

T.C.

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**TİROİD FONKSİYONLARI İLE SERUM
ANGİOPOİETİN-LIKE PROTEİN 3, LEPTİN VE VİSFATİN
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ÜMMÜGÜLSÜM YILDIZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NESLİHAN BUKAN**

**ANKARA
EYLÜL 2011**

T.C.

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**TİROİD FONKSİYONLARI İLE SERUM
ANGIOPOIETİN-LIKE PROTEİN 3, LEPTİN VE VİSFATİN
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ÜMMÜGÜLSÜM YILDIZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NESLİHAN BUKAN**

**ANKARA
EYLÜL 2011**



T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KURUMSAL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU
GAZİ UNİVERSTY MEDICAL FACULTY INSTITUTIONAL REVIEW BOARD
ANKARA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL ADI	"Tiroid fonksiyonları ile Serum Angiopoietin-like Protein 3, Leptin ve Vistatin Düzeyleri Arasındaki İlişki"		
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI Belge Adı	Doç.Dr.Neslihan Bukan Tarihi / değişiklik No.su	Dili Türkçe	
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:150	Tarih: 29 Eylül 2010		
	Üniversitemiz Tıp Fakültesinde yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı araştırma projesine ait dosya etik açıdan incelenmiş, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler yönünden bütçe dışında uygun olduğuna karar verilmiştir. Komisyunun kararı, projenin bütçesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Komisyonumuza bildirilmesi gerekmektedir.			

KURUMSAL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	TYT KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU (2010 Versiyonu), BİYOTİK SÖZLEŞMESİ, KLİNİK ARAŞTIRMALAR HAKKINDA YÖNETMELİKTE DEĞİŞİKLİK YAPILMASINA DAİR YÖNETMELİK(11 Mart 2010 tarih ve 27518 sayılı)
---------------	--

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof.Dr.Aynur OĞUZ BAŞKAN	Çocuk Sağlığı ve* Hastalıkları- Çocuk Onkoloji	G.Ü.T.F Çocuk Sağ ve Hast.A.D.	K	x	E H xx E	
Prof.Dr.Canani ULUOĞLU BAŞKAN YRD.	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.	K	x	E H xx E	
Prof.Dr.Selvi AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F Halk Sağlığı A.D.	E	x	E H xx E	
Prof.Dr.Çağatay ÇİFTER ÜYE	Genel Cerrahi	G.Ü.T.F Genel Cerrahi A.D.	E	x	E H xx E	
Prof.Dr.Aysel ARICIOĞLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D.	K	x	E H xx E	
Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D.	E	x	E H xx E	
Prof.Dr.Ozhan L. BOYUNAGA ÜYE	Radyoloji	G.Ü.T.F Radyoloji A.D.	K	x	E H xx E	
Prof.Dr.Gonca AKBULUT ÜYE	Fizyoloji	G.Ü.T.F Fizyoloji A.D.	K	x	E H xx E	
Prof.Dr.Galip GÜZ ÜYE	İç Hastalıkları - Nefroloji	G.Ü.T.F İç Hast A.D-Nefroloji B.D.	E	x	E H xx E	
Doç.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik	G.Ü.T.F Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	x	E H xx E	
Doç.Dr.Ayfer POYRAZ ÜYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Patoloji A.D.	K	x	E H xx E	
Doç.Dr.Birsel DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	x	E H xx E	
Hukuk Müşaviri Adem GELİR ÜYE	Hukuk Müşaviri	G.Ü.Redditörük Hukuk Müşavirliği	E	x	E H xx E	

* Araştırma ile ilişkili
** Toplantıda Bulunma

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
İçindekiler	ii
Teşekkür	v
Kısaltmalar	vi
Şekil ve Tablo Listeleri	viii
Grafik Listesi	ix

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tiroid Bezi Anatomi ve Histolojisi	3
2.2. Tiroid Hormonları	4
2.2.1. Tiroid Stimulan Hormon (TSH)	4
2.2.2. Tiroksin (T4)	4
2.2.3. Triiyodotironin (T3).....	5
2.2.4. Tiroid Bağlayıcı Globulin (TBG)	5
2.2.5. Tiroglobulin (Tg)	5
2.2.6. Tiroid Peroksidaz (TPO)	6
2.2.7. Antitiroglobulin antikor (ATG).....	6
2.3. Tiroid Hormonlarının Sentezi	7
2.4. Tiroid Hormon Salgılanması Ve Etki Mekanizması	8
2.5. Tiroid Hormonlarının Biyolojik Etkileri	9
2.5.1. Genel Metabolizma Üzerine Etkisi.....	9
2.5.2. Protein Metabolizması Üzerine Etkisi	10
2.5.3. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi.....	10
2.5.4. Lipid Metabolizması Üzerine Etkisi	10

2.6. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları	11
2.6.1. Hipertiroidizm	12
2.6.2 .Hipotiroidizm	12
2.6.3. Subklinik Hipotiroidizm.....	13
2.6.4. Subklinik Hipertiroidizm	14
2.7. Tiroid Fonksiyonlarının Lipid Düzeyleri İle İlişkisi.....	15
2.8. Anjiopietin-Like Proteinler	16
2.8.1. Anjiopietin-Like Protein 3.....	17
2.8.2. Anjiopietin-Like Protein 3 İle Tiroid Fonksiyonlarının İlişkisi	18
2.9. Leptin	20
2.9.1. Leptin Fonksiyonları Ve Etki Mekanizması	21
2.9.2. Leptin İle Tiroid Fonksiyonlarının İlişkisi	22
2.10. Visfatin	27
2.10.1. Visfatin İle Tiroid Fonksiyonlarının İlişkisi.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Kullanılan Gereçler	30
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar.....	30
3.1.2. Çalışmada Kullanılan Kitler	31
3.2. Çalışmada Uygulanan Yöntemler	31
3.2.1. Serum TSH, sT3, sT4 Düzeylerinin Tayini.....	31
3.2.2. Serum Total Kolesterol, Trigliserid, HDL, LDL, VLDL, Glukoz Düzeylerinin Tayini.....	32
3.2.3. Serum Angiopietin-like Protein 3 Düzeyi Tayini.....	35
3.2.4. Serum Leptin Düzeyi Tayini	38
3.2.5. Serum Visfatin Düzeyi Tayini.....	40

3.2.6. Serum İnsülin Düzeyi Tayini	42
3.2.7. İstatistiksel Değerlendirme	44
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	62
7. KAYNAKLAR.....	63
8. ÖZET	79
9. SUMMARY	81
10. ÖZGEÇMİŞ.....	83

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, değerli hocam Prof. Dr. Neslihan BUKAN'a, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU'na, tez çalışmalarım sırasında yardımcı olan Doç. Dr. Füsün Baloş TÖRÜNER ve Uzm. Dr. Banu AKTAŞ'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen annem, babam, kardeşlerim ve sevgili eşime, yaşamıma anlam katan ikiz kızlarım Duru ve Doğa YILDIZ'a sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Ümmügülsüm Yıldız

Eylül 2011, Ankara

KISALTMALAR

AgRP:	Agouti-bağlı protein
AKŞ:	Açlık Kan Şekeri
ANGPTL:	Anjiopoietin- Like Protein
ATG:	Anti Tiroglobulin Antikor
BKI:	Beden Kitle İndeksi
cAMP:	Siklik adenzin monofosfat
C.V:	Coefficient of Variation
CYP7A1:	7 α -Hidroksilaz
HDL-K:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HMG CoA:	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA
HOMA-IR:	Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance
HRP:	Horse Radish Peroxidase
IL- 6:	İnterlökin-6
Kd:	Kilodalton
LDL-K:	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
LPL:	Lipoprotein Lipaz
NEFA:	Non-esterifiye Yağ Asiti
PBEF:	Pre β Hücre Koloni Artırıcı Faktör
POMC:	Proopiomelanocortin
PVN:	Paraventriküler Nükleus
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences
sT3:	Serbest T3
sT4:	Serbest T4
T3:	Triiyodotironin
T4:	Tiroksin

TBG:	Tiroid Bağlayıcı Globulin
TG:	Tiroglobulin
TMB:	Tetrametil Benzidin
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
TPO:	Tiroid Peroksidaz
TR:	Tiroid Reseptör
TRH:	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH:	Tiroid Stimulan Hormon
VLDL-K:	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
VYO :	Vücut Yağ Oranı

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tiroid Hormonlarının Sentezlenmesi.....	8
Şekil 2. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları	11
Şekil 3. Tiroid Hormonlarının Kolesterol Metabolizmasına Etkisi	16
Şekil 4. Leptin ve Tiroid Hormonları Arasındaki Muhtemel İlişki.....	23

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Tiroid Fonksiyonu ile Leptin Düzeyi Arasındaki İlişkiyi Gösteren Yayınlar	24
Tablo 2. Serum ANGPTL3 Tayini	37
Tablo 3. Serum Leptin Tayini	39
Tablo 4. Leptin Düzeyi Beklenen Aralıklar.....	40
Tablo 5. Serum Visfatin Tayini.....	41
Tablo 6. Serum İnsülin Tayini	43
Tablo 7. Çalışma Gruplarının Demografik Verileri	46
Tablo 8. Spearman Korelasyon Tablosu.....	51

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Serum ANGPTL3 Standart Grafiği	37
Grafik 2. Leptin Standart Grafiği	39
Grafik 3. Visfatin Standart Grafiği	42
Grafik 4. İnsülin Standart Grafiği	44
Grafik 5. Gruplar Arası ANGPTL3 Düzeylerinin Karşılaştırılması	48
Grafik 6. Gruplar Arası Visfatin Düzeylerinin Karşılaştırılması	49
Grafik 7. Gruplar Arası Leptin Düzeylerinin Karşılaştırılması	49
Grafik 8. ANGPTL3 ile Leptin Korelasyonu	51
Grafik 9. Leptin ile İnsülin Korelasyonu	52
Grafik 10. Visfatin ile TSH Korelasyonu	52
Grafik 11. Visfatin ile sT3 Korelasyonu.....	53
Grafik 12. Visfatin ile sT4 Korelasyonu.....	53

1. GİRİŞ

Tiroid hormonlarının vücut metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Tiroid disfonksiyonunda vücut ağırlığı, termogenez, enerji tüketimi ve iştahta değişiklikler görülür (1). Hipotiroidizmde kilo alımı ve artmış plazma lipid düzeyleriyle, hipertiroidizmde ise kilo kaybı ve plazma lipidlerinde düşüşle birliktelik vardır (2-4). Aynı zamanda tiroid disfonksiyonunda karbonhidrat metabolizması bozuklukları sık görülür (5). Bu hastalarda adipoz doku metabolizmasında değişikliklerle beraber iştahta değişiklikler mevcuttur (4). Günümüzde anormal tiroid fonksiyonlarının adipoz dokuda üretilen hormonların salınımında bozuklukla ilişkili olduğu düşünülmektedir (6).

Daha çok visseral adipoz dokudan salınan 2004 yılında izole edilmiş yeni bir adipokin olan visfatin, direkt bağlanma ve insülin reseptörünün aktivasyonu yoluyla sağlanan insülin-mimetik metabolik etkilere sahiptir (7). Visfatinin ayrıca kolesterol düzenlenmesinde rol oynadığı (8), BKI ile ilişkili olduğu bilinmektedir (9). Tiroid fonksiyonlarının visfatin sekresyonunu düzenleyen sitokinleri etkilediği ve tiroid fonksiyonları ile birçok adipositokin arasında ilişki olduğunu gösteren birçok kanıt vardır. Son yıllarda visfatin sekresyonunda çok sayıda hormonun etkisi, bunlardan özellikle T3'ün negatif yönde etkisi araştırılmaktadır (10).

Leptin, vücut ağırlığının uzun süreli kontrolünü düzenleyen hipofajik hormon olarak tanımlanabilir. Dolaşımdaki leptin düzeyinin tiroid disfonksiyonu bulunanlarda yağ dokusu miktarına ve kilo değişikliğine paralel olarak değiştiği düşünülmektedir (11,12). Dolaşımdaki tiroid hormonlarının düzeyinin düşük, TSH ve TRH düzeylerinin yüksek bulunduğu primer hipotiroidizmde leptin düzeyi de paralel olarak artmaktadır. Primer hipertiroidizmde ise paralel şekilde, düşüş söz konusudur (13).

Tiroid hormonlarının kolesterol metabolizmasındaki rolü daha önceden açıkça belirtilmiştir ancak serum trigliserid düzeyinin düzenlenmesi ile ilişkisi halen tartışmalıdır.

Angiopietin-like protein 3 (ANGPTL3) güçlü bir lipoprotein lipaz (LPL) inhibitörü ve plazma trigliserid düzeyinin düzenlenmesinde önemli faktörlerden biri olarak tanımlanmaktadır (14). Ayrıca ANGPTL3'ün direkt olarak adipositleri hedef alarak lipolizi sağlamak için serbest yağ asitleri ve gliserol salınımını artırdığı bildirilmiştir (15). Özellikle T3 ve sentetik analoglarının ANGPTL3 ekspresyonunu baskılayıp plazma LPL aktivitesini artırarak plazma trigliserid düzeyini düşürdüğü saptanmıştır (14).

Çalışmamızda normal tiroid fonksiyonları ile tiroid disfonksiyonu bulunan hastalarda adipoz dokudan salınan leptin ve visfatin gibi adipositokinlerle adipositeyi etkileyen önemli salgısal proteinlerden olan ANGPTL3 düzeylerini ve tiroid fonksiyonları ile ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi Anatomi ve Histolojisi

Tiroid bezi, embriyonel hayatın yaklaşık 4. haftasında brankial arkus ve faringeal poşlar gelişirken, primitif farinksin tabanında orta hatta bir divertikül şeklinde başlar ve ventrale doğru büyür, boyun orta hattında hyoid kemik ve larenksi oluşturacak yapıların önünden aşağıya doğru inmeye başlar. Yedinci hafta sonunda tiroid son şeklini alır (16,17). Gebeliğin onuncu haftasından sonra tiroidde foliküller oluşur, 12. haftanın sonunda da tiroid iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar. 13. haftadan itibaren serumda tiroid stimulan hormon (TSH) belirlenebilir. 18. haftadan itibaren TSH ve tiroksin (T4) paralel olarak artmaya başlar ve tiroiddeki iyot konsantrasyonu yüksek düzeylere ulaşır. Yaklaşık 30. haftadan sonra hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksen fonksiyonel olarak olgun hale gelir (17,18).

Tiroid bezi, 15-20 gram ağırlığında, boynun ön tarafında yerleşmiş kırmızı-kahverengi damardan zengin bir organdır. Lobus dexter ve sinister olmak üzere iki lob ile bunları ortada birbirine bağlayan isthmus glandula thyroidea'dan oluşur. Üstte tiroid kıkırdağının orta ve alt 1/3'ünün birleşim yerine kadar uzanırlar. Aşağıda ise trakeanın 5-6. halkası veya 1.göğüs omuru hizasına uzanır. İnsanların %80'inde bu yapılara ilave olarak; istmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur (19).

Tiroidin yapısını oluşturan foliküller, küboidal epitel ile çevrilidir ve merkezinde epitelyal hücrelerden salınan kolloid içerir. Epitelyal hücreler, hipofizden salınan TSH etkisi altında salgılama yaparak tiroksin ve triiyodotironin kaynağı görevi görürler. Tiroidin, ikinci bir sekretuvar hücre grubu da C hücreleri (parafoliküler hücreler) olup interfoliküler stromada, küçük gruplar halinde foliküler hücreler arasında bulunurlar, kalsitonin kaynağı görevini görürler (17, 18).

Tiroid bezini a.thyroidea superior ve inferior besler. Venöz dolaşımı v.thyroidea superior, v.thyroidea media ve v.thyroidea inferior ile sağlanır. Lenfatik drenaj, pretracheal ve derin servikal lenf nodları ile sağlanır. Bir kısım lenf damarları da doğrudan ductus thoracicusu açılırlar. Sempatik lifleri üst, orta, alt servikal gangliyonlardan gelir (18).

2.2. TİROİD HORMONLARI

2.2.1. Tiroid Stimulan Hormon (TSH)

Glikoprotein yapısında bir hormon olup; anterior hipofizdeki tirotroplarda yapılır ve salgılanır. 28000 -30000 dalton arasında değişen molekül ağırlığına sahiptir. 92 aminoasitten oluşan α ve 118 aminoasitten oluşan β olmak üzere; iki polipeptit zincirinin nonkovalen bağlarla birleşmesi ve bu zincire karbonhidrat moleküllerinin katılması ile meydana gelmiştir (20).

TSH'nin yapım ve salınmasına etki eden birçok uyarıcı vardır. Bunlardan TRH, α reseptör etkili katekolaminler ve vasopressin uyarıcı; somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları baskılayıcı etkiye sahiptir (20).

TSH'nin salınması belirli bir ritim içindedir. Sağlıklı bir insanda; uykudan birkaç saat önce serum TSH düzeyi yükselmeye başlar, gece maksimum düzeye ulaşır ve sabaha doğru azalarak öğleye doğru minimum düzeye düşer (20). TSH, tiroisitlerin gelişmesini kontrol eder, tiroisitlerde tiroit peroksidaz ve tiroglobulin yapımını, tiroglobulin proteolizisini, iyodun tutulmasını ve organifikasyonunu, iyodotirozinlerin yapımını, T3-T4 hormonlarının yapım ve salınmasını kontrol eder (20).

2.2.2. Tiroksin (T4)

İki diiyodotirozin molekülünün birleşmesi ile ortaya çıkar. Tiroglobulindeki iyodinin %30-40'ı T4 üzerinde olup; serumda proteinlere bağlı iyodinin % 90'ı T4'e aittir. T4

hormonunun tamamı tiroide yapılır. Serum normal değeri ortalama 7,5 µg/ml olup, yarı ömrü 7 gündür. T4'ün çok az bir kısmı (%0.03) serumda serbest halde bulunur (21).

Total T4 ve T3 toplam düzeyleri hipertiroidizmde yüksek, hipotiroidizmde düşüktür. Tiroid bağlayıcı proteinlerin serum konsantrasyonundaki değişiklikler total T4 veya T3 düzeyini etkiler, fakat serbest T3, T4 düzeyleri etkilenmez (20,22).

2.2.3. Triiyodotironin (T3)

T3 hormonunun tiroidden günlük salınma miktarı ortalama 30 µg'dır. Normalde ötiroid bir insanda serum total T3 düzeyi 110-180 ng/dl olup, %0,3'ü serbest halde bulunur. T3'ün yarı ömrü bir gündür. Dolaşımdaki T3'ün %20'si tiroidden salınırken; %80'i periferik dokularda 5' iyodinaz enzimi aracılığı ile T4'den oluşur (20,23).

2.2.4. Tiroksin Bağlayıcı Globulin (TBG)

Hepatositlerde yapılan ve salınan 54 kd ağırlığında bir moleküldür. Serum konsantrasyonu 1,5 µg/dl olup; yarı ömrü 5 gündür. T4'ün TBG'ye bağlanma eğilimi T3'e göre on kat fazladır. T4'ün %70'i, TBG tarafından taşınır.

TBG konsantrasyonundaki değişiklikler, total T4 düzeyini etkiler. Bunlar içinde en önemlisi; östrojen düzeyidir. Gebelik sırasında veya oral kontraseptif alımında serum östrojen düzeyinin artmasına bağlı olarak TBG'nin serum düzeyi artar. Ayrıca tamoksifen kullanımı, kronik aktif hepatit, akut intermittant porfiri, biliyer siroz durumlarında da TBG düzeyi artar. TBG'nin serum düzeyinin azalması ise androjenler, aktif akromegali, nefrotik sendrom ve glukokortikoid kullanımında ortaya çıkar (24).

2.2.5. Tioglobulin (Tg)

Tioglobulin tiroid hormonlarının yapımı ve depolanmasında önemli rol oynar (23). Tiroid stimulan hormon, Tg geninde transkripsiyonu başlatan en önemli hormondur. TSH etkisiyle retiküler endoplazmik retikulumda yapımı başlayan Tg; daha sonra golgi cisimlerine

geçerek glikolize olur. Olgun tiroglobulin molekülü olarak kolloid lümene salgılanır. Tiroglobulin salınma hızı yaklaşık olarak 100 mg/gün, yarı ömrü 30 saattir (21,23).

Tiroglobulinler, kullanılacakları zaman endositoz yoluyla kolloid lümeninden lizozomlara gelir. Burada enzimatik aktiviteyle, T3 ve T4 ayrılır ve Tg'nin %90'ı lizozomal enzimler tarafından aminoasitlere parçalanır. Geriye kalan Tg molekülleri, lenfatik sistem aracılığıyla dolaşıma geçer. Dolaşıma geçen Tg moleküllerinin hepatositlerde metabolize oldukları düşünülmektedir.

Tg düzeyi genellikle tiroid kanseri operasyonu sonrası nüks tespitinde kullanılır. Graves hastalığı, toksik multinoduler guatr, subakut ve kronik tiroiditler sırasında doku yıkıma bağlı olarak artabilir. Tg düzeyinin ölçümünün en çok yararlı olduğu yer papiller ve folliküler tip tiroid kanserlerinin izlenmesidir, bu olgularda tiroidektomi ve radyoaktif iyot tedavisinden sonra Tg seviyesinin düşük olması beklenir (21, 23).

2.2.6. Tiroid Peroksidaz (TPO)

Tiroid peroksidaz, hemoglikoprotein yapısında bir enzim olup, foliküler lümenin apikal membranına yerleşmiştir. 9000 d ağırlığında olan bu molekül 926 aminoasit içerir. Hidrojen peroksit (H_2O_2) ile birlikte inorganik iyodürün organik iyodin haline gelmesi ve tiroglobuline bağlanmasında önemli rol oynar. TPO antikoru özellikle tiroid folikülü hasarı ve lenfositik infiltrasyonla koreledir. Anti TPO antikoru bu proteine karşı gelişmiş bir otoantikor olup otoimmün tiroidit, kronik tiroidit tanısında yardımcıdır (22).

2.2.7. Antitiroglobulin Antikor (ATG)

İmmunglobulin G sınıfı ve organa özgü bir antikor olup, tiroglobulin molekülünün farklı epitoplarına veya tiroid hücrelerinin düz endoplazmik retikulumunun bir komponentine karşıdır (22). Hashimoto tiroiditi, primer miksödem, Graves hastalığı, tiroid kanserleri gibi

çok çeşitli hastalıklarda düzeyi artar (22, 25). İnsanların %3'ünde herhangi bir hastalık belirtisi olmadan bulunur (26).

2.3. Tiroid Hormonlarının Sentezlenmesi

Diyet ile alınan iyot, midede iyodide dönüşür. Tiroid follikül hücreleri tarafından tutulan iyodid, TPO tarafından enzimatik şekilde oksitlenir; tiroid peroksidaz aynı zamanda tiroglobulinde, tirozin artıklarını işleyerek monoiyodotirozin ve diiyodotirozine dönüştürür. Bu iyodotirozin molekülleri tiroksin veya triiyodotironin üretmek için eşleşirler.

İyotlandıktan sonra yeni üretilmiş T3 ve T4 tiroglobulin içeren foliküllerde depolanır. Serbest T3 ve T4'ün dolaşıma salınması tiroglobulinin proteolitik sindiriminden sonra gerçekleşir. Tiroid hormon salgılanması TSH tarafından uyarılır. Kolloidde depolanmış olan tiroglobulin-hormon kompleksi, apikal membrandan hücre içine alınır. Lizozomlardaki peptidazlar, tiroglobulin-hormon kompleksindeki disülfid bağlarını açarak T3 ve T4'ü tiroglobulinden ayırır. Tiroglobulinlerin büyük kısmı, lizozomlarda parçalanarak peptidlere ve aminoasitlere ayrılır ve tiroglobulin yapımı için substrat oluştururlar. Bir miktar tiroglobulin parçalanmadan dolaşıma geçebilir. T3 ve T4 serbest halde sitozoller içinde bazolateral membrana gelir ve TSH kontrolünde difüzyonla kapillerlere geçer (22).

