subklinik Hipertiroidili Hastalarda Adipokinlerin ve Ateroskleroz İlişkili Parametrelerin Değerlendirilmesi.	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			

DEĞERLENDİRİLE N BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
OLGU RAPOR FORMU				Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama	
		SİGORTA	☐
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☐	
BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU		☐	
İLAN		☐	
YILLIK BİLDİRİM		☐	
SONUÇ RAPORU		☐	
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ		☐	
Diğer:		☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2017-03/ 06	Tarih: 24.03.2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Süheyla ÜNVER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Olcay KANDEMİR	Patoloji	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. F. Nur BARAN AKSAKAL	Halk Sağlığı	Gazi Ün. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Op. Dr. Erdem AKTAŞ	Ortopedi ve Trav.	Ankara Onkoloji EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ömür Berna OKSUZOĞLU	İç Hastalıkları	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Süheyla ÜNVER	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Neriman SARI	Çocuk Hematolojisi-Onkolojisi	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Uzm. Dr. Tayfun GÖKTAŞ	Fizyoloji	Gazi Ün. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Mecit Orhan ULUDAĞ	Farmakoloji	Gazi Ün. Ecz. Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Menşure KAYA	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Op. Dr. Hakan BULAK	Genel Cerrahi	Ankara Onkoloji EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Fazilet DUYGU	Enfeksiyon	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Çiğdem Filiz EKER	Hukuk	Ankara İl Sağlık Müd.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Ecz. Fatma MERİÇ	Eczacılık	Ankara Onkoloji EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Seyit ULUPINAR	Sağlık Mensubu Olmayan Üye	Ankara Onkoloji EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Süheyla ÜNVER
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının vermediği her sayfaya imza atmalıdır.

Ek-3 (devam) Etik kurul raporu

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Subklinik Hipotiroidili ve Subklinik Hipertiroidili Hastalarda Adipokinlerin ve Ateroskleroz İlişkili Parametrelerin Değerlendirilmesi.	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C SAĞLIK BAKANLIĞI TKHK ANKARA 3. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ DR.ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
	AÇIK ADRESİ:	T.C Sağlık Bakanlığı TKHK Ankara 3. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman YURTASLAN Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No:56 Yenimahalle-06200/ANKARA		
	TELEFON	0 312 336 96 81		
	FAKS	0 312 336 96 81		
	E-POSTA	ilhan.Uyaner@saglik.gov.tr		

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Aymelek GÖNENÇ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya ABD			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma	☒				
Diger ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

T.C.S.B.
DR. A. Y. ANKARA ONKOLOJİ EĞ. VE AR. HST.
Taliat AKTAŞ
Personel Şefi
Sic.No:4562

Dr. Onk. Eğit. ve Arş.
Hastanesi
ETİK KURUL BAŞKANI

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Süheyla ÜNVER
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının ver almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : TAMER, Sümeyye
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 02.12.1995/ Gercüş
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0 (312) 551 66 42
 e-mail : su.meyye47@hotmail.com



Eğitim Derecesi

Yüksek lisans

Lisans

Lise

Eğitim Birimi

Gazi Üniversitesi / Biyokimya
 (Ecz.) Anabilim Dalı

Ondokuz Mayıs Üniv/ Beslenme ve
 Diyetetik Bölümü

Sincan Fatih Anadolu Lisesi

Mezuniyet Tarihi

Devam ediyor

2015

2011

İş Deneyimi, Yıl

2018-devam ediyor

2016-2017

Yer

T.C. Gençlik ve Spor Bakanlığı

Özel Yüzüncü Yıl Hastanesi

Görev

Diyetisyen

Diyetisyen

Yabancı Dil

İngilizce

Hobiler

Yüzme, Tiyatro, Dans

Bilimsel Toplantılarda Sunulan Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler

- 1.Oğuz S, Taşkan T, Turan T, Karakoç A, Gönenç A (14-16 Aralık 2018) Subklinik Hipotiroidili ve Subklinik Hipertiroidili Hastalarda Serum Chemerin ve Vaspın Düzeyleri . 8. Türkiye Tiroid Hastalıkları Kongresi, Ankara.
2. Taşkan T, Oğuz S, Turan T, Karakoç A, Gönenç A (1-3 Mart 2019). TOS, OSİ ve CRP düzeylerinin subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi hastalarında değerlendirilmesi. Hipocrates Congress, Ankara.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..