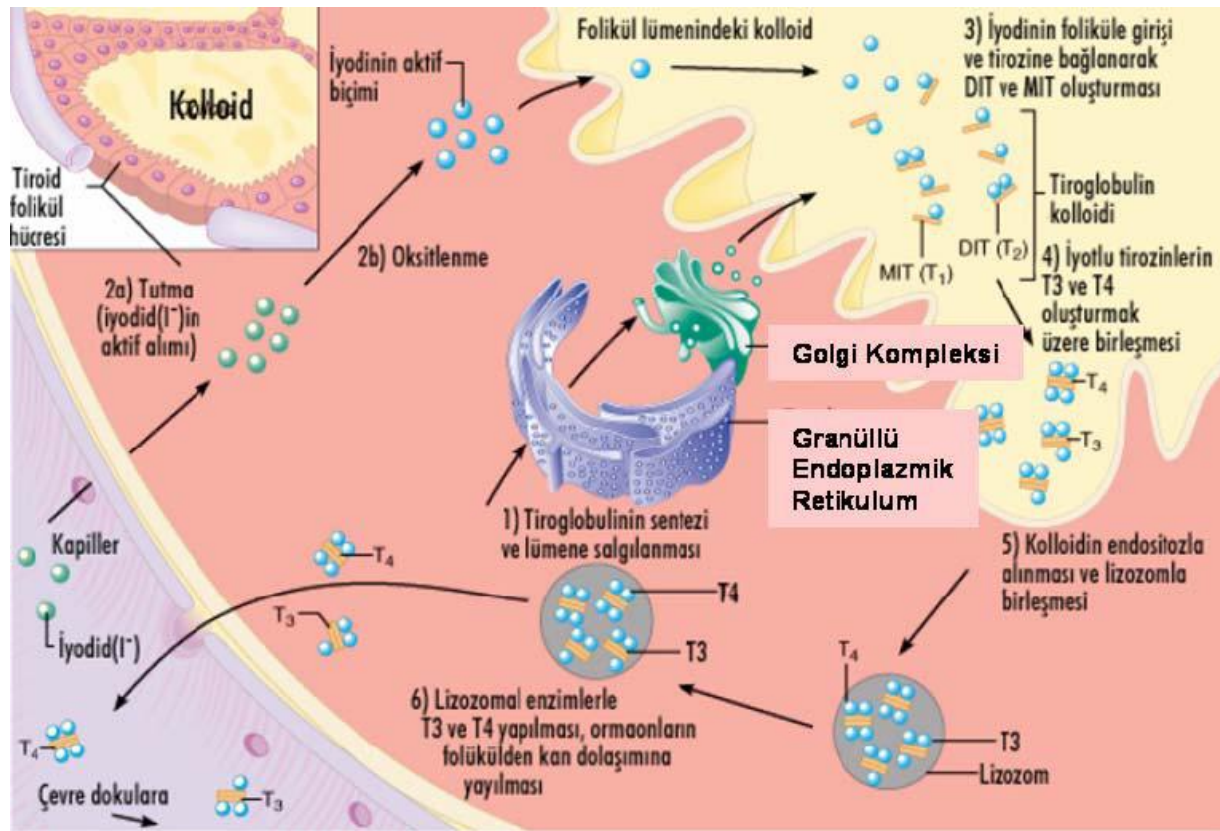
Tiroid hormonlarını taşıyan üç önemli protein tiroksin bağlayıcı globulin, tiroksin bağlayıcı prealbümin ve albümindir (20).

T4→T3 dönüşümü dahil, iyodotironinlerin deiyodinizasyonuna kadar olan metabolizmasında; yani deiyodine olmasında, asıl rolü deiyodinaz sistemi üstlenir.

İki tip deiyodinasyon reaksiyonu vardır. Birincisi; 5'-deiyodinasyon olup, fenolik halkadan 5' yada 3' pozisyonundaki iyot atomunun ayrılmasıdır. T3 hormonu T4'ün 5'-deiyodinasyonu sonucu ortaya çıktığından ilk defa 5' pozisyonunun deiyodine olduğu kabul edilir. Bu reaksiyon 5'-deiyodinaz enzimi tarafından katalize edilir. İki çeşit 5'-deiyodinaz enzim izotipi vardır. Deiyodinasyon reaksiyonunun ikincisi 5-deiyodinasyon'dur. Burada tirozin

halkasından 5 ya da 3 pozisyonundaki iyot atomunun ayrılması söz konusudur. Bu reaksiyon, 5-deiyodinaz enzimi tarafından katalize edilir (22).

Serbestleşen iyot dolaşıma geri verilir ve metabolik havuza geri girer. Geride kalan T4 ve T3, suda eriyebilir hale gelip, idrar ve safrayla atılabilmeleri için glukuronik asitle konjuge edilir. Atılan iyodotironinlerin bir kısmı, ince bağırsaktan geri emilerek enterohepatik dolaşıma girer. Atılımın yaklaşık %15'i safrayla olur, ancak tiroksinin %50'si geri emilir. Tiroid hormonunun yapısına giren iyotun % 80'i yeniden kullanılır (27).



Şekil 1. Tiroid Hormonlarının Sentezlenmesi

2.4. Tiroid Hormon Salgılanması Ve Etki Mekanizması

Hipotalamustan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofiz bezinden de tiroid stimulan hormon (TSH) salgılanması tiroid bezi fonksiyonlarının düzenlenmesinde ilk basamakları oluştururlar. TSH hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak, diüurnal varyasyon ile salgılanır. Bu durum TSH konsantrasyonlarının sabahın erken saatleri ve akşamın geç saatlerinde pik yapmasına, gün ortası ve akşamın erken saatlerinde düşük TSH

düzeylerine neden olmaktadır. Bu değişkenlik TSH ölçümlerinde normal dışı değerlere neden olmazlar (28) .

TSH, tiroid bezinden hormonların salgılanmasını artırır. Tiroid bezi folliküler hücreler üzerindeki etkisini bazal membran yüzeyindeki özgün reseptörlere bağlanarak cAMP aktivasyonu sonucu gösterir. TSH, reseptörüne bağlanınca folliküler hücrede bir dizi biyolojik olaylar zinciri başlatıp T3 ve T4'ün serbest kalmasını sağlayarak tiroid hormon salgısını artırır. (29,30). Tiroid hormonları miktarı belirli bir düzeyi aşarsa T3 ve T4 negatif geri bildirim yoluyla tiroid hormonu salınımını azaltır. Plazmadaki T3 miktarı arttığından adenohipofiz'de TSH salgılayan tiotrop hücrelerin çekirdeğinde bulunan T3'e özgü reseptörler ile bağlanarak TSH salınımını baskılar (31). Böylece tiroid hormon miktarı plazmada düşürülmüş olur. T3, negatif geri bildirim mekanizmasında TSH salınımını baskılayanın yanında, ikinci bir etkisi de hipotalamus 'tan salınan TRH'nın uyarıcı etkisini engellemektir. Ayrıca tiotrop hücreler de, TRH reseptörlerinin sayısında azalmaya yol açarak TSH salınımını azaltır. Sonuçta, negatif geri bildirim düzeneğiyle dolaşımdaki tiroid hormonları yoğunluğu sabit bir denge içinde tutulur (32).

2.5. Tiroid Hormonlarının Biyolojik Etkileri

Genel olarak tiroid bezinin işlevi, vücut dokularının oksidatif metabolizmalarını normal düzeyde tutmaktır. Normal büyüme ve gelişme için de tiroid hormonları gereklidir.

2.5.1. Genel Metabolizma Üzerine Etkisi:

Tiroid hormonlarının en önemli etkisi tüm vücut dokularının metabolik güçlerini ve oksijen kullanma hızını arttırmasıdır. Bu etkiler sonucunda vücut ısı üretimi artar. Tiroksin hormonunun esas etkilerinden birisi mitokondri sayı ve büyüklüğünü arttırmaktır. Bu artış da hücresel olaylara enerji sağlamak için ATP oluşum hızını artırır (33,34).

2.5.2. Protein Metabolizması Üzerine Etkisi:

Tiroid hormonlarının protein metabolizması üzerine etkileri, hormonun genel metabolizma üzerine olan etkilerinin temelini oluşturmaktadır. Protein sentezinin artışı ile enzim sentezi ve miktarı artmakta ve diğer tüm metabolik olaylar hızlanmaktadır. Tiroid hormonu çok sayıdaki genin çekirdekdeki transkripsiyonunu arttırarak vücut hücrelerinde enzim proteinleri, yapısal proteinleri, taşıyıcı proteinleri ve bunlara bağlı diğer yapılarda artışı sağlar (30).

2.5.3. Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi:

Tiroid hormonları karbonhidrat metabolizmasının bütün evrelerini uyarıcı yönde etkiler. Birincil etkiler; bağırsaklardan glukoz Emiliminde artış, glukozun hücrelerce tutulumunda artma, glikoliz ve glikoneojenezde artıştır. Ayrıca ikincil etki olarak insülin salınımında artışa neden olur. Karaciğer, iskelet kası ve kalp kasında glikojenoliz artar ve kan glukoz düzeyi yükselir. Ancak katabolizmanın ve epinefrin salınımının artması sonucu, karaciğer glukozu tüketir ve kan glukoz düzeyi düşer. Tiroid hormonu karbonhidrat olmayan bileşiklerden glukoz yapımını da arttırır (35,36).

2.5.4. Lipid Metabolizması Üzerine Etkisi:

Tiroid hormonlarının bir diğer özelliği yağ metabolizmasını uyarmasıdır. Yağ dokusundan yağların hızla mobilizasyonunu sağlarlar. Bu durumda hücrelerde serbest yağ asidi konsantrasyonu ve oksidasyonu hızlanır. Artmış tiroid hormonları plazmadaki kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin konsantrasyonunu azaltır, hormonların azalması ise kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin konsantrasyonunu arttırarak karaciğerde aşırı lipid depolanmasına yol açarlar (35,36).

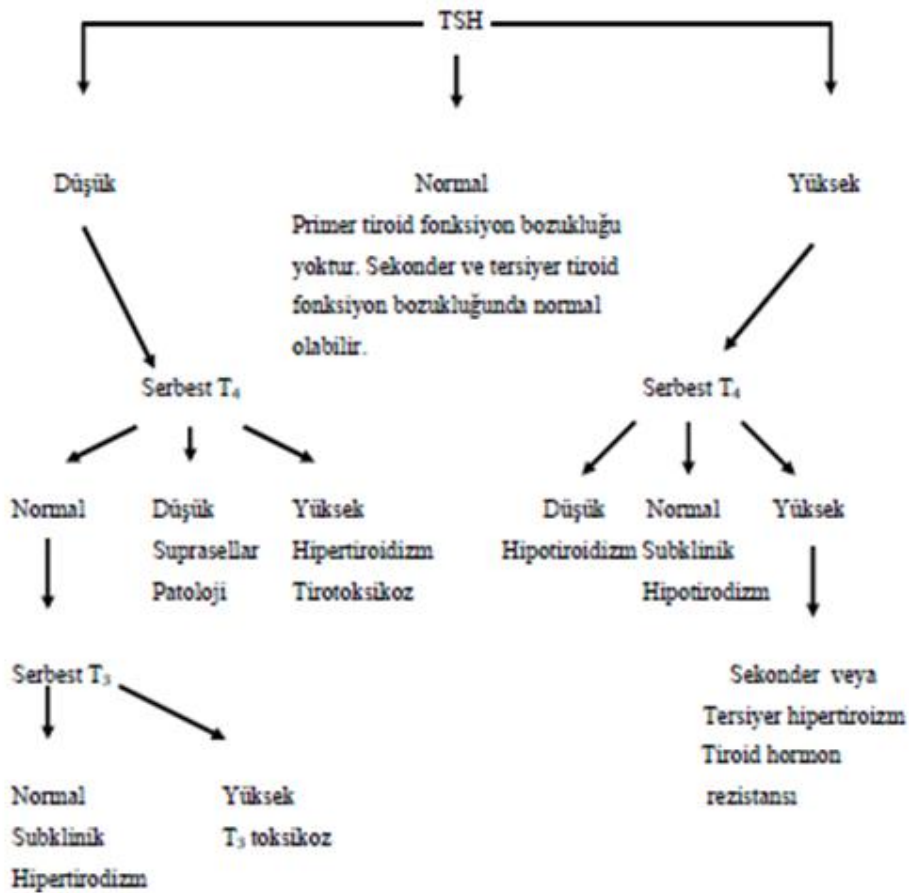
Tiroid hormonlarının plazma kolesterol konsantrasyonunu azaltma mekanizmalarından biri safra ile kolesterol sekresyonu hızının önemli ölçüde artırması ve feçesle kaybına yol

açmasıdır. Kolesterol sekresyonunun artması sonucu karaciğer hücrelerinde düşük dansiteli lipoprotein LDL reseptörlerinin sayısında artış gözlenir (36).

2.6. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları

Tiroid fonksiyon bozuklukları kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Erişkin kadınlarda tirotoksikoz prevalansı %0,5-2'dir ve iyodun yeterli olduğu bölgelerde erkeklerden 10 kat daha sık görülmektedir. Hipotiroidizm ise yaşlı kadınlarda daha sık görülmektedir ve prevalansı %1- 2 dir (37).

Tiroid hormon bozukluklarının tespit edilmesinde plazma TSH düzeyi basit ve en önemli tetkiktir. Tiroid fonksiyon bozukluklarının değerlendirilmesinde, tiroid otoantikorları ve tiroid sintigrafisi oldukça yardımcıdır (38).



Şekil 2. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları (38)

2.6.1. Hipertiroidizm

Artmış T3, T4 ve TSH baskılanması ile karakterize klinik tablodur (37). 30-50 yaşlarında hipertiroidinin %70'inden Graves hastalığı, %20'sinden ise toksik nodüler guatr sorumludur (39). Diğerleri ise TSH salgılayan adenom, trofoblastik tümörler ve otoimmün olmayan tirotoksikoz gibi nadir görülen tirotoksikoz nedenleridir. Bununla birlikte hipertiroidizm olmaksızın tirotoksikoz yapan nedenler arasında subakut tiroidit, geçici tirotoksikozlu kronik tiroiditler, eksojen tiroid hormonu kullanımı ve ektopik tiroid dokusu bulunmaktadır (37).

Hipertiroidizm vakalarının %35'i 60 yaşın üzerindedir. Yaşlılarda tanı zor olabilir. Silik klinik tablo altta yatan hastalığa ve yaşa bağlanabilir (39).

Tanıda yüksek T4 ve T3 değerleri ile baskılanmış TSH düzeyleri aranmalıdır. Eğer serbest T4 yüksek ve TSH baskılanmamışsa TSH üreten hipofizer adenomdan şüphelenilmelidir. Tiroid otoantikörleri ve radyoaktif iyot uptake testleri Graves hastalığı ile ağrısız, postpartum ve subakut tiroiditlerin ayırıcı tanısında yardımcı olabilirler (40).

İyot fazlalığı tirotoksikozu neden olabilir. Graves veya nodüler guatr öyküsü olan hastalarda iyot fazlalığı tirotoksikozu neden olabilmektedir. Ayrıca kontrast ajanlar, amiodaron, multivitamin preparatları yaygın iyot kaynağıdır (41).

2.6.2. Hipotiroidizm

Primer hipotiroidizm düşük serbest T4 düzeyi ve yüksek TSH ile karakterizedir. Semptomlar genellikle belirgin değildir ve nonspesifiktir. Sık görülen semptomlar soğuk intoleransı, kabızlık, kuru deri, düşük kalp hızı, kısık ses ve mental performansın azalmasıdır. En şiddetli bulgusu ise kalp yetmezliği ve komadır (42).

Hipotiroidizm prevalansı kadınlarda sık görülmekle birlikte her iki cinsiyette yaşla birlikte artış gösterir (43).

Çocuklarda hipotiroidizm mental retardasyona neden olabilir. Tüm dünyada iyot eksikliğine bağlı gelişen hipotiroidizm mental retardasyonun en sık nedenidir (44).

Tüm dünyada iyot eksikliği hipotiroidizmin en sık nedenidir (47). Genellikle otoimmün zeminde gelişmektedir. Diğer nedenler ise iyatrojenik (hipertiroidi tedavisi sonrasında) ilaçlar (lityum, amiodaron) ve konjenital nedenler olarak sıralanabilir (42,45).

Laboratuvar tetkiklerinde düşük T4 ve yüksek TSH düzeyi hipotiroidiyi destekler. Hipotalamus ya da hipofizden kaynaklanan hipotiroidilerde düşük T4 değerine; düşük, normal ya da beklendiği kadar yükselmemiş TSH değerinin eşlik ettiği görülebilir (46). Özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda TSH ve T4 değerlerinin dikkatli yorumlanması gerekir. Çünkü eşlik eden hastalık ve hastanın kullandığı ilaçlar yalancı düşük sonuçlara neden olabilmektedir. Tedavisinde levotiroksin kullanılmaktadır (47).

2.6.3. Subklinik Hipotiroidizm

Yüksek serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi ve buna eşlik eden normal serum sT4 düzeyi ile karakterize biyokimyasal tablo çeşitli isimlerle adlandırılmıştır; kimyasal hipotiroidi, hafif tiroid yetmezliği, kompanse, erken, latent hafif semptomatik ve preklinik hipotiroidizm gibi. Ancak günümüzde en çok kullanılan ve kabul gören adı “subklinik hipotiroidizm”dir (48,49).

Subklinik hipotiroidi en sık görülen tiroid fonksiyon bozukluğudur (50). Yapılan çalışmalarda (51,52) kadınlarda sıklığı %7,5 erkeklerde ise %2,8 olarak belirlenmiştir. Yaşla birlikte sıklığının dramatik olarak arttığı, 65 yaş üzeri kadınlarda ortalama %17,4’e yükseldiği belirtilmekte, ancak daha ileri yaşlarda subklinik hipotiroidinin azaldığı ve 80 yaş üzeri kadınlarda %6,2’ye düştüğü bildirilmektedir (53, 54). Tiroid otoantikorlarının varlığı subklinik hipotiroidi gelişimi için oldukça önemli bir göstergedir. Yüksek TSH değerlerine sahip kişilerin %20-78 oranında tiroid otoantikorları için seropozitif olduğu belirtilmektedir (48).

Sonuçta teorik olarak, asemptomatik olduğu ifade edilen subklinik hipotiroidi olan hastalarda değişen derecelerde yakınmalar gelişmektedir. Öte yandan benzer yakınmaların ötiroidi grubunda da görülmesi ve konuyla ilgili tedavi cevabını gösteren ayrıntılı, geniş çalışmaların olmaması, tedavi için farklı görüşlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Tiroid otoantikörleri pozitif ve TSH'nın 10 mIU/L üzerinde olduğu vakalarda replasman tedavisi verilmesi önerilmektedir (55).

2.6.4. Subklinik Hipertiroidizm

Subklinik hipertiroidi, TSH'nın 0,1 mIU/L ve daha altındaki değerlerde iken serum triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) değerlerinin normal sınırlar içinde olmasıyla karakterize bir tablodur. Klasik olarak asemptomatik olarak tarif edilse de, tirotoksikoz semptomlarının daha hafif düzeyde görüldüğü bilinmektedir (56). Tirotoksikoz semptomları ortaya çıkmadan önce tiroid hormon konsantrasyonunda olan minimal artış, normal sınırlar içinde kalsa da tirotrop hücrelerden TSH yapımının ve salgılanmasının azalmasına neden olur (57).

Endojen subklinik hipertiroidi prevelansı %0,7-1,9; eksojen hipertiroidi prevelansı ise %1,3-2,0 arasındadır (58).

İngiltere'de yapılan bir çalışmada 60 yaş üstü 1210 vaka tarandığında (hiçbiri L-tiroksin almamış vakalar) subklinik hipertiroidi sıklığı %1,3 olarak bulunmuştur. Bu olguların bir yıllık takibinde sadece bir hastada klinik hipertiroidi gelişmiş, 2 hastada ise TSH normal aralığa yükselmiştir (59). Multinoduler guatr olan subklinik hipertiroididen, klinik hipertiroidi gelişmesi prevelansı yıllık %5 olarak bildirilmiştir (60).

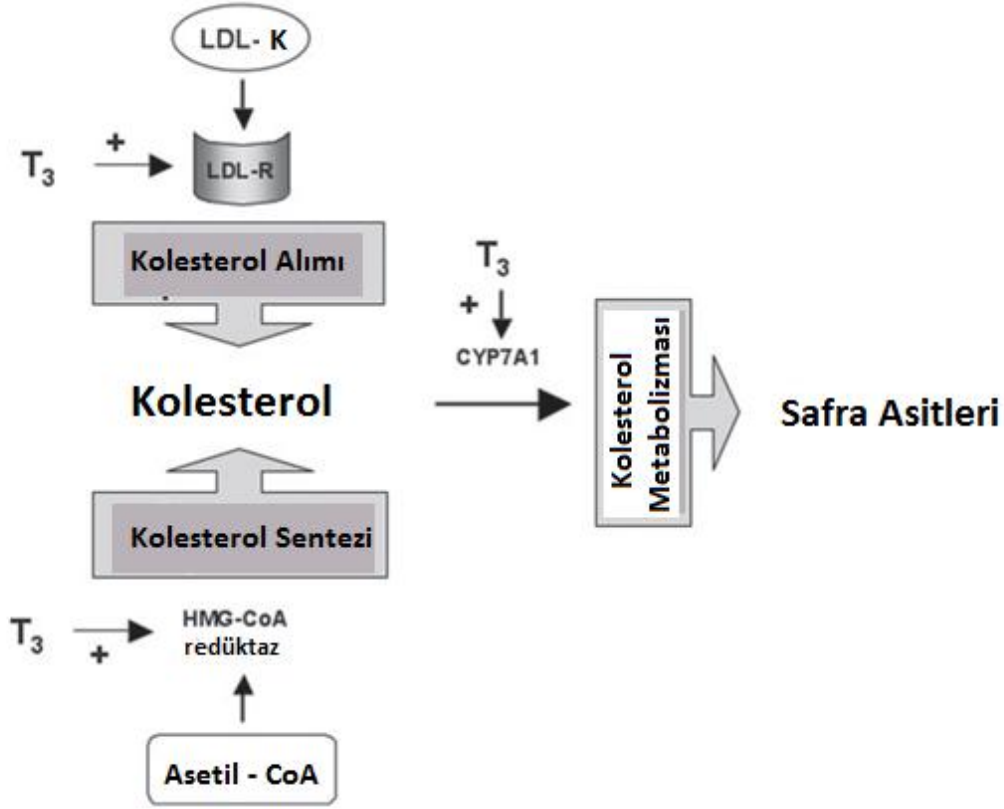
Endojen subklinik hipertiroidi eğer ciddi semptomlar yoksa genellikle tedavi gerektirmez. Ancak altı ayda bir T3, T4 ve TSH değerlerine bakılmalıdır. Günümüzde subklinik hipertiroidi tedavisi ve komplikasyonları hala üzerinde tartışılan bir konudur.

2.7. Tiroid Fonksiyonlarının Lipid Düzeyleri İle İlişkisi

Hipotiroidizm ve hipertiroidizmde lipoproteinlerin yapılarında değişiklikler olmaktadır. Çünkü tiroid hormonları, lipoprotein taşınmasında anahtar rol oynayan enzimlerin aktivitelerinde düzenleyici etkiye sahiptir. Hücre içi serbest kolesterol sentezinin kısıtlayıcı enzimi olan HMG CoA redüktazı baskılayarak endojen kolesterol sentezini baskılar ve böylece bölgesel bir feedback kontrol sistemiyle hücrenin kendi kolesterol içeriğini düzenlemesine olanak sağlar (61).

Tiroid hormonları HMG CoA redüktazı indükleyerek karaciğerden de-novo kolesterol sentezini uyarır. Bu olay hipertiroidizmde artmış kolesterol sentezi hipotiroidizmde ise azalmış kolesterol seviyeleri ile sonuçlanır. Bununla birlikte aksine hipertiroidizmde kolesterol seviyeleri azalırken hipotiroidizmde artar. Çünkü tiroid hormonları başlı başına LDL kolesterolün sentezi ve yıkımını etkileyebilmektedir (62). Buna ilave olarak tiroksinin (T₄) %3'ü lipoproteinlere (%92 HDL'ye,%6,7 LDL'ye) bağlanır. T₄; LDL kompleksi, LDL reseptörü tarafından algılanır ve T₄'ün hücre içine girmesine olanak sağlayan bir mekanizma oluşur.

Sonuç olarak tiroid hormonu LDL reseptörünü aktive eder ve Apo-B'nin bölgesel katabolizmasının artmasını sağlar. Bunu yaparken sentez oranlarını etkilemez (63). Plazma HDL konsantrasyonları hipertiroidizmde normal ya da azalmış konsantrasyondadır. Hipotiroidizmde ise normal ya da artmış düzeylerde (63-65). Bu birbirine zıt sonuçlar kolesterol ester transfer protein ve hepatik lipaz aktivitesinin tiroid hormonlarıyla düzenlenmesine bağlıdır.



Şekil 3. Tiroid Hormonlarının Kolesterol Metabolizmasına Etkisi

2.8. Angiopoietin-like Proteinler

Angiopoietin-like proteinler; tanımlanmış 7 kadar proteinden (ANGPTL1-ANGPTL7) oluşan, N-terminal sinyal zincirinde değişken uzunluğa sahip bir halkalaşmış alan ve geniş bir fibrinojen/ angiopoietin-benzeri alan bulunan ortak yapısal özelliklere sahip bir grup protein ailesidir. Proteinin esas kısmını iki iyi korunmuş alan oluşturur ve muhtemelen oligomerizasyonda rol alır (66, 67). Angiopoietinler ve ANGPTLler yapısal olarak çok farklı olmasa da aralarındaki farklılık Angiopoietinlerin Tie2 reseptör tirozin kinaza bağlanabilmesi ve angiogenezi, damar olgunlaşmasını ve vasküler endotel bütünlüğünü etkilemesidir (66,67). İsim benzerliği olmasına rağmen ANGPTL'lerin angiogenezle ilgisi az olup özellikle ANGPTL 3, 4 ve 6 sistemik dolaşımda saptanır ve enerji metabolizması ile yakından ilgilidir (68, 69).

Son yıllarda ANGPTL'lerin plazma lipid düzeylerini ve adipositeyi etkileyen önemli salgısal proteinler olduğu anlaşılmıştır.

2.8.1. Angiopoietin-Like Protein 3 (ANGPTL3)

Angiopoietin-like protein 3; sinyal dizileri ve amfipatik sarmallar için veritabanı araştırmaları sırasında bulunmuştur (70). İnsanlarda 460, farelerde 455 aminoasitten oluşan bir proteindir ve ANGPTL'lerin sahip olduğu karakteristik yapıya sahiptir. Bu yapı; sinyal dizisi, küçük bir özgün kısım, halkalaşmış alan ve geniş bir fibrinojen/angiopoietin benzeri alandan oluşmaktadır.

ANGPTL3 esas olarak karaciğerden olmakla birlikte az miktarda böbrek ve akciğerden de salınmaktadır. ANGPTL3 ve lipid metabolizması arasındaki ilişki ilk defa Koishi ve arkadaşları tarafından KK/San cinsi farelerde pozisyonel klonlama ile ANGPTL3 genine karşı genetik defekt haritası çıkarılarak kanıtlanmıştır (71). KK/San cinsi fareler KK obez farelerin daha düşük plazma non-esterifiye yağ asitleri (NEFA) ve trigliserid düzeylerine sahip mutant bir soyudur. Adenovirüs aracılı ile fazla salınım ve intravenöz ANGPTL3 enjeksiyonuyla plazma trigliseridi, NEFA ve kolesterolü hem vahşi-tip C57/B6 hem de KK/San farelerde artmış olarak gösterilmiştir.

ANGPTL3 ile arttırılmış açlık plazma trigliserid düzeyleri; plazma trigliserid hidrolizinde anahtar enzim olan LPL aktivitesinin inhibisyonu sonucu olur. Bu inhibisyon; hepatik VLDL üretiminin uyarılmasından ziyade VLDL klirensinin baskılanmasına bağlanabilir (72, 73) .

ANGPTL3 delesyonu yapıldığında KK/San cinsi farelerde görüldüğu gibi azalmış plazma trigliserid düzeyleri artmış LPL aktivitesiyle ilişkili bulunmuştur (74). Hipertrigliseridemik etkiyi ANGPTL3'ün 17-165. bölgeleri sağlamaktadır. Bu bölge ANGPTL3'ün proteolizisi sonucu oluşan N-terminal parçasında bulunur. ANGPTL3 plazma NEFA düzeyini LPL'yi inhibe ederek arttırır.

ANGPTL3 yağ dokusu lipolizisini adipositlerle doğrudan etkileşime girerek uyarır (15). ANGPTL3'ün yağ dokusu lipolizisi üzerindeki uyarıcı etkisinin hücresel mekanizması

tam bilinmemektedir ancak muhtemelen henüz tanımlanmamış bir ekstrasellüler reseptör içerir. Yani; ANGPTL3 plazma trigliserid klirensini önleyen ve adipoz doku lipolizisini sağlayan karaciğer kaynaklı bir faktördür ve ANGPTL3'ü eksik farelerde yapılmış çalışmalarda artmış yağ dokusu depoları bulunmuştur (74).

Sınırlı sayıda yapılmış insan çalışmalarında ANGPTL3 düzeyi plazmada ölçülmüştür. İlginç bir şekilde ANGPTL3, VLDL- ve IDL-K düzeyleri ile ters, HDL-K düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Böylece ANGPTL3'ün insanlarda aynı zamanda LPL inhibitörü olarak fonksiyon görüp görmediği sorusunu düşündürmüştür (75, 76).

Karaciğer kaynaklı ANGPTL3 salınımının aynı zamanda hormonal kontrol altında olduğu saptanmıştır. İnsülin ve Leptin ANGPTL3 mRNA ekspresyonunu azaltarak düzenlediği bildirilmiştir (77, 78).

Çalışmalarda aynı zamanda sistolik kan basıncı ve plazma LDL-kolesterol düzeyi ile anlamlı korelasyon elde edilmiştir (79).

2.8.2. ANGPTL 3 İle Tiroid Fonksiyonlarının İlişkisi

Tiroid hormonunun birçok etkisi nükleer reseptör süper ailesine ait olan Tiroid Hormon Reseptörleri (TRs) tarafından idare edilir (80). THRA ve THRB olmak üzere 2 farklı gen TR-1, TR-2 gibi proteinleri içeren birçok Tiroid reseptör protein çeşidini üretir (81). Tiroid reseptör izoformları hemen her dokuda bulunabilir ancak TR-1 daha çok iskelet kasında ve kahverengi yağ dokusunda bulunurken TR-2 çoğunlukla beyinde sınırlıdır. Tiroid reseptörleri hedef genlerinin promotor bölgelerinde bulunan spesifik TR-cevap elementlerine (TRE) bağlanarak gen transkripsiyonunu düzenlerler (81). Tiroid reseptörlerinin hipotalamus-hipofiz-tiroid feedback mekanizmasında ana rol oynadığı ve serum kolesterol düzeyinin önemli bir düzenleyicisi olduğu tanımlanmıştır (82).

Hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan çalışmalarda düzenli olarak tiroid hormonu verilmesiyle plazma kolesterolünün düştüğü gösterilmiştir (83, 84). T3 hormonu, kolesterol sentez ve salınımını LDL reseptörü ve kolesterol 7-hidroksilaz gibi anahtar hepatik proteinlerini etkileyerek düzenler.

Gullberg ve arkadaşları transjenik fareleri kullanarak T3'ün kolesterol dengesini TR-bağımlı olarak düzenlediğini bildirmişlerdir (85). Ayrıca tiroid reseptörünün safra asiti biyosentezinde hız-kısıtlayıcı basamak olan CYP7A1'in transkripsiyonunu düzenlediğini göstermişlerdir (86).

Johansson ve arkadaşları sentetik bir tiromimetikle yapılan tiroid reseptör aktivasyonunun total kolesterol düzeyinde keskin bir düşüşe neden olduğunu daha önce yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak göstermişlerdir (87-89). Bu belirgin etki kolesterolün ters transportunun stimülasyonu şeklinde açıklanmıştır. Karaciğerde HDL'nin selektif olarak alımının artışı ve Cyp7A aktivasyonu ile kolesterol katabolizmasında artış olarak ifade edilmiştir (90).

Tiromimetiklerle tiroid reseptör aktivasyonunun plazma trigliserid düzeylerini ilginç bir şekilde düşürdüğü birçok hayvan modelinde gösterilmiştir (87-89).

Hipotiroidi hastalarında serum trigliseridden zengin lipoproteinlerinin yükseldiği bildirilmiştir (91). Dahası; Ito ve arkadaşları çalışmalarında hipotiroidili hastalara T4 verilmesiyle serum LDL-K ve trigliserid düzeylerinde belirgin bir düşüş olduğunu göstermişlerdir (92). Bu düşüşe LPL aktivitesinde belirgin bir yükselme eşlik ettiği saptanmıştır. Nikkila ve Kekki'nin yaptığı bir çalışmada ise hipertiroidi durumunda LPL aktivitesinde artış, hipotiroidizmde ise düşüş saptanmıştır (93).

Yapılmış çalışmalara göre; tiroid hormonu trigliserid metabolizması üzerine etkilidir ancak kesin moleküler mekanizması halen tam aydınlatılamamıştır.

Günümüzde yeni LPL aktivitesi düzenleyicilerinden biri olarak tanımlanan. ANGPTL3'ün VLDL düzeylerini LPL aktivitesini inhibe ederek düzenlediği saptanmıştır (72). Yapılan bir çalışmaya göre ANGPTL3'ün adipositleri hedef alarak lipolizi aktive edip serbest yağ asitleri ile gliserolün salınımını arttırdığı düşünülmüştür (15).

Son yıllarda hem insan hem de farelerde yapılan çalışmalarda ANGPTL3 ile aterosklerotik lezyonların gelişimi arasında anlamlı genetik bir birliktelik saptanmıştır. Mutant ANGPTL3 alleli taşıyan hastalarda serum trigliseridi daha yüksek düzeyde bulunmuştur (94).

Anjiopietin-like protein ailesinin bir diğer üyesi; PGAR (peroxisome proliferator- activated angiopietin-related protein) ya da FIAF (fasting-induced adipose factor) olarak adlandırılan ANGPTL4 de LPL aktivitesini inhibe ederek etki gösterir (95).

2.9. Leptin

Leptin, Yunanca “ ince, zayıf ” anlamına gelen leptos'tan türetilmiştir. İlk kez 1994 yılında Y. Zhang ve arkadaşları tarafından adiposit kökenli sinyal faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu faktörün, kendi reseptörleri ile etkileşmesinden sonra vücut ağırlığı ve enerji tüketiminin denetimi gibi karmaşık bir yanıtı uyardığı, ayrıca üreme ve nöroendokrin sinyal oluşumunda da önemli işlev gördüğü bildirilmiştir (96,97). 1995'de leptinin moleküler yapısının bulunması ile endokrinolojide önemli bir gelişme olmuş ve leptin ile ilgili çalışmalar bu genlerin tanımlanmasıyla hız kazanmıştır (98, 99).

167 aminoasit içeren, sitokinlere benzeyen, 16 kDa molekül ağırlığında, 4 α heliks yapısında yağ hücresi ve birçok dokudan salgılandığı saptanan, plazmada belirli bir kan düzeyi oluşturan kanda serbest ve proteine bağlı olarak taşınan bir polipeptiddir (100).

Vücutta başlıca yağ dokuda sentezlenen leptinin bir miktar plasenta, gastrik epitelyum, iskelet kası, hipofiz ve meme tarafından da salgılandığı gösterilmiştir (101). Serbest ve proteine bağlı olmak üzere kanda iki formda bulunur. Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ob-gen tarafından üretildiği için fizyologlar tarafından ob protein de denmiştir (101). Ob geni sıçanlarda 6 nolu kromozomda bulunur. İnsanlarda ise 7.kromozom'un uzun kolunun 31.bölgesinde yani 7q31 'dedir (100).

Leptini vücut ağırlığının uzun süreli kontrolünü düzenleyen hipofajik hormon olarak tanımlamak mümkündür (12). Salgılanması β -3 adrenerjik reseptörler aracılığı ile olur (102).

Leptin, organizmadan böbrekler tarafından dolaşımdan alınarak idrarla atılır (103). Plazmada ve diğer dokularda, radioimmunoassay yöntemiyle ölçülebilir ve normal sağlıklı erişkinlerde plazma leptininin fizyolojik sınırları 5- 20 ng/ml düzeylerindedir (102). İnsanda vücut yağ yüzdesi (VYO %) ve plazma leptin düzeyi arasında, VYO % değeri arttıkça plazma leptin düzeyinin artması şeklinde, güçlü bir korelasyon vardır (104).

2.9.1. Leptin Fonksiyonları Ve Etki Mekanizması

Leptinin vücuttaki başlıca rolü, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine negatif feedback etki ile gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesini engellemektir. Leptinin insan ve memelilerdeki başlıca fonksiyonları şunlardır: 1) Beslenme davranışının düzenlenmesi, metabolizma hızının ayarlanması, sempatik sinir sisteminin aktive edilmesi, anjiyogenezin uyarılması, termoregülasyon, büyüme ve gelişmeye etki (105, 106, 107).

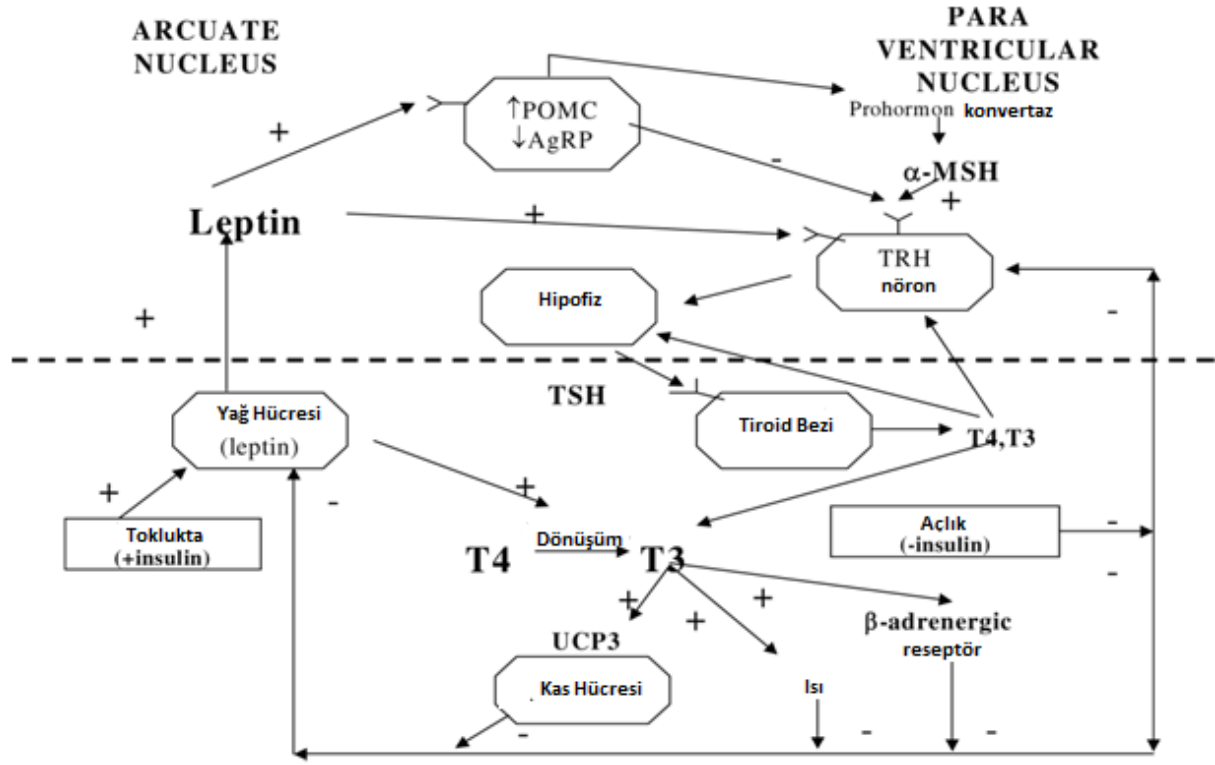
Leptin hormonunun yağ dokusundan sekresyonunu dolaşımdaki hormon düzeyi belirler. Bu hormon primer olarak hipotalamik reseptörler üzerinden gıda alımını azaltır ve metabolik hızı artırır. Leptin büyük oranda beyaz yağ dokusundan salgılanan, besin alımını azaltan ve enerji harcanmasını arttıran bir hormondur (106). Leptin, vücut yağ kitlesi ile orantılı olarak dolaşımda bulunur (105).

Serebrospinal sıvıdaki leptin konsantrasyonu plazma leptin konsantrasyonuna göre BKİ ile uyumludur. Obezlerde zayıf bireylere oranla serebrospinal sıvıdaki leptin düzeyi kilo ile orantılı olarak %30 daha fazladır. Ancak obezlerde serebrospinal sıvıdaki leptin düzeyinin dolaşımdaki leptin düzeyi ile orantılı olarak yüksek olmaması, obezlerde leptinin kan beyin bariyerini geçmesini sağlayan taşıyıcı sistemde bir bozukluğun olabileceğini düşündürmektedir. Diğer bir olasılık da merkezi sinir sisteminde leptin reseptörlerine karşı direnç gelişmesidir. Serum leptin seviyesi yağ kitlesinin artmasıyla artar. Leptin üretimi subkutan yağ deposunda, visseral yağ dokusundan daha fazladır (106).

Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi istahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin arkuat nükleusdan salınımı ve ekspresyonunu baskılamaktır (105,106).

2.9.2. Leptin İle Tiroid Fonksiyonlarının İlişkisi

Zimmerman-Belsing ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda leptinin, tiroid hormonlarının önemli bir rolü olan enerji depolanması ve dengesini sağlamada beyin için sinyal görevi gördüğü bildirilmiştir (108). Bilindiği gibi tiroid hormonlarının düzeyleri hipotalamo-hipofiz aks yoluyla ve dolaşımda bulunan bağlayıcı proteinler tarafından düzenlenir. Beslenme alışkanlığındaki değişiklikler aynı zamanda tiroid fonksiyonlarında adaptif fizyolojik değişikliklere yol açar (108).



Şekil 4. Leptin ve tiroid hormonları arasındaki muhtemel ilişki (108)

TSH ve tiroid hormonlarının salınabilmesi için hipotalamik PVN'den TRH salınımı sağlayabilecek yeterli düzeyde leptin sinyali gerekmektedir. İki mekanizma söz konusudur; 1. Leptin, proopiomelanocortini (POMC) ve agouti-bağlı proteini (AgRP) eksprese eden arkuat nöronları düzenler. (POMC; leptin tarafından uyarılırken, AgRP baskılanır.) Arkuat nöronlar, TRH nöronlarını etkileyip α -MSH ve AgRP'ye zıt etki göstererek TRH salınımına neden olurlar. 2. Leptin TRH nöronlarına leptin reseptörleri yoluyla doğrudan etki de gösterebilir. Leptin sinyali olmazsa T4/T3 ve hipotalamo-hipofiz-tiroid aksı arasındaki feedback sistemi kaybolur. T4/T3 düzeyi düşük olsa bile TRH ve TSH düzeyleri baskılanmış halde kalır. Periferde açlık durumunda, (insülin yokluğunda) T3 yağ hücrelerinde leptin mRNA birikimini baskılar, tokluk durumunda (insülin varlığında) ise tam tersi durum söz konusu olur. Ek olarak leptin kendisi T3 üretimini T4'ün T3'e dönüşümünü aktive ederek sağlayabilir. Artmış T3 üretimi ısı oluşumunu, kas dokuda UCP3 ekspresyonunu ve β 3-adrenerjik reseptörleri uyarır. Zıt etkiyle artmış olan bu üç faktör yağ dokuda leptin

ekspresyonunu baskılar, bu da gösteriyor ki; leptin ve T3'ün hem santral hem de periferik olarak ters bir ilişkiyle regüle edilirler. [Zimmermann-Belsing et al (108)]

Tiroid disfonksiyonu bulunanlarda dolaşımdaki leptin düzeylerinin yağ dokusu miktarı ve kilo değişikliğine paralel olarak değiştiği düşünülmüştür ancak tiroid fonksiyonundaki değişikliğin dolaşımdaki leptin düzeylerini bire bir etkileyip etkilemediği tam olarak anlaşılamamıştır. Hipo- ve hipertiroidizmde yapılan birçok çalışmada serum leptin düzeyinde farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 1. Tiroid Fonksiyonu İle Leptin Düzeyleri Arasındaki İlişkiyi Gösteren Yayınlar (13)

Tiroid Fonksiyonu	Çalışma Grubu	Yayın
Hipotiroidi		
↑Leptin	İnsan, Rat	Escobar-Morreale ve ark. ; Pinkney ve ark. ; Leonhardt ve ark. ; Kautzky-Willer ve ark. ; Syed ve ark. ; Oge ve ark.
↓Leptin	İnsan	Diekman ve ark. ; Yoshida ve ark. ; Valcavi ve ark. ; Corbetta ve ark. ; Iglesias ve ark.
↔Leptin	İnsan	Ozata ve ark. ; Sesnilo ve ark. ; Kristensen ve ark.; Sreenan ve ark. ; Mantzoros ve ark.
Hipertiroidi		
↑Leptin	İnsan	Diekman ve ark. ; Ozata ve ark. ; Corbetta ve ark.
↓Leptin	İnsan, Rat	Escobar-Morreale ve ark. ; Kautzky-Willer ve ark. ; Miyakawa ve ark. ; Syed ve ark. ; Oge ve ark. ; Iglesias ve ark.
↔Leptin	İnsan	Valcavi ve ark. ; Sreenan ve ark. ; Zimmermann-Belsing ve ark. ; Leonhardt ve ark. ; Yoshida ve ark. ; Sesnilo ve ark. ; Kristensen ve ark.

Çalışma sonuçları birbiriyle tutarsızdır ancak yine de genel olarak dolaşımdaki tiroid hormonlarının düzeyinin düşük, TSH ve TRH düzeylerinin yüksek bulunduğu primer hipotiroidizmde dolaşımdaki leptin düzeyi de paralel olarak arttığı söylenebilir.

Primer hipertiroidizmde ise paralel şekilde fakat tam tersi bir durum söz konusudur. Uzun süreli açlıkta ise tiroid hormonları, TSH, TRH ve leptin düzeylerinin hepsi birden düşüktür (13).

Birçok çalışmada tiroid disfonksiyonu bulunanlarda serum leptin düzeyi ile tiroid hormonları ve BKI arasında korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır. Bilindiği gibi tirotoksikoz protein yıkımını uyarıp (109) artmış lipoliz meydana getirirken (110), hipotiroidizmde tam tersi bir durum söz konusudur. Yapılan çalışmalardan birinde tirotoksikozlu hastaların serum leptin seviyesi, BKI açısından fark bulunmayan kontrol grubuyla aynı düzeylerde bulunmuştur (111). Tedavinin etkisiyle serum leptin düzeyi total yağ kitle artışının etkisine oranla daha fazla artmıştır, bu da tiroid hormonlarının serum leptin düzeyi regülasyonunda ayrı bir rol oynadığını göstermiştir.

Leptin ve hipotalamo-hipofiz-tiroid aks arasında yakın ilişki olduğuna dair birçok çalışma vardır. Obez-premenopozal kadınlarda spontan, diurnal TSH sekresyonunun leptin sekresyonuyla ilişkili olduğu (112), obez-sağlıklı kadınlarda serum TSH konsantrasyonunun hem BKI ile hem de serum leptin düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (113). Bir başka çalışmada ise aç bırakılan ratlara leptin verilmesiyle düşmüş düzeydeki TSH ve tiroid hormonları gibi PVN'deki pro-TRH mRNA da normal düzeye gelmiştir (114,115). İnsanlarda, açlıkta leptin uygulanması, açlığın neden olduğu TSH sekresyonu değişikliklerini azaltmış ve bu da sT4 düzeylerini artırmıştır (116).

Ratlarda, leptinin TSH sekresyonuna etkisinin tiroid hormonları tarafından ayarlandığını gösteren başka bulgular elde edilmiştir. Fakat leptinin TSH salınımı üzerindeki akut, uyarıcı etkisi hipotiroidili ratlarda elde edilememiş, sadece ötiroidili olanlarda gözlenmiştir (117). Farelerde yapılan bir çalışmada açlıkta, hipofizer TSH β , tip-2 deiodinaz (D2), ve tiroid hormon reseptör β (TR β 2) mRNA ekspresyonunda azalma olduğu ve bu etkinin leptin uygulanmasıyla önlenebileceği gösterilmiştir. 24 saatlik açlığın ardından 4

saatlik beslenmelerle hipofizer D2 ve TR β 2 mRNA ekspresyonu eski haline dönmüş ancak tek bir leptin dozu uygulaması yetersiz kalmıştır. Bu bulguya göre gıda alımından sonra başka sinyallerin, açlığın sebep olduğu hipofizer D2 ve TR β 2 mRNA ekspresyonundaki düşüşü ayarladığı bildirilmiştir (118).

Egzersiz sırasındaki enerji metabolizmasıyla ilgili mekanizmaya göre; TSH cevabının metabolik kontrolüne leptin, insülin, kortizol, IL-6 ve korteks ile efferent nöronlardan gelen sinyallerin aracılık ettiği düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada serum leptin ile TSH düzeyleri ve serum insülin ile TSH düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu sonuçlar tokluk, leptin ve tiroid fonksiyonları arasındaki güçlü ilişkiyi desteklemektedir (119). Hipo- ve hipertiroidili hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise serum leptin düzeyi ile serum TSH ve BKI arasında korelasyon saptanmış olup, periferik tiroid hormon konsantrasyonundan bağımsız olduğu düşünülmüştür. Buna göre leptin metabolizmasının düzenlenmesinde hipofiz-tiroid aksında TSH esas faktör olarak gösterilmiştir (120).

Hsieh ve arkadaşlarının total tiroidektomi ve I₁₃₁ ablasyonu yapıp T4 ile tedavi edilen hastalarda yaptıkları bir çalışmada serum TSH, tiroid hormonları, vücut yağ yüzdesi ve BKI, serum leptin düzeyi ile korele bulunmuştur fakat multiregresyon analizinde sadece T4 deki değişimler serum leptin düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (111).

Graves hastalığı tedavisi alan hastalarda leptin, insülin duyarlılığı ve TSH arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır (121). Tirotoksik hastalarda insülin direnci geliştiği gösterilmiş olup, hastalıkla birlikte vücut yapısının dramatik bir şekilde değiştiği (111) ve henüz tam net olmasa da leptin düzeyinin de değiştiği düşünülmüştür.

Ayrıca insülin ve glukokortikoidlerin total leptin düzeylerini in vitro ve in vivo şartlarda artırdığı ve glukokortikoidlerin insülin seviyelerini artırarak insülin direncine yol açtığı gösterilmiştir (122).

2.10. Visfatin

Visfatin, Fukuhara ve arkadaşları tarafından 2004 yılında izole edilmiş, protein yapılı yeni bir adipokindir. Bu adipokinin, rodent ve insanların visseral adipoz dokusunda yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Visfatinin lenfositlerden eksprese edilen ve daha önce pre B hücre koloni arttırıcı faktör (PBEF) olarak bilinen sitokin ile aynı olduğu bulunmuştur (123).

Visfatin 52 kDa. moleküler ağırlığa sahiptir. Gen kodlama bölgesi 491 aminoasitlik yapıyı kodlar (123) . Her ne kadar visseral adipoz dokuda üretiliyor ise de, iskelet kası, karaciğer, kemik iliği ve lenfositlerde de bulunmaktadır. Visfatin ekspresyonu, lipopolisakkarit, IL-1B, TNF- α ve IL-6 gibi insülin direncine zemin hazırlayan sitokinler ile regüle edilir (124).

Visfatinin birkaç özelliği, bu molekülün visseral ve subkutan adipoz doku arasındaki biyolojik farklılıkların ve bu dokuların metabolik sendroma olan katkılarının anlaşılmasında önemli olduğunu düşündürmektedir. İlk olarak visfatin plazma konsantrasyonu intraabdominal yağ kitlesi ile korele bulunmuştur. Ayrıca, yüksek yağ içerikli diyeti takiben plazma visfatin düzeyinde artış meydana gelmesi, visfatinin diyet veya obezitenin tetiklediği insülin direnci üzerinde önemli bir role sahip olduğu ihtimalini akla getirmiştir.

Her ne kadar Fukuhara ve arkadaşları açık bir şekilde visfatin için endokrin bir rol ileri sürmüş ise de, onun proadipojenik ve lipojenik etkileri yoluyla adipoz dokunun farklılaşmasını kolaylaştırdığı ve bu şekilde visseral yağ doku üzerinde parakrin bir etkiye sahip olduğunu dışlamamaktadır. Gerçekte, visfatin ekspresyonu preadiposit hücre hattında matür adipositlere farklılaşmayı kolaylaştırır ve lipogenez ve glukoz transportu aktivasyonu ile yağ birikimini arttırır (123). Nükleus ve sitoplazmadaki lokalizasyonu, hücre siklusu regülasyonunda önemli bir role sahip olduğunu gösterir ve bu durum yağ dokusu üzerinde visfatinin doğrudan etkisi olduğunu desteklemektedir (125). Bu nedenle, visfatin çift

fonksiyona sahiptir; yağ depolanması ve hücre farklılaşmasını kolaylaştırıcı etkisi ile yağ dokusu üzerinde otokrin/parakrin etki ve periferik organlarda insülin duyarlılığını düzenleyen endokrin roldür.

Visfatin, insüline benzer etki gösterir ancak insülinde farklı olarak öğünlerden sonra visfatin düzeylerinde belirgin bir değişiklik olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur (123,126). Visfatinin akut i.v. uygulanması plazma glukoz düzeylerini hızlı bir şekilde düşürür ancak insülin konsantrasyonları üzerine etki etmemektedir. Bu sonuç visfatinin hipoglisemik etkisinin insülin sekresyonunu uyarıcı etkisi üzerinden olmadığını göstermektedir (126,127). Bununla birlikte invitro çalışmalar, insüline benzer şekilde visfatinin yağ dokularına glukoz alımını artırdığını göstermektedir. Kültüre edilmiş hepatositlerden glukoz salınımını da baskılamaktadır. Bu etkilerini çeşitli bölgelerden insülin reseptörlerine bağlanarak yapmaktadır (126).

Ayrıca visfatin trigliserid birikimini artırarak, glukozdan trigliserid sentezini hızlandırır ve adipoz dokuya spesifik olan markerlerden peroksizom proliferatör aktive edici reseptör- γ , yağ asidi sentaz, diaçilgliserol açıl transferaz ve adiponektini kodlayan genlerin sentezini uyarır (126).

Yapılan çalışmalarda glukokortikoidlerin visfatin seviyelerini arttırırken TNF α , IL-6, β adrenerjik reseptör antagonistlerinin bunun aksi etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (128).

İnsanlarda plazma visfatin seviyelerinin vücut yağı ve BKİ ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (129, 130).

2.10.1. Visfatin İle Tiroid Fonksiyonlarının İlişkisi

Tiroid disfonksiyonu bulunanlarda karbonhidrat metabolizmasında bozukluklar sıkça görülür (5). Bu hastalarda yağ doku metabolizmasındaki değişikliklerden dolayı iştahta değişik meydana gelir. Günümüzde anormal tiroid fonksiyonlarının adipoz dokuda üretilen hormonların salınımında bozuklukla ilişkili olduğu düşünülmektedir (4).

Yapılan çalışmalarda visfatinin fizyolojik etkileri halen tartışmalıdır (131). Dolaşımda bulunan visfatin düzeyleri ile visseral yağ dokusu ve santral obezite arasında korelasyon saptanırken (130), birçok çalışmada visseral ve subkutan yağ dokusu arasında visfatin salınımı açısından fark bulunamamıştır (130,132). Plazma visfatin düzeyleri ile antropometrik ölçümlerle yağ dokusu miktarı arasında korelasyon saptanamamıştır (132,133).

Ping Wang ve arkadaşları visfatinin tüm vücut obezitesi ile ilgili olmadığı, fakat HDL-K düzeyi ile pozitif, trigliserid ile negatif ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmadaki verilerde visfatin düzeylerinin visseral yağ dokusu ve insülin direnci ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat bu negatif ilişkinin lipid profilinin düzeltilmesinden sonra tamamen ortadan kalkmış olduğu görülmüştür (134).

Aterogenez başlangıcında ve regüle edilememiş anjiogenezde adipositokinlerin önemli rol oynadıkları literatür bilgilerinden gittikçe artan oranda elde edilmektedir (133).

Visfatinin aynı zamanda düşük dereceli inflamasyon ve BKİ ile ilişkili olduğu saptanmıştır (9). Adipositlerden visfatin üretiminin düzenlenmesi ile ilgili yapılmış yeni çalışmalarda TNF- α ve IL-6'nın visfatin salınımını azalttığı, insülinin ise değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir. Buna göre tiroid fonksiyonlarının visfatin sekresyonunu düzenleyen sitokinleri etkileyebileceği düşünülmüştür (135).

Tiroid fonksiyonları ile birçok adipositokin arasında ilişki olduğunun birçok kanıtı vardır (123, 136). Dahası, tiroid hormon değişikliği görülen hiper/hipotiroidizmde adipokin salınımında değişiklikler saptanmıştır. Son yıllarda Mac Laren ve arkadaşları visfatin sekresyonunda çok sayıda hormonun etkisini ve T3'ün negatif yönde etkisini araştırmaktadır (10).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Gereçler

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (Tarih: 29.09.2010, Karar No:150)

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastalar

Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine 01.01.2010 ve 01.01.2011 tarihleri arasında başvuran toplam 85 hasta dahil edildi. Hastalar çalışma amaçları ve dayanağı hakkında bilgilendirilmiş olup gönüllü olur formu doldurulup imzalatıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar 27 klinik ve subklinik düzeyde hipertiroidi teşhisi konulmuş ve herhangi bir tedavi almamış hasta (Serum TSH<0,55 mIU/L), 27 klinik ve subklinik düzeyde hipotiroidi teşhisi konulmuş ve herhangi bir tedavi almamış hasta (Serum TSH>4,5 mIU/L) ve 31 ötiroidik, sağlıklı, kontrol grubu (0,55 mIU/L <TSH< 4,5 mIU/L) olarak seçildi.

Dışlanma kriterleri ise; hipertansiyon, diyabet, kalp yetmezliği, sigara alışkanlığı, akut ve kronik enfeksiyonlar, kanser, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri, insülin ve antilipidemik ilaç kullanımı olarak belirlendi.

Tüm hastaların rutin fizik muayeneleri yapıldı. Hazırlanan hasta takip formuna hastaların doğum tarihleri ve cinsiyetleri kaydedildi. Hastalarda boy ve kilo ölçümleri, sabah, ayakta, aç karnına ve oda giysileri içinde, ayakkabısız gerçekleştirildi. Ağırlık, denge ayarı yapılmış elektronik tartı ile ölçüldü. Hastaların beden kitle indeksi (BKİ) kg/m² olarak hesaplandı.

İnsülin direnci ise; homeostasis model assesment index (HOMA-IR) kullanılarak,

$HOMA-IR = \text{Açlık İnsülini } (\mu U/mL) \times \text{Açlık Kan Şekeri } (mg/dL) / 405$ formülüyle hesaplandı (137).

Çeşitli nedenlerle hipertiroidi veya hipotiroidi önteşhisi konulmuş ve henüz bir tedaviye başlanmamış hastalardan en az 12 saatlik açlıktan sonra sabah 09.00-11.00 saatleri arasında serum örnekleri alınıp Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında serum TSH, sT3, sT4, açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, HDL-K düzeyleri ölçüldü. LDL-K, VLDL-K düzeyleri ise Friedwald formülü kullanılarak hesaplandı (138). Alınan serum örnekleri ayrıca ANGPTL3, Visfatin, Leptin ve İnsülin düzeyleri ölçümü için -80 ° de saklandı.

3.1.2. Çalışmada Kullanılan Kitler

- Bio-Vendor (Human) Angiopoietin-like Protein 3 Eliza Kit
- Diasource Leptin Eliza Kit
- Phoenix Pharmaceuticals Visfatin C-Terminal (Human) Eliza kit
- DiaMetra İnsülin Eliza Kit

3.2. Çalışmada Uygulanan Yöntemler:

3.2.1. Serum TSH, sT3, sT4 Düzeylerinin Tayini

Serum TSH düzeyi direkt kemiluminesan yonteme dayalı çift yönlü sandviç immünoassay ile çalışıldı. (ADVIA Centaur XP Immunoassay System, Siemens Healthcare Diagnostics) Sonuçlar, $\mu IU/mL$ cinsinden verilmiştir.

Çalışma Aralığı: 0,010 - 150 mIU/L

Beklenen Aralık: (ötiroidi durumunda) 0,35-5,50 mIU/L

Serum sT3 ve sT4 düzeyi; direkt kemiluminesan yöntemle dayalı yarışmalı immünoassay ile çalışıldı. (ADVIA Centaur XP Immunoassay System, Siemens Healthcare Diagnostics)

Sonuçlar, sT3 için; **pg/mL**, sT4 için **ng/dL** cinsinden verilmiştir.

sT3 için çalışma aralığı: 0.2 – 20 pg/mL

sT3 için beklenen aralık: 2,3-4,2 pg/mL

sT4 için; çalışma aralığı: 0,1 – 12,0 ng/dL

sT4 için; beklenen aralık: (ötiroidi durumunda) 0,89–1,76 ng/dL

3.2.2. Serum Total Kolesterol, Trigliserid, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, Glukoz Düzeylerinin Tayini

Serum Total Kolesterol Düzeyi: Enzimatik metodla çalışıldı. (Architect c16000, Abbott Laboratories) Bu metoda göre; kolesterol esterleri kolesterol esteraz enzimiyle kolesterol ve serbest yağ asitlerine ayırır. Açığa çıkan serbest kolesterol; kolesterol oksidaz enzimiyle kolest-4-ene-3- 1 ve H₂O₂ oluşturur. Oluşan H₂O₂ hidroksi benzoik asit ve 4-aminoantiprinle renkli bir bileşik olan kromoför oluşturur. 500 nm dalga boyunda ölçülür.

Kit içindeki reaktifler:

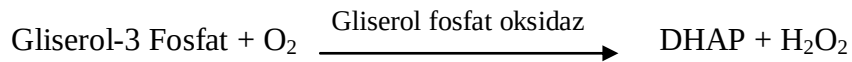
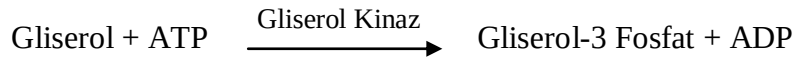
- Kolesterol Oksidaz
- Kolesterol Esteraz
- Peroksidaz (Horseradish)

- 4-Aminoantipirin
- Hidroksibenzoik Asit

Beklenen Aralık: Yetişkinlerde; <200 mg/dL

Lineer Aralık: 0-705 mg/dL

Serum Trigliserid Düzeyi: Gliserol Fosfat Oksidaz metodu ile çalışıldı. (Architect c16000, Abbott Laboratories) Bu metoda göre;



Oluşan H_2O_2 4-Aminoantipirin ve 4-klorofenolle reaksiyona girince oluşan kırmızı renkli bileşiğin absorbansı ölçülür.

Kit içindeki reaktifler:

ATP

Mg^{+2}

4-aminoantipirin

4-Klorofenol

Peroksidaz(Horseradish)

Gliserol kinaz

Gliserol fosfat oksidaz

Lipoprotein lipaz

Beklenen Aralık: <150 mg/dL

Lineer Aralık: 0-1420mg/dL

Serum HDL-K Düzeyi: Akseleratör Selektif Deterjan metodu ile çalışıldı. (Architect c16000, Abbott Laboratories)

Bu metod; kolesterol oksidazın numunedeki HDL-K dışındaki esterifiye olmamış kolesterolle reaksiyona girip spesifik bir deterjan kullanılarak HDL-K kısmının ayrışması esasına dayanır.

Kit içindeki reaktifler:

Kolesterol Oksidaz

Peroksidaz (Horseradish)

N,N-bis-m-toluidin-disodyum

Akseleratör

Askorbik Oksidaz

Kolesterol Esteraz

4-aminoantipirin

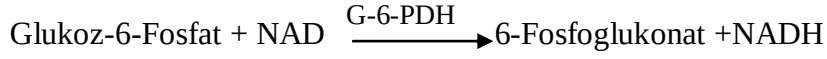
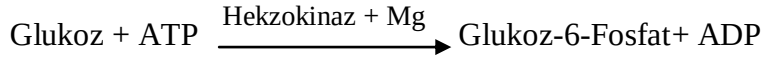
Deterjan

Beklenen Aralık: Kalp Hastalığı için majör risk faktörü; <40 mg/dL

Kalp Hastalığı için negatif risk faktörü; >60 mg/dL

Lineer Aralık: 0-180 mg/dL

Serum Glukoz Düzeyi: Hekzokinaz/G-6-PDH metodu ile çalışıldı. (Architect c16000, Abbott Laboratories) Bu metoda göre;



Oluşan NADH absorbansı 340nm de ölçülür ve glukoz konsantrasyonuyla orantılıdır.

Kit içindeki reaktifler:

NAD

G-6-PDH

Hekzokinaz

ATP.2Na

Beklenen Aralık: 70-105 mg/dL (Yetişkinlerde)

Lineer Aralık: 5-800 mg/dL

Ve sonuçlar; **mg/dL** cinsinden verildi.

3.2.3. Serum Angiopoietin-like Protein 3 Düzeyi Tayini

Bio-Vendor Human Angiopoietin-like Protein 3 ELISA (Katalog No: 191092200R, Biovendor Research and Diagnostic Products Czech Republic)

Çalışma Prensibi;

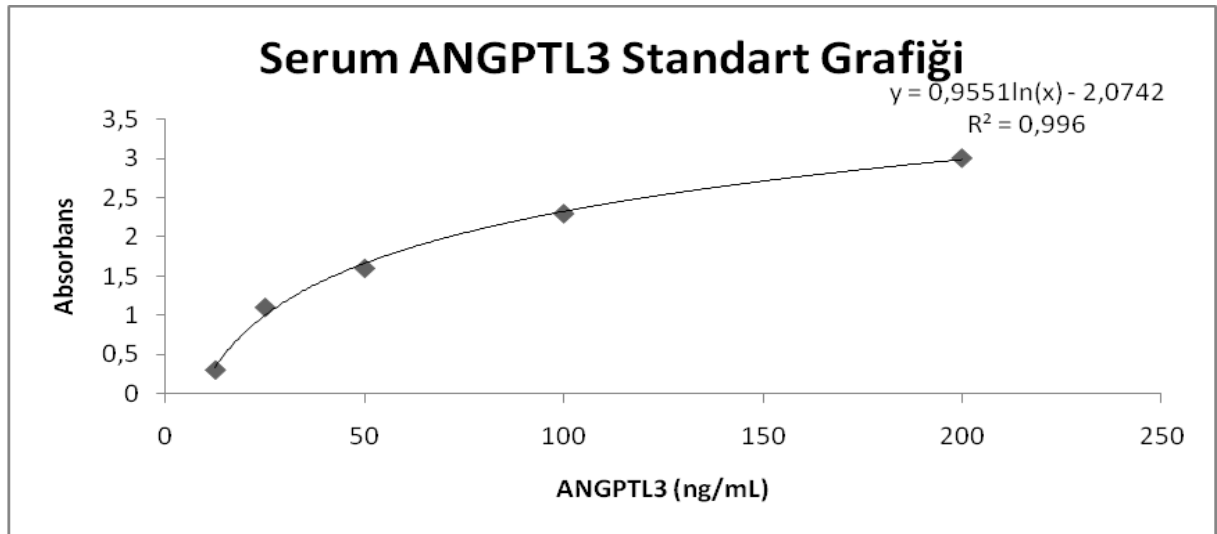
Sandviç enzim immünoassay prensibi ile kantitatif Angptl3 düzeyi tayini yapılmıştır. Poliklonal anti-human ANGPTL3 antikorla kaplı reaksiyon plağına kalibratör, kalite kontrol ve numunelerdeki ANGPTL3 bağlanır, biyotin-işaretli poliklonal anti-human ANGPTL3 antikor eklendikten sonra streptavidin-HRP konjugat eklenir. Eklenen TMB ile konjugat etkileşimi sonrasında durdurulan reaksiyonla oluşan ürünün absorbansı ölçülür. Absorbans ile ANGPTL3 konsantrasyonu orantılıdır.

Kit İçindeki Reaktifler ve Hazırlanışları:

- Poliklonal Antikorla Kaplı Reaksiyon Plağı: Kullanıma hazır
- Biyotin İşaretli Antikor konsantrasyonu (100X) 9900ul Biotin-Ab Dilüent ile hazırlanır.
- Biyotin-Ab Dilüent: Kullanıma hazır
- Streptavidin-HRP Konjugat: Kullanıma hazır
- Standartlar: 1 mL Distile Su ile hazırlanır.
- Kontrol: 0,4 mL Distile Su ile hazırlanır.
- Dilüsyon Tamponu: Kullanıma hazır.
- Yıkama Solüsyonu: (10X) 900 mL Distile Su ile hazırlanır.
- Substrat Solüsyonu: Kullanıma hazır.
- Stop Solüsyonu: Kullanıma hazır.

Tablo 2. Serum ANGPTL3 Tayini

	Standart	Numune	Kör
Standart	100 µL	-	-
Numune	-	100 µL	-
Dilüsyon Tamponu	-	-	100 µL
1 saat oda ısısında inkübasyon			
Reaksiyon plağı 3 kez 350µL yıkama solüsyonuyla yıkanır.			
Biyotin işaretli Ab	100 µL	100 µL	100 µL
1 saat oda ısısında inkübasyon			
Reaksiyon plağı 3 kez 350µL yıkama solüsyonuyla yıkanır.			
Streptavidin HRP	100 µL	100 µL	100 µL
30 dk oda ısısında inkübasyon yapılır.			
Reaksiyon plağı 3 kez 350µL yıkama solüsyonuyla yıkanır.			
Substrat Solüsyonu	100 µL	100 µL	100 µL
Karanlıkta 10 dk. İnkübasyon			
Stop solüsyonu	100 µL	100 µL	100 µL
450 nm de okunur. (Ref: 630 nm)			



Grafik 1. Serum ANGPTL3 Standart Grafiği

Sonuçların Hesaplanması:

Standart absorbanslarına göre bir standart grafiği çizilip, logaritmik standart grafiğine göre numune konsantrasyonları hesaplanmıştır. Sonuçlar **ng/mL** cinsinden verilmiştir.

Sensitivite (Minimum Ölçülebilir Konsantrasyon) :1,08 ng/mL

Lineer Aralık: 400 ng/mL

İntra-assay C.V. (%): 5,6

İnter-assay C.V. (%): 10,5

3.2.4 Serum Leptin Düzeyi Tayini

DIAsource Leptin-EASIA Kit (KAP 2281 DIAsource Immunoassays S.A-Nivelles-BELGIUM) ile çalışılmıştır.

Çalışma Prensibi:

Solid faz enzim immünoassay prensibi ile leptin düzeyi tayini yapılmıştır. Numune ve standartlarda bulunan leptin, mikropakta kaplanmış olan monoklonal antikorlarla (MAb1) reaksiyona girer ve ikinci bir HRP işaretli monoklonal antikorla(MAb2) bağlanır. Eklenen kromojenik TMB solüsyonuyla enzim etkileşimi sonucu oluşan rengin şiddeti ile leptin konsantrasyonu doğru orantılıdır.

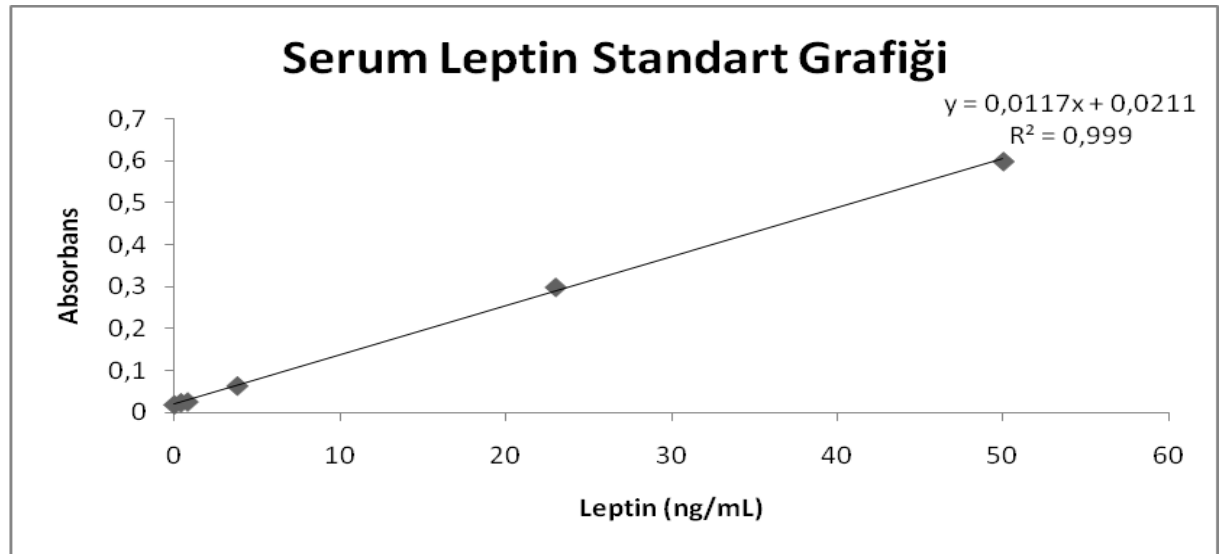
Kit İçindeki Reaktifler ve Hazırlanışları:

- Monoklonal antikorla kaplı reaksiyon plağı
- HRP işaretli anti-leptin antikor (TRIS-Maleat+BSA+thymol+Proclin 300): Kullanıma hazır.
- Standartlar: 0,5 mL Distile Su ile hazırlanır.
- Kontrol: 0,5 mL Distile Su ile hazırlanır.
- İnkübasyon Tamponu (TRIS-Maleat+BSA+thymol+Proclin 300) : Kullanıma hazır.
- Yıkama Solüsyonu (TRIS-HCL): 1900 mL Distile Su ile hazırlanır.

- Kromojenik TMB Solüsyonu: Kullanıma hazır.
- Stop Solüsyonu(2N HCl): Kullanıma hazır.

Tablo 3. Serum Leptin Tayini

	Standart	Kontrol	Numune
Standart	50 µL	-	-
Kontrol	-	50 µL	-
Numune	-	-	50 µL
Anti-Leptin HRP	100 µL	100 µL	100 µL
İnkübasyon Tamponu	50 µL	50 µL	50 µL
2 saat oda ısısında inkübe edilir.			
Reaksiyon plağı 4 kez 400µL yıkama solüsyonuyla yıkanır.			
TMB	100 µL	100 µL	100 µL
30 dk.oda ısısında karanlıkta inkübe edilir.			
Stop Solüsyonu	200µL	200µL	200µL
450 nm de (referans 630 nm) okunur.			



Grafik 2. Leptin Standart Grafiği

Sonuçların Hesaplanması:

Standart absorbanslarına göre bir standart grafiği çizilip, doğrusal standart grafiğine göre numune konsantrasyonları hesaplanmıştır. Sonuçlar **ng/mL** cinsinden verilmiştir.

Minimum Ölçülebilir Konsantrasyon: 0,04 ng/mL

Beklenen Aralıklar:

Tablo 4. Leptin Düzeyi Beklenen Aralıklar

Cinsiyet	BMI	Aralık
Kadın	14 - 18	0,5 - 0,7
	18 - 24	0,5 - 7,9
	25 - 29	4,1 - 14,5
	30 - 56	5,5 - 40,4
Erkek	14 - 18	-
	18 - 24	0,5 - 3,2
	25 - 29	0,5 - 14,6
	30 - 56	2,5 - 42,1

İntra- assay C.V. (%) : 10

İnter- assay C.V. (%): 10,2

3.2.5. Serum Visfatin Düzeyi Tayini:

Phoenix Pharmaceuticals Visfatin C-Terminal (Human) Enzyme Immunoassay (Katolog No: EK-003-80) kiti ile çalışılmıştır.

Çalışma Prensibi:

Yarışmalı Enzim Immünoassay prensibi ile visfatin düzeyi tayini yapılmıştır. Sekonder antikorla kaplı mikropalak anti-visfatin antikorla inkübe edilip hem biyotinli visfatin peptid hem de standart ve numunelerdeki peptid visfatin antikorla yarışmalı olarak reaksiyona girer. Bağlanmış olan biyotinli peptid ile SA-HRP etkileşimi sonucu oluşan rengin şiddeti visfatin konsantrasyonu ile ters orantılıdır.

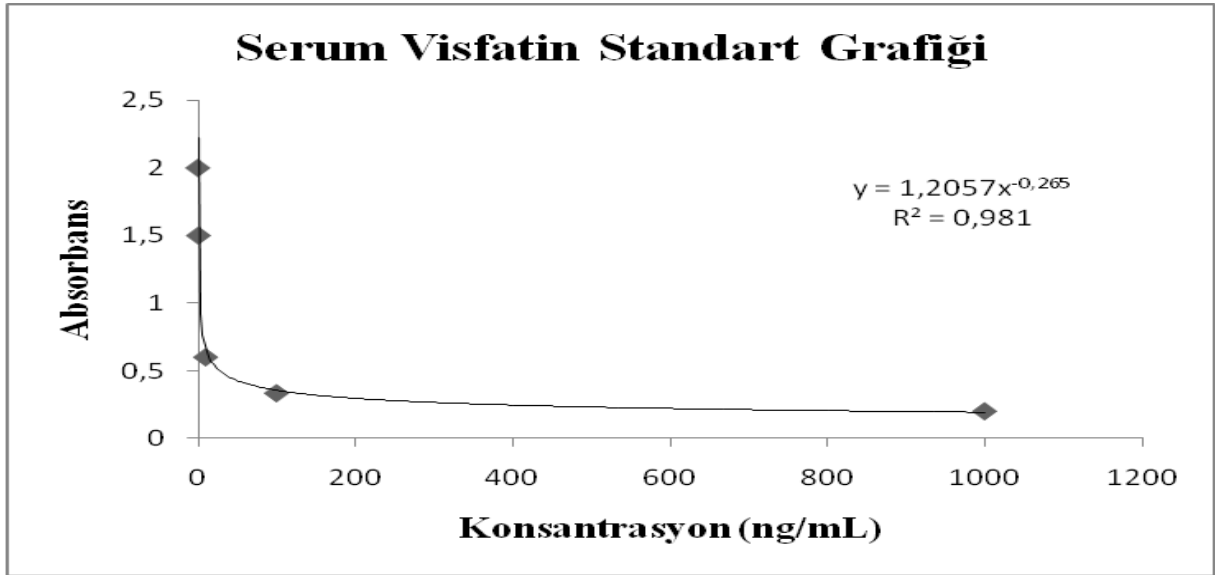
Kit İçindeki Reaktifler ve Hazırlanışları:

- Sekonder Antikorla kaplı reaksiyon plağı
- Çalışma Tamponu (20X) : 950 mL Distile Su ile sulandırılır.

- Primer Antikor Stok Solüsyonu: 100 µL çalışmatamponuyla sulandırılıp yine tamponla 1/50 dilüsyon yapılır.
- Biotinlenmiş peptid Stok Solüsyonu: 100 µL çalışma tamponuyla sulandırılıp yine tamponla 1/50 dilüsyon yapılır.
- Standart Visfatin Peptid: 1 mL Assay Bufferla sulandırılıp stok solüsyon elde edilir. 4 kez yapılan 1/10 seri dilüsyonlarla standartlar elde edilir.
- Pozitif Kontrol: 200 µL çalışma tamponuyla sulandırılır.
- Streptavidin-HRP: 12 µL + 12 mL çalışma tamponu
- TMB Substrat Solüsyonu (3,3',5,5'-tetrametilbenzidin): Kullanıma hazır.
- Stop Solüsyonu (2N HCl): Kullanıma hazır.

Tablo 5. Serum Visfatin Tayini

	Standart	Kontrol	Numune
Tüm kuyucuklar 300 µL çalışma tamponuyla 1 kez yıkanır.			
Standart	50 µL	-	-
Kontrol	-	50 µL	-
Numune	-	-	50 µL
Primer Antikor	25 µL	25 µL	25 µL
Biotinlenmiş peptid	25 µL	25 µL	25 µL
2 saat oda ısısında inkübasyon ve ardından reaksiyon plağı 4 kez 350µL çalışma tamponuyla yıkanır.			
SA-HRP	100 µL	100 µL	100 µL
1 saat oda ısısında inkübasyon ve ardından 4 kez 350 µL çalışma tamponuyla yıkanır			
TMB substrat	100 µL	100 µL	100 µL
1 saat oda ısısında inkübasyon			
Stop Solüsyonu	100 µL	100 µL	100 µL
450 nm de okunur.			



Grafik 3. Visfatin Standart Grafiği

Sonuçların Hesaplanması:

Standart absorbanslarına göre bir standart grafiği çizilip, ters orantılı standart grafiğine göre numune konsantrasyonları hesaplanmıştır. Sonuçlar **ng/mL** cinsinden verilmiştir.

Sensitivite (Minimum llebilir Konsantrasyon) : 2,42 ng/mL

llebilir Aralık: 0,1-1000 ng/mL

Lineer Aralık: 2,42-38,1 ng/mL

İntra- assay C.V. (%) : < %10

İnter- assay C.V. (%) : < %15

3.2.6. Serum İnsülin Düzeyi Tayini

DiaMetra Human Serum/Plazma Insulin (DKO076, Foligno-ITALY) kiti ile çalışılmıştır.

Çalışma Prensipleri:

İnsülinin 2 monoklonal antikorla simultane bağlanması esasına dayanır. Bunlardan biri reaksiyon plağında sabitlenirken, diğer ise HRP ile konjugasyon yapar. İnkübasyon ve

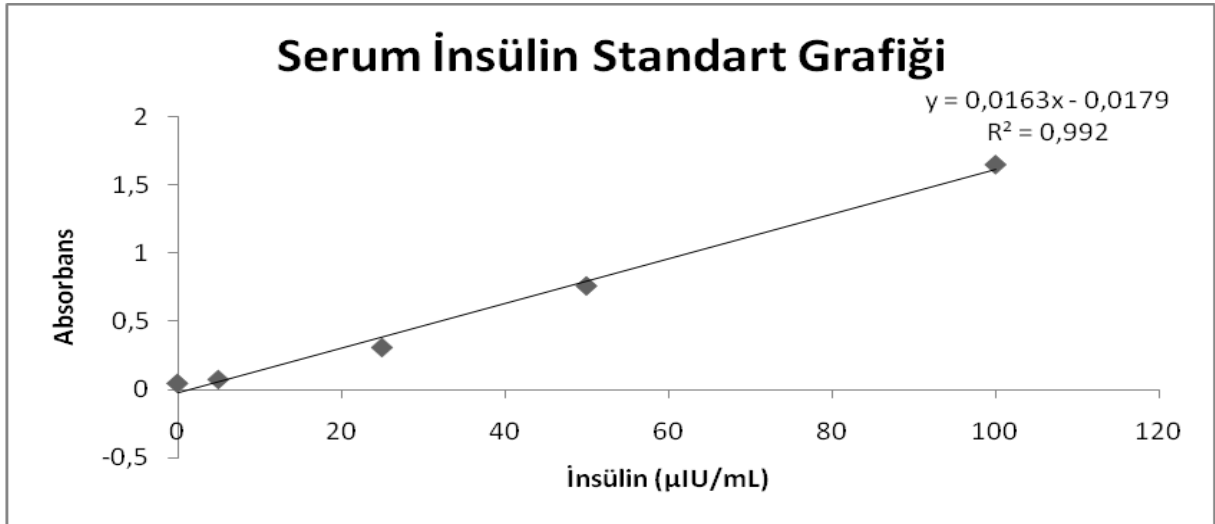
yıkamadan sonra TMB eklenerek renk oluşumu sağlanıp enzim reaksiyonu durdurulur. Renk şiddeti numunelerdeki insülin konsantrasyonuyla doğru orantılıdır.

Kit İçindeki Reaktifler ve Hazırlanışları:

- Anti-monoklonal İnsülin kaplı Mikroplak
- İnsülin Standartları: Kullanıma hazır.
- HRP Konjugat: Kullanıma hazır.
- TMB Substrat: Kullanıma hazır.
- Yıkama solüsyonu (NaCl 45g/L, Tween 20; 55g/L): 950 mL Distile Su ile hazırlanır.
- Stop Solüsyonu: Kullanıma hazır.

Tablo 6. Serum İnsülin Tayini

	Standart	Numune	Kör
Standart	50 µL	-	-
Numune	-	50µL	-
Konjugat	100µL	100µL	-
2 saat oda ısısında inkübe edilir.			
3 kez 300 µL yıkama solüsyonuyla yıkanır.			
TMB-Substrat	100µL	100µL	100µL
15 dk. Oda ısısında inkübe edilir.			
Stop solüsyonu	100µL	100µL	100µL
450 nm de köre karşı okunur			



Grafik 4. İnsülin Standart Grafiği

Sonuçların Hesaplanması:

Standart absorbanslarına göre bir standart grafiği çizilip, doğrusal standart grafiğine göre numune konsantrasyonları hesaplanmıştır. Sonuçlar **µIU/mL** cinsinden verilmiştir.

Minimum Ölçülebilir Konsantrasyon : 1,03 µIU/mL

Beklenen Aralık (Yetişkinlerde): <10 µIU/mL

İntra-assay C.V. (%): 2,3

İnter-assay C.V. (%): 12,4

3.2.7. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel hesaplamalar için SPSS 16 (Statistical Package for the Social Sciences) kullanıldı. Sürekli değişkenlere ait veriler her bir grup için Kruskal Wallis, Shapiro-Wilkes testleri ve histogram, P-Plotlar kullanılarak normal dağılıma uygunluk açısından değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler, 3 grup arasında tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) ile karşılaştırıldı. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler

ise 3 grup arasında Kruskal-Wallis varyans analizi ile karşılaştırıldı. $P<0,05$ değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

3 grup arasında fark saptanması durumunda, farkın kaynaklandığı grup/gruplar Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile saptandı, ($p<0,0167$) anlamlı olarak kabul edildi.

Ayrıca her bir grupta sürekli değişkenlerin korelasyonu ‘‘Spearman’’ korelasyon testi ile değerlendirildi. 3 grup arasında kategorik değişken olan cinsiyet, Pearson ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sonuçlar tüm tablo ve grafiklerde ortalama $\pm$ SD olarak verildi.

4. BULGULAR

Bulguların değerlendirilmesi yapılırken çalışma grupları 3 grup olarak sınıflandırılmıştır.

Grup I: Klinik ve subklinik Hipertiroidik Grup (TSH <0,5 mIU/L)

Grup II: Klinik ve subklinik Hipotiroidik Grup (TSH >4,5 mIU/L)

Grup III: Ötiroidik, Kontrol Grubu (0,5 mIU/L < TSH <4,5 mIU/L)

Hastaların Antropometrik ve Biyokimyasal Özellikleri Tablo- 6 da verilmiştir.

Tablo 7. Çalışma Gruplarının Demografik Verileri

	Grup 1 (n=27)	Grup 2 (n=27)	Grup 3 (n=31)	p
Cinsiyet	9 E + 18 K	4 E + 23 K	7 E + 24 K	0,273
Yaş (yıl)	43,1 ± 14,9	43,3 ± 12,8	40,3 ± 10,6	0,598
BKI (kg/m ²)	25,8 ± 4,2	27,2 ± 4,4	25,4 ± 5,1	0,305
TSH (µIU/mL)	0,194 ± 0,2	33,2 ± 29,2	1,94 ± 0,78	<0,0001**
sT3 (pg/mL)	6,64 ± 5,13	2,78 ± 0,8	3,35 ± 0,32	<0,0001**
sT4 (ng/dL)	2,01 ± 1,55	0,81 ± 0,3	1,10 ± 0,92	<0,0001**
T. Kolesterol (mg/dL)	176,1 ± 46,8	201,7 ± 53,6	177,6 ± 32,4	0,05*
Trigliserid (mg/dL)	129,7 ± 65,5	130,7 ± 54,3	110,5 ± 51,3	0,292
HDL-K (mg/dL)	45,6 ± 12	48,6 ± 8,2	49,2 ± 8,3	0,303
LDL-K (mg/dL)	104,6 ± 43,4	124,7 ± 49,2	103,4 ± 31,4	0,142
VLDL-K (mg/dL)	25,9 ± 13,1	26,2 ± 10,8	22,1 ± 10,3	0,285
AKŞ (mg/dL)	97,8 ± 14,9	94,8 ± 12,6	93,1 ± 7,9	0,329
İnsülin (µU/mL)	7,13 ± 3,2	6,7 ± 2,6	6,2 ± 2,6	0,276
HOMA-IR	1,77 ± 0,27	1,59 ± 0,25	1,42 ± 0,23	0,352
ANGPTL3 (ng/mL)	237,8 ± 80,7	297,1 ± 131,2	198,4 ± 64,7	0,004**
Leptin (ng/mL)	12,1 ± 10,56	15,1 ± 11,7	13,8 ± 13,2	0,641
Visfatin (ng/mL)	5,8 ± 3,78	8,96 ± 4,27	3,57 ± 2,24	<0,0001**

Buna göre;

Hipertiroidi grubu 27 hasta (9 erkek+18 kadın), Hipotiroidi grubu 27 hasta (4 erkek + 23 kadın), kontrol grubu ise 31 kişiden (7 erkek + 24 kadın) oluşuyordu ve gruplar arasında cinsiyet açısından fark yoktu (p>0,05).

Tüm gruplarda normal dağılıma uygunluk incelendiğinde Yaş, BKİ ve AKŞ parametrelerinin normal dağılıma uyduğu, diğer parametrelerin uymadığı görüldü. Gruplarda yaş ortalaması hipertiroidi grubunda $43,1 \pm 14,9$, hipotiroidi grubunda $43,3 \pm 12,8$, kontrol grubunda $40,3 \pm 10,6$ olup anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). BKİ, hipertiroidi grubunda $25,8 \pm 4,2$ kg/m^2 ,hipotiroidi grubunda $27,2 \pm 4,4$ kg/m^2 , kontrol grubunda $25,4 \pm 5,1$ kg/m^2 olup hipotiroidi grubunda diğer gruplara göre daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Her 3 grubun BKİ'si hafif şişman kategorisinde saptandı.

Açlık kan şekeri, hipertiroidi grubunda $97,8 \pm 14,9$ mg/dL hipotiroidi grubunda $94,8 \pm 12,6$ mg/dL kontrol grubunda $93,1 \pm 7,9$ mg/dL düzeyinde ölçüldü ve her 3 grupta istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiyordu. ($p>0,05$)

Normal dağılıma uymayan değişkenler, 3 grup arasında karşılaştırıldığında; TSH, sT3, sT4, ANGPTL3 ve Visfatin değerlerinde anlamlı fark saptandı.

Hipotiroidi grubunun serum TSH düzeyi ($33,2 \pm 29,2$ $\mu\text{IU/mL}$), hipertiroidi ($0,194 \pm 0,2$ $\mu\text{IU/mL}$) ve kontrol grubuna ($1,94 \pm 0,78$ $\mu\text{IU/mL}$) göre anlamlı şekilde yüksekti. ($p<0,0001$)

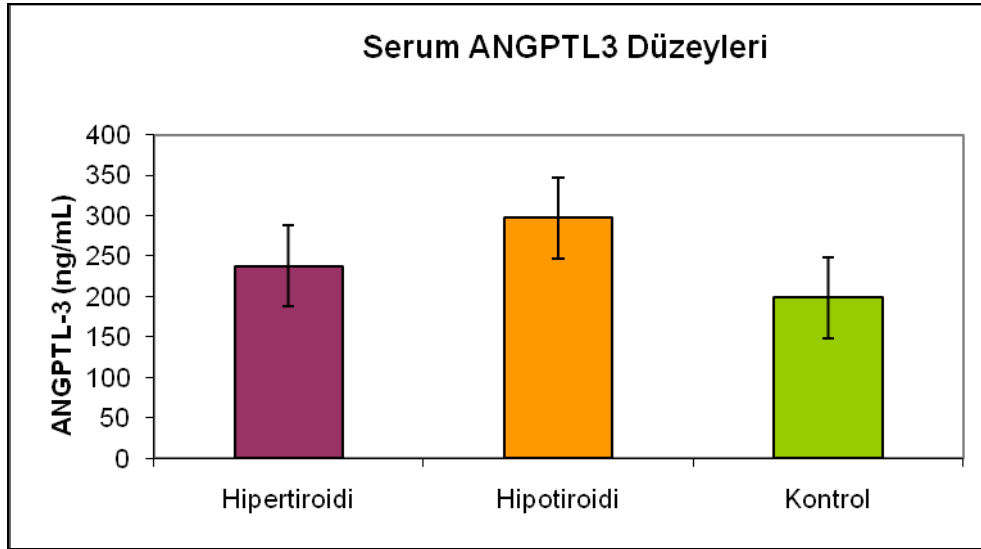
Serum sT3 ve sT4 düzeyleri ise hipotiroidi grubunda (sT3: $2,78 \pm 0,8$ pg/mL sT4: $0,81 \pm 0,3$ ng/dL) hipertiroidi (sT3: $6,64 \pm 5,13$ pg/mL sT4: $2,01 \pm 1,55$ ng/dL) ve kontrol gruplarına (sT3: $3,35 \pm 0,32$ pg/mL sT4: $1,10 \pm 0,92$ ng/dL) göre anlamlı şekilde düşüktü ($p<0,0001$).

Serum ANGPTL3 düzeyleri hipotiroidi grubunda ($297,1 \pm 131,2$ ng/mL) hipertiroidi ($237,8 \pm 80,7$ ng/mL) ve kontrol ($198,4 \pm 64,7$ ng/mL) gruplarına göre yüksek düzeydeydi.

Serum visfatin düzeyi hipotiroidi grubunda ($8,96 \pm 4,27$ ng/mL) hipertiroidi ($5,8 \pm 3,78$ ng/mL) ve kontrol gruplarına ($3,57 \pm 2,24$ ng/mL) göre anlamlı şekilde yüksek seviyedeydi. ($p < 0,0001$)

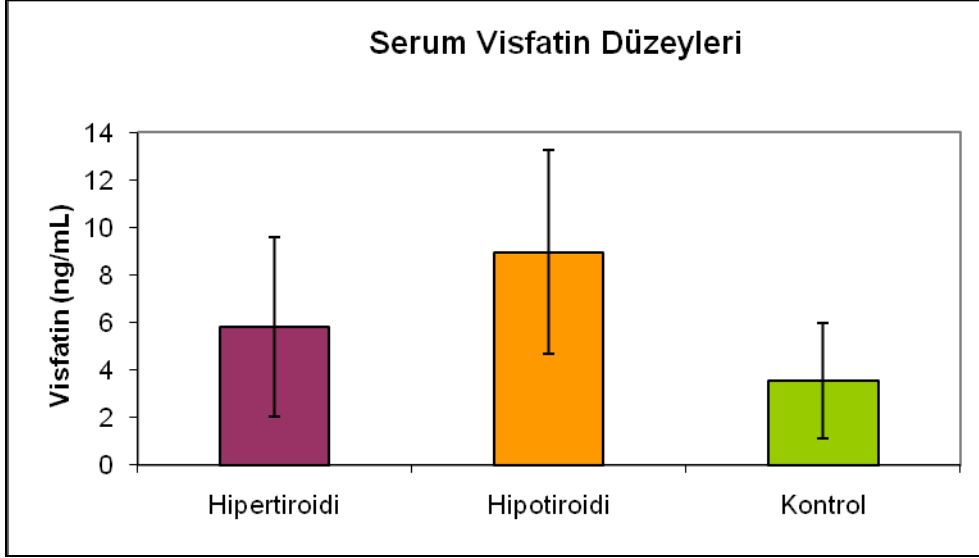
ANGPTL3 ve Visfatin değişkenlerinde farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için bakıldığında;

ANGPTL3; Grup 1 ve 2 arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,0167$). Grup 1 ve 3 arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,0167$), Grup 2 ve 3 arasında ise anlamlı fark saptandı ($p = 0,002$),



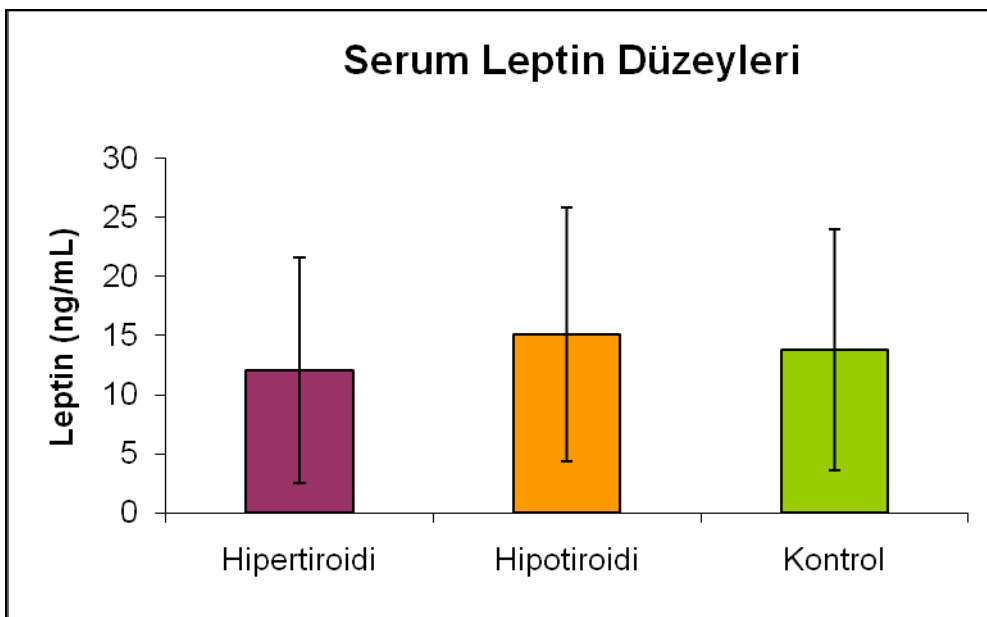
Grafik 5. Gruplar arası ANGPTL3 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Visfatin; Grup 1 ve 2 arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,005$), Grup 1 ve 3 arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,0167$), Grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$), Buna göre; Grup 2, Grup 1 ve 3'ten farklı bulunmuştur.



Grafik 6. Gruplar Arası Visfatin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Serum Leptin düzeyi hipotiroidi grubunda ($15,1 \pm 11,7$ ng/mL), hipertiroidi ($12,1 \pm 10,56$ ng/mL) ve kontrol ($13,8 \pm 13,2$ ng/mL) gruplarına göre daha yüksek düzeyde saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi. ($p=0,641$)



Grafik 7. Gruplar Arası Leptin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Lipid profili açısından bakıldığında; Serum Total Kolesterol, LDL-K, VLDL-K, Trigliserid düzeyleri hipotiroidi grubunda hipertiroidi ve kontrol gruplarına göre yüksek düzeyde saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilemedi. ($p>0,05$)

Açlık insülini düzeyi açısından her 3 grupta anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$)

İnsülin direncinin göstergesi olan HOMA-IR hipertiroidili hasta grubunda ($1,77 \pm 0,27$) hipotiroidi ($1,59 \pm 0,25$) ve kontrol gruplarına ($1,42 \pm 0,23$) göre yüksek düzeyde bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$) Hipotiroidili hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek düzeyde tespit edildi.

Tüm gruplarda parametreler arasında ilişki olup olmadığını saptamak amacıyla korelasyon analizi yapıldığında;

Tabloda görüldüğü gibi, ANGPTL3; TSH düzeyi ile düşük düzeyde, leptin ile orta düzeyde anlamlı korelasyon gösterdi. Diğer parametrelerle korelasyon saptanmadı.

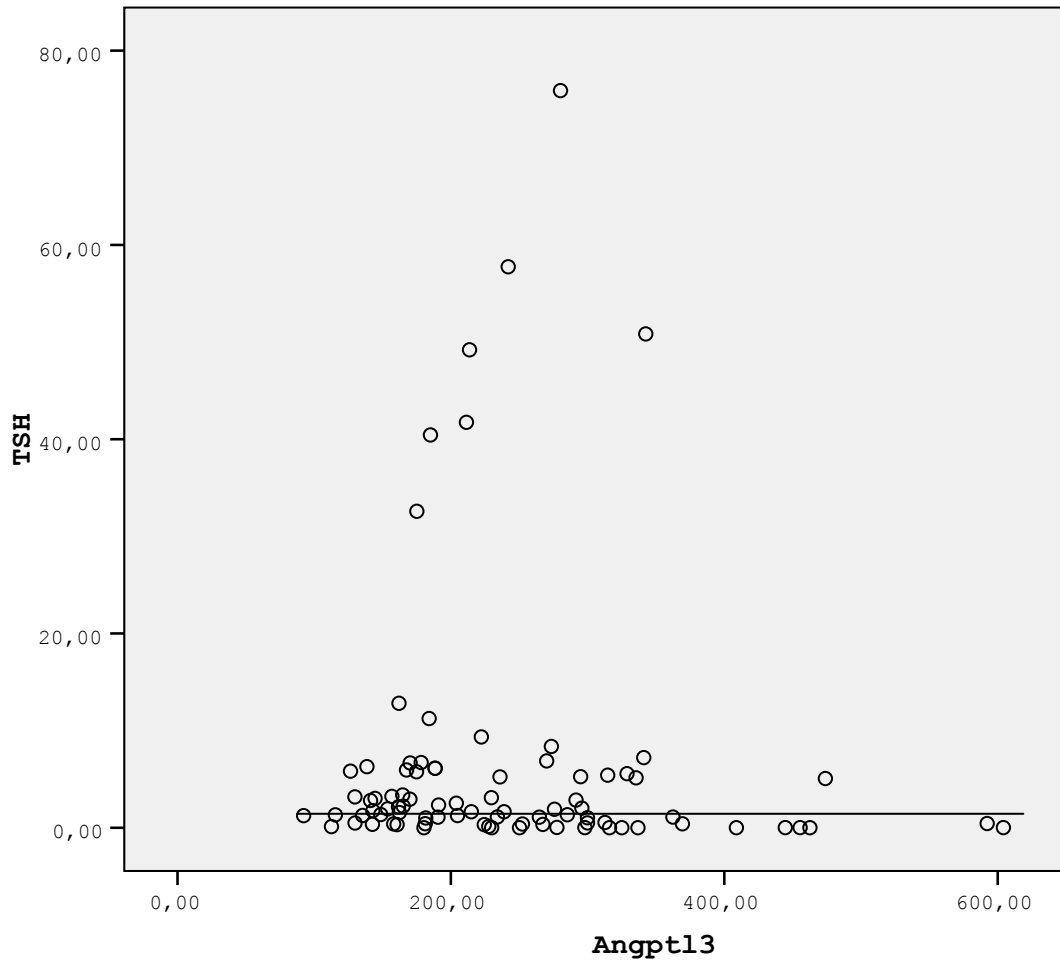
Leptin; İnsülin ve ANGPTL3 ile orta düzeyde, BKI ile güçlü düzeyde korelasyon gösterdi. Diğer parametrelerle korelasyon saptanmadı

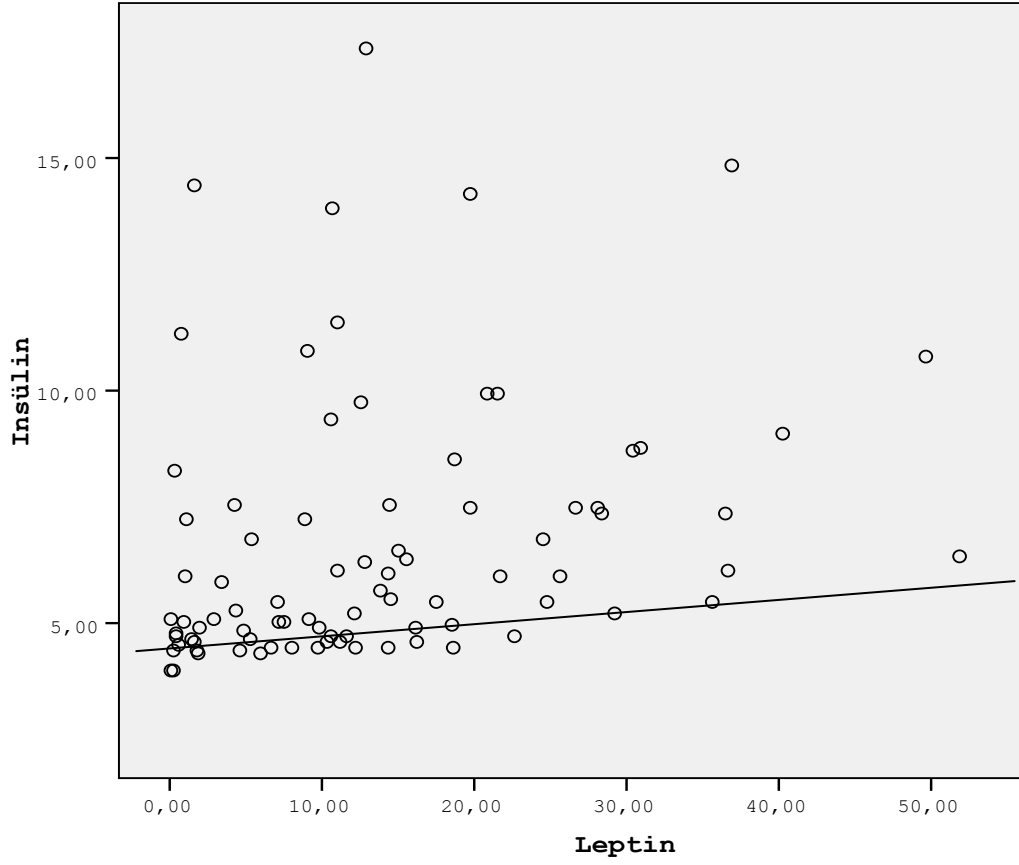
Visfatin; TSH ile orta düzeyde, pozitif yönde, sT3 ve sT4 ile orta düzeyde, negatif yönde, Total Kolesterol ve LDL ile pozitif yönde, zayıf korelasyon gösterdi. Diğer parametrelerle korelasyon saptanmadı.

Tablo 8. Spearman Korelasyon Tablosu

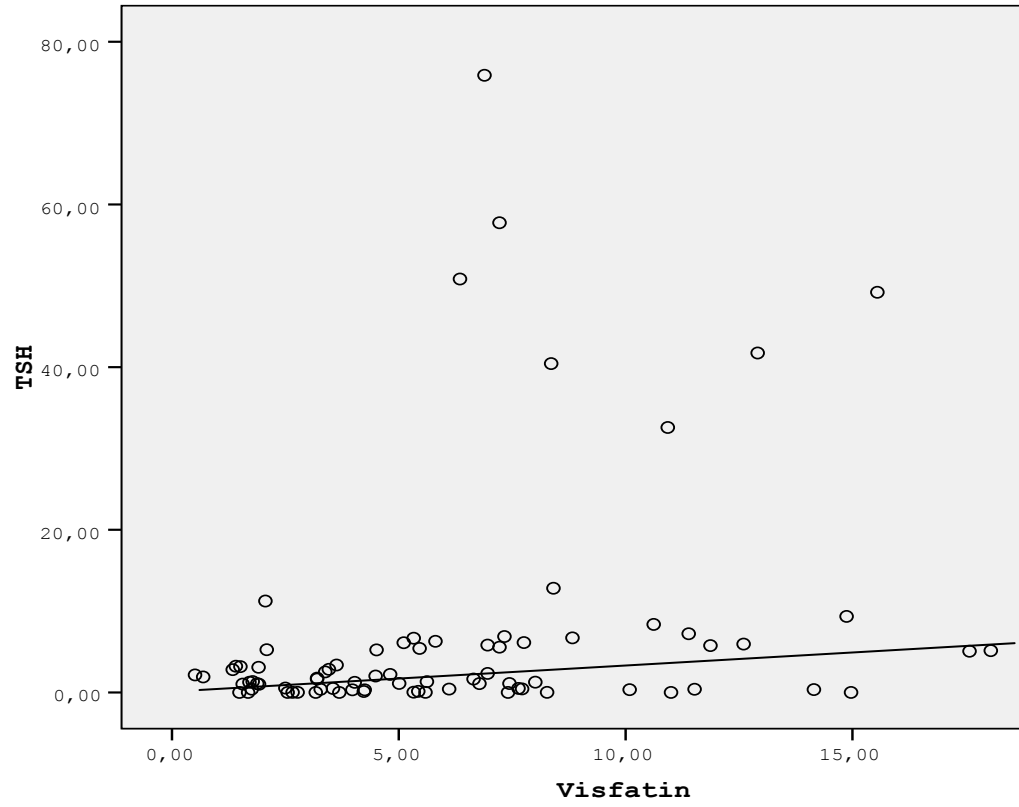
Parametreler	ANGPTL3(ng/mL)	Leptin (ng/mL)	Visfatin (ng/mL)
ANGPTL3	1	0,250*	0,007
Leptin	0,250*	1	-0,149
Visfatin	0,007	-0,149	1
TSH (µIU/mL)	0,223*	0,097	0,304**
sT3 (pg/mL)	0,138	0,021	-0,374**
sT4 (ng/dL)	0,178	0,032	-0,42**
T. Kolesterol (mg/dL)	-0,049	0,177	0,248*
Trigliserid (mg/dL)	0,076	0,193	0,014
HDL-K (mg/dL)	-0,125	-0,025	0,139
LDL-K (mg/dL)	-0,008	0,167	0,235*
VLDL-K (mg/dL)	0,076	0,196	0,009
AKŞ (mg/dL)	-0,052	0,122	0,099
İnsülin (µU/mL)	0,131	0,434**	-0,12
HOMA-IR	0,169	0,129	-0,118
Yaş (yıl)	0,267*	0,067	0,131
BKI (kg/m ²)	0,198	0,584**	-0,116

*p<0,05 **p<0,01

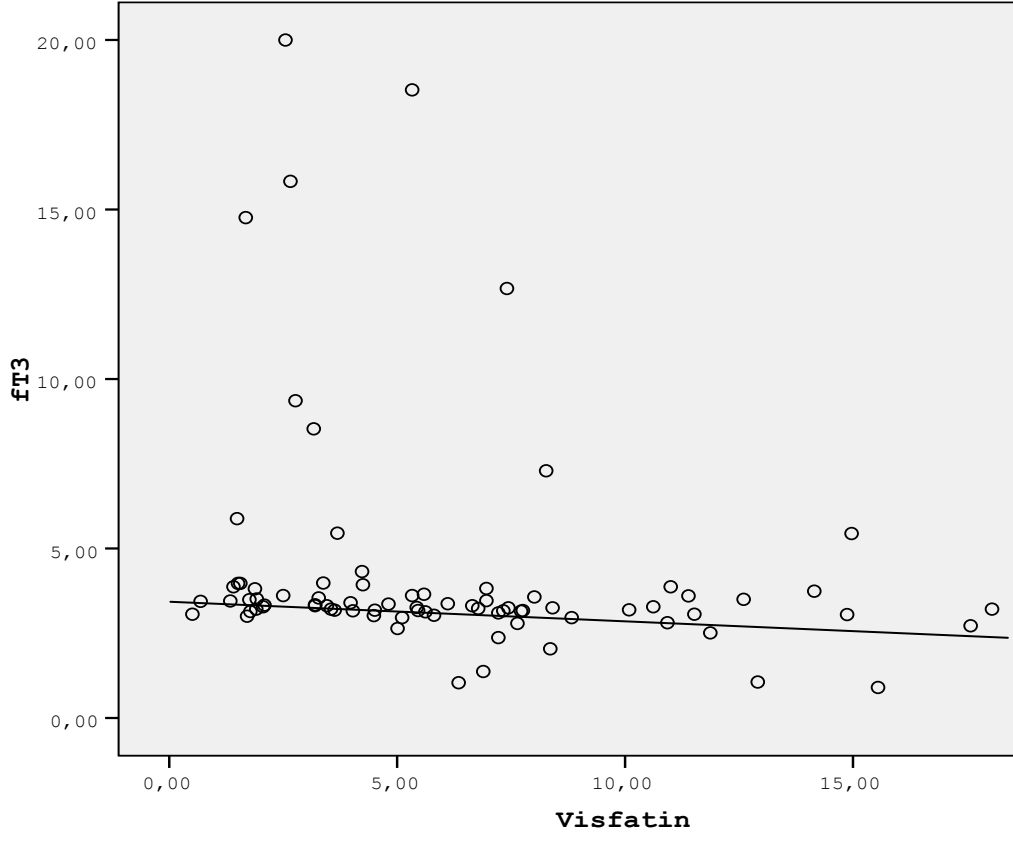
**Grafik 8. ANGPTL3 ile Leptin Korelasyonu**



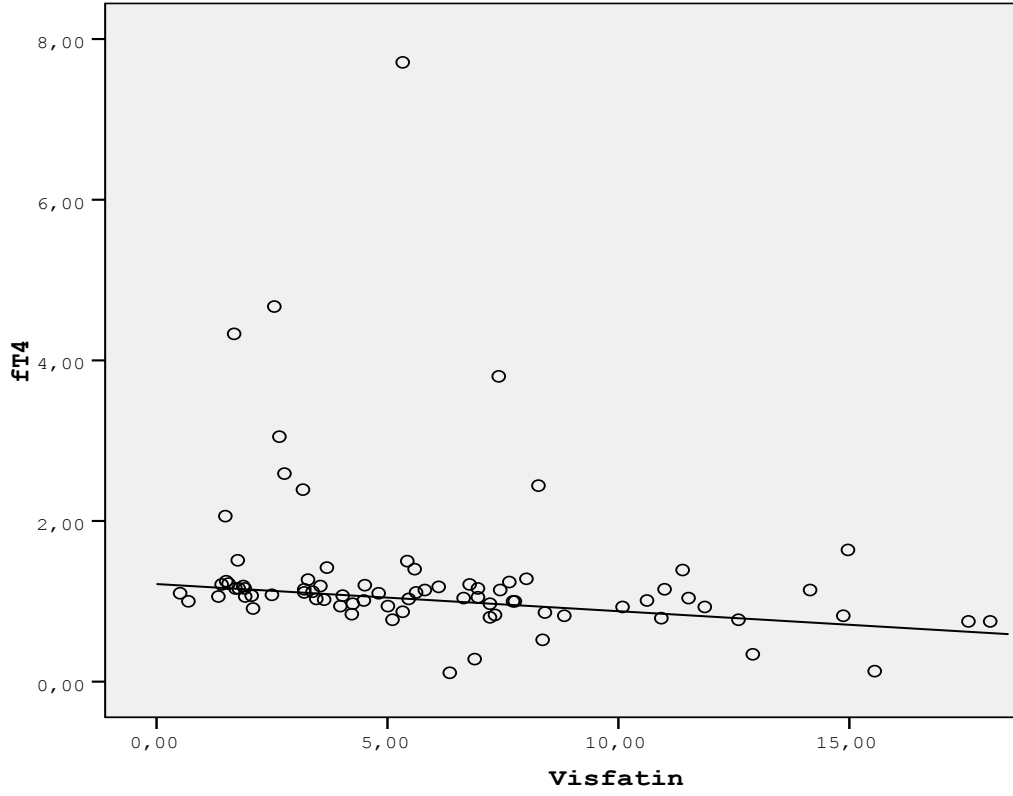
Grafik 9. Leptin ile İnsülin Korelasyonu



Grafik 10. Visfatin ile TSH Korelasyonu



Grafik 11. Visfatin ile sT3 Korelasyonu



Grafik 12. Visfatin ile sT4 Korelasyonu

5. TARTIŞMA

Tiroid işlev bozukluklarıyla lipid metabolizmasında meydana gelen değişiklikler yıllar önce tanımlanmıştır (3). Tiroid hormonları, lipoprotein taşınmasında anahtar rol oynayan enzimlerin aktivitelerinde düzenleyici etkiye sahiptir. Bilindiği gibi hipotiroidizmde artmış LDL ve trigliseridden zengin lipoprotein düzeyleri, hipertiroidizmde ise düşük plazma lipid düzeyleri görülür (93). Yapılan çalışmalara göre tiroid hormon uygulanmasıyla serum LDL ve trigliserid düzeylerinde etkin bir şekilde düşme meydana gelmiş ve bu düşüşe LPL aktivitesinde artış eşlik etmiştir (93, 94, 95). Bizim çalışmamızda grupların oluşturulmasında tiroid hormon düzeyleri esas alınmıştır. Ancak lipid profilleri açısından hipotiroidi grubunda daha yüksek düzeyde olmakla birlikte hasta gruplarımız arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

ANGPTL3; esas olarak karaciğerden salınan yeni tanımlanmış bir sitokindir ve özellikle lipid metabolizmasındaki rolü üzerinde durulmuştur. Koishi ve arkadaşları ratlarda ANGPTL3'ün trigliserid ve NEFA düzeyleri artırdığını, HDL-K düzeyini lipoprotein lipazı inhibe ederek düşürdüğünü bulmuşlardır (72). Ando ve arkadaşları ise ANGPTL3 gen defekti yapılarak ApoE defisitli farelerde yaptıkları çalışmada VLDL-TG klirensinin açıkça arttığını saptamışlardır (74). Ancak 2010 yılında metabolik sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada serum trigliserid ve HOMA-IR ile serum ANGPTL3 arasında ilişki bulunamamıştır (139). Bu sonuç Hatsuda ve arkadaşlarının sağlıklı kişilerde yaptığı çalışma (140) ile benzerlik gösterirken diğer hayvan çalışmaları ile çelişki göstermiştir. Bunun sebebi ise farklı türlerde ANGPTL3'ün, LPL üzerinde farklı aktivite göstermiş olabileceği şeklinde açıklanmıştır. ANGPTL3 defisitli farelere ANGPTL3 verildiğinde serum trigliseridi önce yükselmiş fakat çok geçmeden düşmüştür (72).

Bizim çalışmamızda da yapılmış insan çalışmalarına paralel olarak serum ANGPTL3 düzeyi ile serum trigliserid, LDL-K, VLDL-K, LDL-K düzeyleri arasında herhangi bir ilişki

saptanamamıştır. Bunun nedenleri; insanlarda serum trigliserid düzeyinin gıda alımı, hormonlar ve duygu durumu gibi birçok faktörden etkilenmesi, bunun yanısıra ANGPTL3'ün LPL inhibisyonunun kısa süreli olması nedeniyle aralarındaki ilişkinin gösterilmesinin çok zor olması şeklinde açıklanabilir.

Günümüzde ANGPTL3'ün metabolizmada biyolojik çalışma mekanizması halen net değildir. Lipid metabolizması düzenlenmesi çok karmaşık bir durumdur, birçok faktör birbiriyle ilişkili olup yağ dokusu birçok adiposit faktörü salgılayabilir. Dolayısıyla sitokinlerin salgılanma ve fonksiyonlarının düzenlenme mekanizması oldukça karmaşıktır.

Shimamura ve arkadaşlarının diabet oluşturulmuş farelerde yaptıkları bir çalışmada insülin fonksiyonundaki bozukluk LPL inhibisyonu ve lipolize neden olarak ANGPTL3 düzeyinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Hem hepatik hem de plazma ANGPTL3 düzeylerinin leptine dirençli ve leptin-defisitli fare gruplarında arttığı saptanmıştır. Aksine, farelere leptin verilmesiyle ve insülin tedavisiyle, ANGPTL3 mRNA ekspresyonu ve serum ANGPTL3 düzeyinde düşüş görülmüştür (77). Bu durum obezite nedeniyle görülen hipertrigliseridemi ve serbest yağ asiti artışına bağlanmış olup ANGPTL3'ün bozulmuş fazla üretiminin plazma lipid düzeyi anormalliklerinin patogenezinde yer aldığı düşünülmüştür (141).

Bizim çalışmamızda, serum ANGPTL3 düzeyinin HOMA-IR ve açlık insülini ile herhangi bir korelasyonu gösterilemezken, Leptin düzeyi ile arasında orta düzeyde, pozitif korelasyon saptanmıştır. Sonuçlarımız, Shimamura ve arkadaşlarının farelerde leptin ve ANGPTL3 arasındaki ters ilişkiyi gösteren çalışmasıyla çelişkili olduğu izlense de bu sonucun fareler ve insanlar arasında lipid metabolizması mekanizması açısından izlenen farklara bağlı olabileceği düşüncesindeyiz. Bu konuda insanlar üzerinde yapılmış bir çalışma olmaması bulgularımızı karşılaştırma imkanı bulamamamıza neden olmuştur.

Ayrıca yine Shimamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak, çalışma gruplarımızda diabet, insülin rezistansı ve lipid düzeyi anormalliklerinin izlenmemesi ve Leptin düzeyleri açısından hasta gruplarımız arasında istatistiksel bir fark bulunamaması, tiroid fonksiyon bozukluğu olan deney gruplarımızda ANGPTL3 düzeylerinin leptinle olan korelasyonunu etkileyecek düzeyde bir lipid metabolizması bozukluğu olmadığını düşündürmektedir.

T3'ün kolesterol metabolizmasındaki rolü iyi bilinmektedir fakat serum trigliserid düzeyiyle ilişkisi halen tartışmalıdır (3). Yapılan bir hayvan çalışmasında TR-selektif agonistlerin VLDL-TG düzeyinde ciddi bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (90). Bu çalışmaya göre TR aktivasyonu hepatik yağ asiti ve trigliserid sentezini inhibe etmiştir.

Fugier ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ANGPTL3'ün, T3 için yeni bir hedef gen olduğu ve T3'ün farelerde ve ratlarda ANGPTL3 gen ekspresyonunu negatif yönde regüle ettiğini saptamışlardır (14). T3 ve sentetik analoglarının, ANGPTL3 ekspresyonunu inhibe edip plazma LPL aktivitesini artırarak plazma trigliseridini düşürdüğü bildirilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmada serum ANGPTL3 ile serum T₃ ve T₄ düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır ancak serum TSH düzeyi ile zayıf ve pozitif yönde bir korelasyon izlenmiştir. Günümüze kadar bu şekilde tiroid fonksiyon bozukluğu bulunan hasta grubunda serum ANGPTL3 düzeyi ile tiroid hormonları arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir insan çalışması yoktur. Bu ilişki; özellikle hipotiroidi hastalarında artan TSH düzeyiyle beraber görülen lipid metabolizması değişiklikleri sebebiyle meydana gelmiş olabilir. Bu durumda trigliseridi hedef alan ANGPTL3 de yüksek düzeyde saptanabilir. Ancak TSH'nin direkt olarak ANGPTL3 salınımına etkisi olup olmadığının daha geniş çalışmalarla aydınlatılmaya ihtiyacı vardır. Ayrıca ANGPTL3'ün lipoprotein metabolizmasındaki etkisinin farkına varılması plazma ANGPTL3 düzeyi ölçümünün daha yaygın hale gelmesine yol açacaktır.

Tiroid disfonksiyonunda adipoz doku metabolizmasında değişiklikle beraber iştah ve yeme davranışında değişiklikler mevcuttur (4). Günüümüzde anormal tiroid fonksiyonlarının adipoz dokuda üretilen hormonların salınımında bozuklukla ilişkili olduğu düşünölmektedir (6).

Diğer taraftan, tiroid disfonksiyonunda yapılan birçok çalışmada adipositlerden salınan leptin hormonu düzeyinde farklı sonuçlar elde edilmiştir. TSH'nın leptin salınımına direkt etkisinin araştırıldığı Mantzoros ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TSH ve leptinin sistematik olarak uyumlu bir salınım gösterdiği saptanmıştır (114). Menendez ve arkadaşları, in vitro ortamda TSH'nın adipoz dokudan leptin sekresyonunu stimöle ettiğini göstermişlerdir. Böylece adipoz doku ve tiroid aksı ilişkisinde yeni bir mekanizma öne sürmüşlerdir (142).

Oge ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise yüksek TSH düzeyi bulunan hipotiroidi hastalarında serum leptin düzeyleri de kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, aynı hastalarda tedaviyle düşürölen TSH düzeyleri sonrası leptin de daha düşük düzeyde tespit edilmiştir. Hipoleptinemi saptanan hipertiroidi hastalarında ise tedavi sonrası serum leptin düzeylerinin arttığı bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir. Bu çalışmaya göre hipotiroidizmin dolaşımdaki leptin düzeylerini reversibl olarak artırdığı, hipertiroidizmin ise düşürdüğü saptanmış, leptin ile TSH arasında güçlü korelasyon bulunduğu ancak sT3 ve sT4 ile korelasyon olmadığı saptanmıştır. Sonuç olarak TSH düzeyindeki değişimin leptin düzeyini sT3 ve sT4'ten bağımsız olarak etkilediği sonucuna varmışlardır (120).

Fain ve arkadaşları hipotiroid ratların adipositlerinde artmış leptin mRNA ekspresyonu elde edip bu ekspresyonun T3 tedavisine yanıt olarak azaldığını tespit etmişlerdir (143). Başka bir çalışmada ise insan yağ dokusunda TSH'nın, TSH reseptörleri vasıtasıyla

adipositlere direkt etki ederek leptin salınımını sağladığı gösterilmiştir (12). Bu bilgiler ışığında tiroid hormon durumundaki değişimlerin dolaşımdaki leptin düzeyinde kompensatuar değişikliklere yol açtığı söylenebilir.

Yaptığımız çalışmada bu çalışmalarla uyumlu olarak serum leptin düzeyi hipotiroidisi bulunan grupta kontrol grubuna göre yüksek düzeyde, hipertiroidisi bulunan grupta kontrol grubuna göre düşük düzeyde saptanmıştır, ancak gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p>0,05$). Ayrıca serum leptini ile serum TSH, sT3, sT4 düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

Leptin yağ hücre sayısı ve yağ hücre büyüklüğü oranında organizmada üretilir. Yağ hücre sayısı, hücre büyüklüğü arttıkça leptin düzeyleri de artar. BKİ>30 olan obezlerde normal bireylere göre 3 kat daha fazla oranda bulunur. Serum leptin seviyesinin vücut ağırlığının artışına bağlı olarak logaritmik bir artış gösterdiği bulunmuştur (144).

Çalışmamızda, yapılan çalışmaları destekleyecek yönde serum leptin düzeyi ve BKİ arasında güçlü ve pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır.

Pek çok çalışmada şişman kişilerde leptin düzeyi ile serum açlık insülini ve insülin direnci arasında pozitif bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (145,146) Bizim çalışmamızda serum leptini, açlık insülini ile orta kuvvette pozitif korelasyon göstermiş ancak HOMA-IR ile bir korelasyon izlenmemiştir. Bunun nedeninin çalışma gruplarımızın HOMA-IR açısından farklı olmamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

2004 yılında Fukuhara ve arkadaşları tarafından tanımlanmış yeni bir adipositokin olan visfatin, daha önce lenfositlerde eksprese edilen pre-B cell coloni enhancing faktör olarak adlandırılmıştır (123). İnsan ve farelerin visseral yağ dokusunda fazlaca bulunmuş olup serum seviyelerinin kilo ile orantılı olarak arttığı tespit edilmiştir. Birçok çalışmada plazma

visfatin düzeylerinin; BKİ, diabetes mellitus ve metabolik sendromla bağlantılı olduğu bulunmuştur (147, 148).

Özkaya M. ve arkadaşlarının 56 hashimoto tiroiditli, hipotiroidi grubu, 56 Graves hastalığı bulunan hipertiroidi grubu ve 56 sağlıklı, ötiroid kontrol grubu üzerinde yaptığı çalışmada hipertiroidi hastalarında plazma visfatin düzeyi, hipotiroidi hastaları ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük saptanmış, antitiroid tedavi sonrasında anlamlı derecede yükselme izlenmiştir. Hipotiroidi grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış olup tedaviyi takiben önemli derecede düşme gözlenmiştir. Visfatin düzeyleri ile sT3 ve sT4 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanırken, TSH düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (6). Ancak BKİ ve kilo ile herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir. Buna göre tiroid hormonlarının serum visfatin düzeylerini yaş, vücut yapısı ve glukozdan bağımsız olarak düşürdüğü sonucuna varmışlardır (6).

A.Caixas ve arkadaşları, hipertiroidi ve hipotiroidi durumlarında, tiroid fonksiyonlarının normalizasyonunu takiben visfatin konsantrasyonlarının insülin direnci, antropometrik ve inflamatuvar parametrelerden bağımsız olarak artışı ile ilgili olarak yaptıkları bir çalışmada; hipertiroidi hastalarında visfatin düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Tiroid fonksiyonları normale getirildiğinde visfatin düzeyleri yükselmiştir. Hipotiroidi hastalarında visfatin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek düzeyde saptanmış, tedavi sonrası yükseklik artmıştır. Ayrıca tüm gruplarda visfatin ile biyokimyasal, antropometrik ve inflamatuvar parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır. Sonuç olarak bu çalışma; hipotiroidi ve hipertiroidili hastalarda tiroid fonksiyonu normalizasyonu öncesi ve sonrasında visfatin düzeylerinin; insülin rezistansı, antropometrik ve inflamatuvar parametrelerden bağımsız olarak arttığını göstermiştir (149).

Chu ve arkadaşlarının Taiwanda, hipertiroidi hastalarında yaptıkları bir çalışmada serum visfatin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş olup diğer

Çalışmalardan farklı olarak antitiroid tedaviyle düzeyi düşmüştür. Bu sonuçtaki farklılığın etnik ve metodolojik faktörlerden kaynaklanıyor olabileceğ belirtilmiştr.

Bizim alışmamızda bu çalışmalara paralel olarak serum visfatini; hipotiroidi grubunda hipertiroidi ve kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde yüksek düzeyde saptanmıştır. Hipertiroidi ve hipotiroidi grupları arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,005$). Hipertiroidi grubunda kontrol grubuna göre yüksek düzeyde bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,0167$).

Ayrıca yaptığımız çalışmada serum visfatini; TSH ile orta düzeyde ve pozitif yönde, sT3 ve sT4 ile orta düzeyde ve negatif yönde, Total Kolesterol ve LDL ile pozitif yönde ve zayıf korelasyon göstermiştir. Diğr parametrelerle korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuçlar da Ozkaya M. ve arkadaşlarının yayınlarını desteklemektedir. Günümüzde insan vücudundaki patofizyolojik rolü hala tam aydınlatılamamış olan visfatini T3 hormonunun ters yönde regüle ettiğ çalışmalarla bildirilmiş olsa da neden-sonuç ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak tiroid fonksiyon bozukluğunun visfatin klirensini etkileyebileceğ, visseral dokudan visfatin salınımını başlatabileceğini düşünmekteyiz. Tiroid hormonlarıyla visfatin düzeyinde görülen düşüş, tiroid hormonlarının tüm vücut metabolizmasını etkilemesinin ek bir sonucu olabilir.

Visfatinin insülin direnciyle olan ilişkisinin mekanizması da net değildir. Genel olarak hipertiroidi durumunda insüline direnç geliştği bilinmektedir. Yapılan birçok çalışmada hipertiroidi hastalarında HOMA-IR düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (6,150) ama visfatinin HOMA-IR ile korelasyonu bulunamamıştır (129,151). Bizim alışmamızda da serum visfatin seviyeleri ile HOMA-IR arasında korelasyon bulunamamıştır. Bu konudaki sonuçlar bize inslinomimetik etkileri bulunduğ bilinen visfatinin bu etkilerini, insülinden bağımsız olarak gösteriyor olabileceğini düşündürmektedir.

Visfatin düzeyi ile lipidler arasındaki ilişkiye yönelik çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir. Zahorska-Markiewicz ve ark.ları obez kadınlarda serum visfatin düzeyleri ile lipidler arasında ilişki olmadığını rapor etmişlerdir (148).

Kowalska ve arkadaşları hem obez hastalarda hem de sağlıklı bireylerde plazma visfatin düzeyi ile serbest yağ asitleri düzeyi arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir (152).

Jian ve arkadaşlarının 2006 yılında Çin’de yaptığı (153) ve Bailey ve arkadaşlarının yine 2006 yılında Fransız- Kanada ortak popülasyonlarında yaptıkları ve tedavi sonucu lipid profilinin düzelmesiyle visfatin düzeylerinde azalma olduğuna dair sonuçlar vardır (154).

Yaptığımız çalışmada serum visfatin düzeyi, serum total kolesterol ve LDL düzeyleri ile düşük düzeyde, pozitif korelasyon göstermiştir. Yani lipid düzeyleri artmış olan hipotiroidi grubunda serum visfatin düzeyinin de yükseldiği tespit edilmiştir.

Bu çalışmalardaki sonuçlar ve bizim sonuçlarımız, visfatinin insan vücudunda lipid dengesinin sağlanması ve korunmasında önemli bir yeri olabileceğine işaret etmektedir. Ancak bu rolün mekanizması halen açıklığa kavuşmamıştır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak tiroid fonksiyonlarıyla serum ANGPTL3, leptin ve visfatin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere yola çıktığımız bu çalışmada serum ANGPTL3 düzeyi ile TSH düzeyi arasında pozitif korelasyon, serum visfatin düzeyi ile TSH düzeyi arasında pozitif, sT3 ve sT4 ile negatif korelasyon saptanırken, serum leptin düzeyi ile tiroid hormonları arasında korelasyon izlenmemiştir.

Bu bulgulara dayanarak; tiroid disfonksiyonunda bir lipoprotein lipaz inhibitörü olan ANGPTL3 düzeyinde özellikle hipotiroidi grubunda, artmış TSH ve lipid düzeyleri ile birlikte artış saptanmıştır. ANGPTL3 düzeyinde görülen artışın lipid metabolizması değişiklikleri sebebiyle meydana gelmiş olabileceği, trigliseridi hedef alan ANGPTL3'ün yüksek düzeyde saptanabileceği düşünülmüştür. Ancak TSH'nın direkt olarak ANGPTL3 salınımına etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

Leptin düzeyi hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre yüksek düzeyde, hipertiroidi grubunda kontrol grubuna göre düşük düzeyde saptanmıştır. Ancak gruplar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir.

Hiper- ve hipotiroidizmin birçok metabolik parametreye etkisine visfatin kısmen aracılık ediyor denilebilir. Visfatin salgılanmasının tiroid hormonları tarafından düzenlendiğini düşünmekteyiz ancak tiroid disfonksiyonunun adipositokin üretimi ve salınımına etkisi henüz net olarak anlaşılamamıştır ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tiroid disfonksiyonunda görülen lipid metabolizması bozukluklarında visfatinin de önemli etkilere sahip olabileceği düşünülmüştür. Bu muhtemel etkilerinden dolayı, söz konusu hastalıklarda visfatin düzeylerinin takibi, tedavi konusunda yol gösterici olabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. O'Meara N.M, Blackman J.D, Sturis J. et al. Alterations in the kinetics of C-peptide and insulin secretion in hyperthyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 76: 79–84.
2. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism. *Nt J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (Suppl 2): 109-12.
3. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12: 287-93.
4. Iglesias P, Díez JJ. Influence of thyroid dysfunction on serum concentrations of adipocytokines. *Cytokine* 2007; 40: 61-70.
5. Dimitriadis GD, Raptis SA. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp. Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 (Suppl 2): 225-39.
6. Ozkaya M, Sahin M, Cakal E, Yuzbasioglu F, Sezer K, Kilinc M, and Imrek S. Visfatin plasma concentrations in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function *J. Endocrinol. Invest.* 2009; 32: 435-439
7. Pontikides N, Krassas GE. Basic endocrine products of adipose tissue in states of thyroid dysfunction. *Thyroid* 2007; 17: 421-31.
8. Chen CC, Li TC, Li CI, et al. The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women. *Metabolism* 2007; 56: 1216-20.
9. Iglesias P, Alvarez Fidalgo P, Codoceo R, Díez JJ. Plasma concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 621-9.
10. MacLaren R, Cui W, Cianflone K. Visfatin expression is hormonally regulated by metabolic and sex hormones in 3T3-L1 pre-adipocytes and adipocytes. *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9: 490-7.

- 11.** Yoshioka T, Kawada K, Shimada T, Mori M: Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 135(3), 372-6
- 12.** Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology* 1997; 138: 4485- 8.
- 13.** Rasmussen U.F. Thyroid and Leptin 2007; Vol. 17, No: 5
- 14.** Fugier C, Tousaint, J.J, Prieur X, Plateroti M, Samarut J, Delerive P. The Lipoprotein Lipase Inhibitor ANGPTL3 is negatively regulated by thyroid hormone *J.Biological Chemistry* 2006; vol. 281, no. 17, 11553–11559,
- 15.** Shimamura M, Matsuda M, Kobayashi S, Ando Y, Ono M, Koishi R, Furukawa Makishima M, and Shimomura I. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 301: 604-609
- 16.** Larsen W. J. *Human Embryology*, 2. edition, Churchill Livingstone, USA, 1997; 371
- 17.** Sadler T.W. Thyroid Gland, *Langman Medical Embryology*, 6.edition, William&Wilkins, USA, 1990; 312-3.
- 18.** Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*, 3. baskı, Güneş Kitapevi, İstanbul, 2001; 349-50.
- 19.** Moore K. L. *Clinically Oriented Anatomy*, 3. edition, Williams&Wilkins, USA, 1992; 817-20.
- 20.** Lee Goldman. *Cecil Textbook of Medicine*, 23.edition, Saunders Company, NewYork, USA, 2007; 1698-1713.
- 21.** Bethge W, Guggenberger D, Bamberg M, Kanz L, Bokemeyer C. Thyroid toxicity of treatment for Hodgkin’s disease. *Ann Hematol*, 2000; 79: 114–8.
- 22.** Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11. edition, Saunders, USA 2007; 457-490
- 23.** Kasper D, Braunwald E, Hauser S. *Harrison’s Principles of Internal Medicine*, 16.edition, McGraw-Hill, Boston, USA 2005; 376-390

24. Liao Z, Ha CS, Vlachaki MT, et al. Mantle irradiation alone for pathologic stage I and II Hodgkin's disease: long-term follow-up and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 50: 971–7.
25. Scherbaum WA. On the clinical importance of thyroid microsomal and thyroglobulin antibody determination. *Acta Endocrinol*, 1987; 281: 325-9
26. Bryhni B, Aanderud S, Sundsfjord J et al. Thyroid antibodies in northern Norway: prevalence, persistence and relevance. *J Intern Med*, 1996; 239: 517-23
27. Silva J, Gordon M., Crantz FR, Leonard JL, Larsen PR. Qualitative and quantitative differences in the pathways of extra-thyroidal triiodothyronine generation between euthyroid and hypothyroid rats. *J Clin. Invest* , 1984; 73: 898-99
28. Masters P.A, Simons R.J. Clinical use of sensitive assays for thyroid stimulating hormone. *J. Gen medicine* 1996; 11: 115 – 27.
29. Bluher S, Mantzoros C.S. Leptin in reproduction. *Curr Opinion Endocrinol Diabetes & Obesity*, 2007; 14: 458 – 464
30. Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, Onüçüncü Baskı, Meteksan Yayınları, 2003; 1007 – 1033
31. Silva J.E, Larsen P.R. Pituitary nuclear 3,5,3' - triiodothyronine and thyrotropin secretion: An explanation for the effect of thyroxine. *Science*, 1977; 198, 4317; 617 – 620,
32. Ganong W. F. Ganong Tıbbi Fizyoloji, Beşinci Baskı, Barış Kitabevi 1999; 335 - 351
33. Sterling K, Brenner M.A, Sakurada T. Rapid effect of triiodothyronine on the mitochondrial pathway in rat liver in vivo. *Science*, 1980; 210, 4467; 340 – 342
34. Sterling K, Lazarus J.H, Milch P.O, Sakuraa T, Brenner M.A. Mitochondrial thyroid hormone receptor: Localization and physiological significance. *Science*, 1978; 201: 4361, 1126 – 1129

- 35.** Yigit R. Kontrol sistemleri, Sindirim ve Bosaltım Fizyolojisi Istanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders kitapları Nobel Tıp Kitabevleri 2001; 10-13.
- 36.** Guyton C.Arthur, Hall John E. Textbook of Medical Physiology; Tenth Edition. Philadelphia, Pennsylvania; USA; W.B. Saunders Company, 2000; 862-63
- 37.** Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K.S, Larsen P.R. Williams Textbook of Endocrinology. 11 th ed 2007; p:297-505
- 38.** Muller A.F, Berghout A, Wiersinga WM. Koy A, Smit J.W.A et al. Thyroid function disorders – Guidelines of the Netherlands Association of Internal medicine 2008; vol:66 no:3
- 39.** Taft AD, Bonn WA. Thyroid disease and the heart 2000; 84: 455 – 60.
- 40.** Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson P.W, Braverman L.E et al. Treatment Guidelines for patients with hyperthyroidism: Standards of care committee, American Thyroid association JAMA 1995; 273: 808 – 12.
- 41.** Roti E, Vagenahis AG. Effects of excess iodine: Clinical aspects in: Braverman LE, Utiger RD. The Thyroid. A fundamental and clinical text ninth ed. Philadelphia: Lippincott. Williams &Wilkins 2005; p:288- 305
- 42.** Robert CG, Ladenson PW. Hypothyroidism Lancet. 2004; 363: 793 – 803.
- 43.** Hollovell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannan WH, Gunter EW, et al. Serum TSH, T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 – 1994): National Health and Nutrition examination survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 489-99
- 44.** Glinoer D. Pregnancy and iodine. Thyroid 2001; 11: 471- 81
- 45.** Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Eng J Med 1996; 335: 99-107.
- 46.** Singer PA, Cooper DS; Levy EG. Treatment guidelines of patient with hyperthyroidism and hypothyroidism JAMA 1995; 273: 808 – 12
- 47.** Attia J, Mangetts P, Guyatt G. Diagnosis of Thyroid disease in hospitalized patients: A systematic Review Arch Intern Med 1999; 159: 658 – 65.

48. Chu JW, Crapo LM. Clinical prospective. The treatment of subclinical Hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10): 4591 – 9.
49. Arem RE, Escateante B. Subclinical Hypothyroidism epidemiology, diagnosis, and significance. *Adv Intern Med* 1996; 41: 213 – 50.
50. Kim G, Davis TF. Hypothyroidism In: Beser GM, Tharner M.O (eds). *Comprehensive Clinical endocrinology*, Third edition mosby. London 2002; p 145 – 149
51. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brevis M, Clark F et al. The spectrum of thyroid disease in a community. The Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7: 481 – 93
52. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton Bates D, Clark F et al. The Incidence of thyroid disorders in the community: A Twenty-year follow up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55 – 69.
53. Savin CT, Chopra D, Azizi F, Mannix JE, Bachrach P. The aging thyroid. Increase prevalence of elevated serum thyrotropin levels in the elderly *JAMA* 1979; 242: 247 –50
54. Savin CT, Castelli WP, Hersman JM, McNamara P, Bachrach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency. In the framingham study. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1386–8.
55. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated, *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (10): 4585–90.
56. Taft AD. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345(7); 512-66.
57. Synder PJ, Utiger RD. Inhibition of thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone by small quantities of thyroid hormones. *J Clin Invest* 1972; 51: 2077-84
58. Canaris GS, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526–34.
59. Park JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Shephard MC. prevalence and follow up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom *Clin Endocrinology* 1991; (Oxf) 34: 7–83.

- 60.** Wiersinga WM. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism I. Prevalence and Clinical relevance *Neth J Med* 1995; 46: 197–204.
- 61.** Ness GC, Dugan RE, Lakshmanan MR, Nepokroeff CM, Porter JW. Stimulation of hepatic β hydroxy methyl glutaryl Coenzyme A reductase activity in hypophysectomized rats by L-triiodothyronine. *Proc Nat Acad Sci* 1993; 70: 839-842
- 62.** Friis T, Pedersen LR. Serum lipids in hyper- and hypothyroidism before and after treatment. *Clin Chim Acta* 1997; 162: 155-163
- 63.** Statels B, Van Tol A, Chan L, Will H, Verhoeven G, Auwerz J. Alterations in thyroid status modulate apolipoprotein, hepatic triglyceride lipase and low density lipoprotein receptor in rats. *Endocrinology* 1990; 127: 1144-1152
- 64.** Loeb JN. Metabolic changes in hypothyroidism. *Thyroid* 7th edition. Lipincott Raven, Philadelphia. 1996; p. 858
- 65.** Scottolini AG, Bhagavan NV, Oshiro TV, Abe SY. Serum high density lipoprotein cholesterol concentrations in hypo and hyperthyroidism. *Clin Chem* 1990; 26: 584-587
- 66.** Davis S, Aldrich T.H, Jones P.F, Acheson A, Compton D.L, Jain V. et al. Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning. *Cell* 1996; 87: 1161-1169
- 67.** Maisonpierre P.C, Suri C, Jones P.F, Bartunkova S, Wiegand S.J, Radziejewski, C, Compton D, McClain J, Aldrich T.H, Papadopoulos N. et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997; 277: 55-60
- 68.** Le Jan S, Amy C, Cazes A, Monnot C, Lamande N, Favier J, Philippe J et al. Angiopoietin-like 4 is a proangiogenic factor produced during ischemia and in conventional renal cell carcinoma. *Am. J. Pathol.* 2003; 162: 1521–1528

69. Ito Y, Oike Y, Yasunaga K, Hamada K, Miyata K, Matsumoto S, Sugano S et al. Inhibition of angiogenesis and vascular leakiness by angiopoietin-related protein 4. *Cancer Res.* 2003; 63: 6651–6657
70. Conklin D, Gilbertson D, Taft D.W, Maurer M.F, Whitmore T.E, Smith D.L, Walker K.M et al. Identification of a mammalian angiopoietin-related protein expressed specifically in liver *Genomics* 1999; 62: 477-482
71. Koishi R, Ando Y, Ono M, Shimamura M, Yasumo H, Fujiwara T, Horikoshi H. and Furukawa H. Angptl3 regulates lipid metabolism in mice. *Nat. Genet.* 2002; 30: 151–157
72. Shimizugawa T, Ono M, Shimamura M, Yoshida K, Ando Y, Koishi R, Ueda K et al. ANGPTL3 decreases very low density lipoprotein triglyceride clearance by inhibition of lipoprotein lipase. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 33742– 33748
73. Ando Y, Shimizugawa T, Takeshita S, Ono M, Shimamura M, Koishi R. and Furukawa H. A decreased expression of angiopoietin-like 3 is protective against atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J. Lipid Res.* 2003; 44: 1216–1223
74. Koster A, Chao Y.B, Mosior M, Ford A, Gonzalez-Dewhitt P.A, Hale J.E. et al. Transgenic angiopoietin-like (angptl)4 overexpression and targeted disruption of angptl4 and angptl3: regulation of triglyceride metabolism. *Endocrinology* 2005; 4943-4950
75. Robciuc M.R, Tahvanainen E, Jauhiainen M, Ehnholm C. Quantitation of serum angiopoietin-like proteins 3 and 4 in a Finnish population sample. *J. Lipid Res.* 2009; Oct. 13
76. Shoji T, Hatsuda S, Tsuchikura S, et al. Plasma angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) concentration is associated with uremic dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2009; 207: 579–584
77. Shimamura M, Matsuda M, Ando Y, et al., Leptin and insulin down-regulate angiopoietin-like protein 3, a plasma triglyceride-increasing factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 322, 1080–1085.

- 78.** Inukai K, Nakashima Y, Watanabe M, et al. ANGPTL3 is increased in both insulin deficient and -resistant diabetic states, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 317 2004; 1075–1079.
- 79.** Stejskal D, Karpisek M, Humenanska V, Solichova P, Stejskal P. Angiopoietin-like protein 3: development, analytical characterization, and clinical testing of a new ELISA, *Gen. Physiol. Biophys.* 2007; 26: 230–233.
- 80.** Mangelsdorf D.J, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schutz G, Umesono K, Blumberg, B, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade *Cell* 1995; 83: 835–839
- 81.** Lazar M.A. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocr. Rev.* 1993; 14: 184–193
- 82.** Flamant F, and Samarut J. Thyroid hormone receptors: lessons from knockout and knock-in mutant mice *Trends Endocrinol. Metab.* 2003; 14: 85–90
- 83.** Aviram M, Luboshitzky R, and Brook J.G. Lipid and lipoprotein pattern in thyroid dysfunction and the effect of therapy. *Clin. Biochem.* 1982; 15: 62–66
- 84.** Engelken S.F, and Eaton R.P. The effects of altered thyroid status on lipid metabolism in the genetic hyperlipemic Zucker rat. *Atherosclerosis* 1981; 38: 177–188
- 85.** Gullberg H, Rudling M, Salto C, Forrest D, Angelin B, and Vennstrom B. Requirement for thyroid hormone receptor beta in T3 regulation of cholesterol metabolism in mice. *Mol. Endocrinol.* 2002; 16: 1767–1777.
- 86.** Gullberg H, Rudling M, Forrest D, Angelin B, and Vennstrom B. Thyroid hormone receptor beta-deficient mice show complete loss of the normal cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A) response to thyroid hormone but display enhanced resistance to dietary cholesterol. *Mol. Endocrinol.* 2000; 14: 1739–1749.

- 87.** Ness G.C, Lopez D, Chambers C.M, Newsome W.P, Cornelius P, Long C.A, and Harwood H.J, Jr. Effects of L-triiodothyronine and the thyromimetic L-94901 on serum lipoprotein levels and hepatic low-density lipoprotein receptor, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, and apo A-I gene expression. *Biochem. Pharmacol.* 1998; 56:121-129.
- 88.** Taylor A. H, Stephan Z.F, Steele R.E, and Wong N.C. Beneficial effects of a novel thyromimetic on lipoprotein metabolism. *Mol. Pharmacol.* 1997; 52: 542-547.
- 89.** Trost S.U, Swanson E, Gloss B, Wang-Iverson D.B, Zhang H, Volodarsky T, Grover, G.J et al. The thyroid hormone receptor-beta-selective agonist GC-1 differentially affects plasma lipids and cardiac activity. *Endocrinology* 2000; 141: 3057–3064.
- 90.** Johansson L, Rudling M, Scanlan T.S, Lundasen T, Webb P, Baxter J, Angelin B, and Parini P. Selective thyroid receptor modulation by GC-1 reduces serum lipids and stimulates steps of reverse cholesterol transport in euthyroid mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005; 102, 10297–10302.
- 91.** Abrams J.J, Grundy S. M, and Ginsberg H. Metabolism of plasma triglycerides in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. *J. Lipid Res.* 1981; 22: 307–322
- 92.** Ito M, Takamatsu J, Matsuo T, Kameoka K, Kubota S, Fukata S, Tamai H et al. Serum concentrations of remnant-like particles in hypothyroid patients before and after thyroxine replacement *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2003; 58: 621–626.
- 93.** Nikkila E. A, and Kekki M. Plasma triglyceride metabolism in thyroid disease. *J.Clin. Invest.* 1972; 51: 2103–2114.
- 94.** Korstanje R, Eriksson P, Samnegard A, Olsson P.G, Forsman-Semb K, Sen S, et al. Locating Ath8, a locus for murine atherosclerosis susceptibility and testing several of its candidate genes in mice and humans. *Atherosclerosis* 2004; 177: 443–450.

- 95.** Yoshida K, Shimizugawa T, Ono M, and Furukawa H. Angiopoietin-like protein 4 is a potent hyperlipidemia-inducing factor in mice and inhibitor of lipoprotein lipase. *J. Lipid Res.* 2002; 43: 1770–1772.
- 96.** Auwerx J, Stads B. Leptin. *Lancet*, 1998; 351, 737.
- 97.** Choi Y.H, Li C.L, Hartzel D.L, Della-Fera M.A, Baile C.A. Central effects of rat versus Mouse leptin: ingestive behaviour and adipose apoptosis. *Domest Anim Endocrinol*, 2003; 25: 295 – 301.
- 98.** Liebel R.L, Chung W.K, Chva S.C.JR. The molecular genetics of rodent single gene obesities. *J Biol Chem*, 1997; 272: 319 – 337 .
- 99.** Robaczyk M, Smiarowska M, Krzyzanowska-Swiniarska B. The ob gene product (leptin) – a new hormone of adipose tissue. *Przeg*, 1997; 54: 348 – 352.
- 100.** Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman J.M. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994; 372: 425 – 432.
- 101.** Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Bum P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546-9.
- 102.** Caro JF. Leptin: From 1958 to the present. *Canadian Journal of Diabetes Care* 1998; 22(1): 18-23.
- 103.** Esler M, Vaz M, Collier G, Nestel P, Jennings G, Kaye D, Seals D, Lambert G. Leptin in humen plazma is derived in part from the brain, and cleared by the kidneys. *The Lancet* 1998; 351: 879.
- 104.** Perusse L, Gcollier, Gagnon J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Nadeau A, Zimmet PZ, Bouchard C. Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans. *J Appl Physiol* 1997; 83(1): 5-10.

- 105.** Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon: leptin. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 30 (2): 113-118.
- 106.** Gültürk S, Demirkazık A. Leptin ve diyabet. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2007; 29 (1): 35-40.
- 107.** Hekimoğlu A. Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. Dicle Tıp Dergisi 2006; 33 (4): 259- 267.
- 108.** Zimmermann-Belsing T, Brabant G, Holst JJ, Feldt- Rasmussen U. Circulating leptin and thyroid dysfunction. Eur J Endocrinol 2003; 149: 257–271.
- 109.** Riis AL, Jorgensen JO, Gjedde S, Norrelund H, Jurik AG, Nair KS. Et al. Whole body and forearm substrate metabolism in hyperthyroidism: evidence of increased basal muscle protein breakdown. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005; 288: 1067–1073.
- 110.** Riis AL, Gravholt CH, Djurhuus CB, Norrelund H, Jorgensen JO, Weeke J, Moller N. Elevated regional lipolysis in hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:4747–4753.
- 111.** Zimmermann-Belsing T, Dreyer M, Holst JJ, Feldt-Rasmussen U. The relationship between the serum leptin concentrations of thyrotoxic patients during treatment and their total fat mass is different from that of normal subjects. Clin Endocrinol (Oxf) 1998; 49: 589–595.
- 112.** Kok P, Roelfsema F, Frolich M, Meinders AE, Pijl H. Spontaneous diurnal thyrotropin secretion is enhanced in proportion to circulating leptin in obese premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 6185–6191.
- 113.** Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, Gallo P, di Gioia CR. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 62: 487–491.
- 114.** Mantzoros CS, Ozata M, Negrao AB, Suchard MA, Ziotopoulou M, Caglayan S et al. Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy

adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3284–3291.

115. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier JS. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382:250–252

116. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003; 111: 1409–1421

117. da Veiga MA, Oliveira Kde J, Curty FH, de Moura CC. Thyroid hormones modulate the endocrine and autocrine-paracrine actions of leptin on thyrotropin secretion. *J Endocrinol* 2004; 183: 243–247.

118. Boelen A, Kwakkel J, Vos XG, Wiersinga WM, Fliers E. Differential effects of leptin and refeeding on the fasting-induced decrease of pituitary type 2 deiodinase and thyroid hormone receptor beta2 mRNA expression in mice. *J Endocrinol* 2006; 190: 537–544.

119. Simsch C, Lormes W, Petersen KG, Baur S, Liu Y, Hackney AC, Lehmann M, Steinacker JM. Training intensity influences leptin and thyroid hormones in highly trained rowers. *Int J Sports Med* 2002; 23: 422–427.

120. Oge A, Bayraktar F, Saygili F, Guney E, Demir S. TSH influences serum leptin levels independent of thyroid hormones in hypothyroid and hyperthyroid patients. *Endocr J* 2005; 52: 213–217.

121. Tene Perez CE, Revilla-Monsalve MC, Amato D, Escobedo de la Pena J, Galvan R, Millan-Guerrero RO, Trujillo Hernandez B, Zarate A, Islas-Andrade S. Correlation between serum leptin levels and insulin sensitivity in diffuse toxic goiter. *Endocr Res* 2004; 30: 19-27.

122. Lewandowski K, Randeva HS, O’Callaghan CJ, Horn R, Medley GF, Hillhouse EW, Brabant G, O’Hare P. Effects of insulin and glucocorticoids on the leptin system are mediated through free leptin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 533–539.

- 123.** Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005; 307: 426–430.
- 124.** Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY et al. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. *J. Mol. Endocrinol*, 2001; 26: 107–117.
- 125.** Kitani T, Okuno S, Fujisawa H. Growth phase-dependent changes in the subcellular localization of pre-B-cell colony-enhancing factor. *FEBS Lett*, 2003; 544: 74–78
- 126.** Bełtowski J. Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006; 12(6): 112-121.
- 127.** Kloting N, Kloting I. Visfatin: gene expression in isolated adipocytes and sequence analysis in obese WOKW rats compared with lean control rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 332: 1070-1072.
- 128.** Kralisc S, Klein J, Lossner U, et al. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol* 2005; 185: 1-8.
- 129.** Berndt J, Kloting N, Kralisch S et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expressions in humans. *Diabetes* 2005; 54: 2911-2916.
- 130.** Chen MP, Chung FM, Chang DM at all. Elevated plasma level of visfatin/Pre B cell colony enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 295-299.
- 131.** Teoh H, Lovren F, Verma S. Vascular dysfunction: a Janus face of visfatin in diabetes *Metabolism* 2007; 56: 459-61.
- 132.** Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, et al. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 666-72.

- 133.** Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2007; 56: 451-8
- 134.** Wang P, van Greevenbroek MM, Bouwman FG et al. The circulating PBEF/NAMPT/visfatin level is associated with a beneficial blood lipid profile. *Pflugers Arch.*2007; 454(6): 971-976.
- 135.** Pilz S, Mangge H, Obermayer-Pietsch B, März W. Visfatin/pre-Bcell colony-enhancing factor: a protein with various suggested functions. *J Endocrinol Invest* 2007 Feb, 30: 138-44.
- 136.** Samara A, Pfister M, Marie B, Visvikis-Siest S. Visfatin, low-grade inflammation and body mass index (BMI). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 568-74.
- 137.** Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
- 138.** Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
- 139.** Wanbei G, Zhihong C, Aimin XU, Zhiguang Z. Angiotensin-like protein 3 and adiponectin levels in patients with metabolic syndrome. *J. Cent South Univ.* 2010; 35 (3)
- 140.** Hatsuda S, Shoji T, Shiinohara K, et al. Association between plasma Angiotensin-like protein 3 and arterial wall thickness in healthy subjects. *J. Vasc Res* 2007; 44(1): 61-66
- 141.** J.D. Mc Garry, Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes, *Diabetes* 2002; 51: 7–18.
- 142.** Menendez C, Baldelli R, Camina JP, Escudero B, Peino R, Dieguez C, Casanueva F.F. TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. *J. Endocrinol* 2003; 176:7-12

- 143.** Fain J.N, Coronel E.C, Beauchamp M.J, Bahouth S.W. Expression of leptin and β 3-adrenergic receptors in rat adipose tissue in altered thyroid states. *Biochem J.* 1997; 322: 145-150
- 144.** Güven N, El-Bershawi A, Sonneberg GE, Wilson CR, Hoffmann RG, Krakower GR. *Diabetes* 1999; 48: 347-352.
- 145.** Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W, Johnson PR, Gingerich RL, Stern JS. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women. Effects of dietary fat content and sustained weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4406-4421.
- 146.** Pratley RE, Nicolson M, Bogardus C, Ravussin E: Effect of acute hyperinsulinemia on plasma leptin concentrations in insulin-sensitive and insulin resistant Pima Indians. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4418-4421.
- 147.** Zhong M, Tan HW, Gong HP et al. Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 69(6): 878-8432.
- 148.** Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M et al. Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism.* 2007; 56(8): 1131-1134.
- 149.** Caixàs A, Tirado R, Vendrell J. Plasma visfatin concentrations increase in both hyper and hypothyroid subjects after normalization of thyroid function and are not related to insulin resistance, anthropometric or inflammatory parameters. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 71(5): 733-738.
- 150.** Chu C.H, Lee J.K, Wang M.C, Lu C.C, Sun C.C, Lam H.C. Change of visfatin, C-reactive protein concentrations, and insulin sensitivity in patients with hyperthyroidism. *Metabolism Clinical and Experimental* 2008; 57: 1380–1383

- 151.** Dogru T, Sonmez A, Tasci I et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired tolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 76(1): 24-9.
- 152.** Kowalska I, Strackowski M, Nikolajuk A, Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Otziomek E et al. Serum visfatin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 2007; Vol.22, No.7 pp. 1824–1829.
- 153.** Jian WX, Luo TH, Gu YY, Zhang HL, Zheng S, Dai M, et al. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population. *Diabet Med* 2006; 23(9): 967-973
- 154.** Bailey SD, Loredó-Osti JC, Lepage P, et al. Common polymorphisms in the promoter of the visfatin gene (PBEF1) influence plasma insulin levels in a French-Canadian population. *Diabetes* 2006; 55: 2886- 2890

8. ÖZET

Tiroid disfonksiyonunda vücut ağırlığı, termogenez, enerji tüketimi ve iştahta değişiklikler görülür. Günümüzde anormal tiroid fonksiyonlarının adipoz dokuda üretilen leptin ve visfatin gibi hormonların salınımında bozuklukla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Öte yandan Angiopoietin-like Protein 3 güçlü bir lipoprotein lipaz inhibitörü ve plazma trigliserid düzeyinin düzenlenmesinde önemli faktörlerden biri olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmada normal tiroid fonksiyonları ile tiroid disfonksiyonu bulunan hastalarda adipoz dokudan salınan adipositokinler leptin ve visfatin ile adipositeyi etkileyen önemli salgısal proteinlerden olan ANGPTL3 düzeylerinin tiroid fonksiyonları ile ilişkilerini araştırmak amaçlandı.

Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğine başvuran toplam 85 hasta dahil edildi. 27 hipertiroidi (Serum TSH<0,55 mIU/L), 27 hipotiroidi teşhisi konulmuş hasta (Serum TSH>4,5 mIU/L) ve 31 ötiroidik, sağlıklı, kontrol grubu (0,55 mIU/L <TSH< 4,5 mIU/L) olarak seçildi. Serum TSH, sT3, sT4, açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, HDL-K, LDL-K, VLDL-K, ANGPTL3, visfatin, leptin ve insülin düzeyleri ölçüldü.

Cinsiyet, yaş, BKİ, AKŞ, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, insülin ve leptin düzeylerinde gruplar arasında fark yoktu. Ancak ANGPTL3 ve visfatin düzeylerinde hipotiroidi hasta grubunda hipertiroidi ve kontrol gruplarına göre daha yüksek düzeyde olmak üzere anlamlı fark saptandı. ($p<0,0167$)

Ayrıca ANGPTL3, TSH ve leptin ile pozitif korelasyon gösterdi. Diğer parametrelerle korelasyon saptanmadı. Leptin; insülin, ANGPTL3 ve BKİ ile pozitif yönde korelasyon gösterdi. Diğer parametrelerle korelasyon saptanmadı. Visfatin; TSH ile, pozitif yönde, sT3

ve sT4 ile negatif yönde, total kolesterol ve LDL-K ile pozitif yönde korelasyon gösterdi. Diğer parametrelerle korelasyon saptanmadı.

Serum ANGPTL3 düzeyi, hipotiroidi hastalarında artan TSH düzeyiyle beraber görülen lipid metabolizması değişiklikleri sebebiyle artmış olabilir. Bu durumda trigliseridi hedef alan ANGPTL3 de yüksek düzeyde saptanabilir. Ancak TSH'nın direkt olarak ANGPTL3 ekspresyonuna etkisi olup olmadığının daha geniş çalışmalarla aydınlatılmaya ihtiyacı vardır.

Hiper- ve hipotiroidizmin birçok metabolik parametreye etkisine visfatin kısmen aracılık ediyor denilebilir. Visfatin salgılanmasının tiroid hormonları tarafından düzenlendiğini düşünmekteyiz ancak tiroid disfonksiyonunun adipositokin üretimi ve salınımına etkisi henüz net olarak anlaşılamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Tiroid disfonksiyonu, Angiopoietin-like Protein 3 (ANGPTL3), Visfatin

9. SUMMARY

Thyroid dysfunction is associated with changes in body weight, thermogenesis, food intake and energy expenditure. Nowadays abnormal thyroid function is accepted to be associated with the disordered production of hormones released by adipose tissue such as leptin and visfatin. On the other hand ANGPTL3 is characterized as potent lipoprotein lipase inhibitors and therefore as important components of triglyceride homeostasis.

In the present study, we aimed to investigate the relationship between thyroid functions and adipocytokines that are released from adipose tissue, named as leptin and visfatin and the Angiopoietin-like Protein 3, a secretory protein that affect adiposity in the patients with normal thyroid functions and thyroid dysfunction.

85 participants were included from patients referred to the Polyclinic of Endocrinology and Metabolism, Gazi School of Medicine. 27 patients with hyperthyroidism (Serum TSH<0,55mIU/L), 27 patients with hypothyroidism (Serum TSH>4,5mIU/L) and 31 euthyroid, healthy subjects as control group (0,55 mIU/L <TSH< 4,5 mIU/L) were selected. Serum TSH, fT3, fT4, fasting glucose, total cholesterol, triacylglycerol, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, ANGPTL3, visfatin, leptin and insulin levels were determined.

There was no significant difference in sex, age, BMI, fasting glucose, total cholesterol, triacylglycerol, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, insulin and leptin levels between all three groups. However serum ANGPTL3 and visfatin levels were significantly different in hypothyroid group compared with hyperthyroid and control groups. ($p<0,0167$)

In addition, ANGPTL3 was positively correlated with TSH and leptin levels, there was also no correlation with any other parameters. Leptin was correlated with insulin, ANGPTL3, and BMI positively; however it wasn't correlated with any other parameters. Visfatin,

correlated with TSH, total cholesterol, LDL positively, with fT3 and fT4 negatively. There was no correlation with any other parameter.

Serum ANGPTL3 may be increased because of the lipid abnormalities seen with increased TSH levels in hypothyroid patients. In this case, increased ANGPTL3 levels that targets triacylglycerol can be detected increasingly. However more studies are needed to identify whether increased TSH levels affect the expression of ANGPTL3 directly or not.

Visfatin may be thought as a partly mediator to the effect of hyper- and hypothyroidism on several metabolic parameters. We think that the release of Visfatin is regulated by thyroid hormones, but the effect of thyroid dysfunction on production and release of adipocytokine has not been understood clearly yet.

Key Words: Thyroid Dysfunction, Angiopoietin-like Protein 3 (ANGPTL3), Visfatin

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ümmügülsüm

Soyadı: Yıldız

Doğum Yeri ve Yılı: Saarlouis, 09.02.1978

Eğitimi: (2006-2011) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.

(1996-2002) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Biyokimya Derneği

Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği

Türk Tabipler Birliği

Bilimsel Etkinlikler:

Poster Sunumları:

1. Yıldız U, Bukan N, Törüner F, Aktürk M, Altınova A. Tip-2 Diabetli Hastalarda Mikroalbuminüri ve Endotelin-1 Düzeylerinin İlişkisi
2. Yıldız U, Demir H, Türkoğlu M, Aygencel G, Nalbant H, Atikeler G, Törüner F. Septik şoklu ve non-septik yoğun bakım ünitesi hastalarında serum MDA düzeyleri

Katıldığı Kongreler:

1. 20. Ulusal Biyokimya Kongresi 29 Ekim-1 Kasım 2008. Nevşehir
2. 22. Ulusal Biyokimya Kongresi 27-30 Ekim 2010. Eskişehir

Katıldığı Kurslar:

1. Gazi Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi, Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu V. 2007, Ankara
2. Türk Biyokimya Derneği ve Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Laboratuvarlarda Analitik Kalite Yönetimi Kursu 25-27 Ocak 2008, İzmir
3. Türk Klinik Biyokimya Derneği. Elektroforez Kursu 1 Şubat 2008, İstanbul

Katıldığı Sempozyumlar:

1. 3. Ulusal HPLC ve Mass Spektrometri Çalıştayı ve Sempozyumu, 22-23 Mayıs 2008, Ankara
2. 3. Ankara Tıp Biyokimya Günü 13 Nisan 2010, Ankara
3. Türk Biyokimya Derneği Tıbbi Laboratuvarlarda Bilişim Teknolojileri Sempozyumu 7-8 Mayıs 2010, Ankara
4. Türk Klinik Biyokimya Derneği, Arteriyel Kangazı ve Prohormonlar Sempozyumu 12 Haziran 2010, Ankara

Ulusal ve Uluslararası Yayınlar:

I.Bozkurt Y, Öğretmen F, Erçin U and Yıldız U. Seminal plasma composition and its relationship with physical spermatological parameters of grass carp (Ctenopharyngodon idella) semen: With emphasis on sperm motility. Aquacult Res 2008; 39: 1666-1672.