T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA ENERJİ DENGESİ İLE İLİŞKİLİ HORMONLAR, BAZAL METABOLİZMA HIZI VE VÜCUT KOMPOZİSYON ÖLÇÜMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf TOHMA

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MÜJDE AKTÜRK

ANKARA
TEMMUZ 2014

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ TUTANAĞI

Adı Soyadı	YUSUF TOHMA
Baba Adı	ALİ HAYRİ
Doğum yeri/ Tarihi	ANKARA/27.09.1981
Diploma tarihi/Diploma No	30.06.2005 5163
Mezun Olduğu Fakülte	ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Ana Bilim Dalı/ Bilim Dalı	İÇ HASTALIKLARI A.D
İhtisas Süresi	4 YIL
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

Hipertiroidili hastalarda enerji dengesi ile ilişkili hormonlar, bazal metabolizma hızı ve vücut kompozisyon ölçümleri arasındaki ilişki

TEZ SAVUNMA TARİHİ: 01.07.2014

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Ana Bilim Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Müjde AKTÜRK

ÜYE
Prof. Dr. Murat TÖRÜNER

ÜYE
Prof. Dr. Füsun TÖRÜNER

TEŞEKKÜR

Öncelikle Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda eğitim almış olmak ve çalışmaktan gurur duyduğumu belirtmek isterim.

Eğitimime olan katkılarından dolayı başta, Anabilim Dalı Başkanımız ***Prof. Dr. Musa BALİ*** *olmak üzere tüm hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.*

Bu çalışmanın oluşturulmasında, yürütülmesinde ve değerlendirilmesinde olan desteklerinden dolayı tez danışmanı hocam ***Doç. Dr. Müjde AKTÜRK'e*** *ve desteklerinden dolayı* ***Doç. Dr. Alev ALTINOVA'ya*** *teşekkür ederim.*

Hastalarımızın vücut kompozisyon ölçüm değerlendirmelerine olan katkılarından dolayı başta

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve diyetetik bölümü öğretim üyesi ***Prof. Dr. Nevin Şanlıer*** *ve öğretim görevlisi* ***Emine Yassıbaş hanım'a*** *teşekkürlerimi sunarım. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD öğretim görevlisi* ***Doç.Dr. Özlem Gülbahar'a*** *çalışmanın biyokimyasal parametrelerinin analizinde olan titiz katkılarından dolayı teşekkür ederim. Çalışma sonuçlarının değerlendirilmesinde olan katkılarından dolayı* ***Dr. Sevilay Karahan****'a teşekkürlerimi belirtirim.*

İçten ve gönüllü katılımları sayesinde çalışmamızı beraber gerçekleştirdiğimiz değerli hastalarımıza sonsuz teşekkürlerimi belirtmek isterim.

Her alanda desteklerini hiç esirgemeyen **Uzm. Dr Ethem Turgay CERİT'e***, beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım* ***diğer tüm Endokrinoloji A.D yan dal uzmanlarına ve tüm araştırma görevlisi dostlarıma*** *teşekkürlerimi sunarım.*

Hayatım boyunca beni her açıdan destekleyen ve sevgilerinden güç aldığım sevgili aileme ve meslektaşı olduğum babam ***Uzm. Dr.Hayri TOHMA'ya*** *çok teşekkür ederim.*

Dr.Yusuf TOHMA

Ankara, Haziran 2014

İÇİNDEKİLER

Teşekkür ii
İçindekiler iii
Kisaltmalar ve Simgeler v
Tablolar Dizini vii
Şekiller ve Grafikler Dizini viii

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Tiroid bezi ve Tiroid Hormonları 3
2.1.1. Tiroid bezi ve Tiroid Hormon Üretimi 3
2.1.2 Tiroid Hormonlarının Dolaşımdaki Denetimi ve Kandaki Miktarları 5
2.2. Tiroid Hormonlarının Vücutta Genel Etkileri 7
2.3. Enerji Dengesi ve Tiroid Hormonları 8
2.3.1. Enerji alımı ve enerji tüketimi 8
2.3.2 Bazal Metabolizma Hızı (BMH) 9
2.3.3. Bazal Metabolizma Ölçüm Yöntemleri 10
2.3.4. Tiroid Hormonlarının Enerji Dengesindeki Yeri 12
2.4. Hipertiroidizm ve Enerji Dengesi 21
2.4.1. Hipertiroidizm 21
2.4.2. Hipertiroidizmin Bazal metabolizma ve Enerji Dengesine Etkisi 23
2.4.3. Hipertiroidizm ve Santral Enerji Regülatörü Hormonlar Arasındaki İlişki 25

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER 27
3.1. Hasta seçimi ve çalışma dizaynı 27
3.2. Kontrol Grubu 28
3.3. Biyokimyasal değerlendirmeler 29

3.3.1. Tiroid Fonksiyon Testleri 29
3.3.2. Enerji Dengesi İle İlişkili Hormonların Ölçümü 30
3.4. Antropometrik ölçümler ve vücut kompozisyonu ölçümü 31
3.4.1. Bazal Metabolizma Hızı 31
3.4.2. Vücut Kompozisyon Ölçümleri 31
3.5. 24 Saatlik Bireysel Besin Tüketimi ve Bilgisayar Destekli Beslenme Programı, 32
3.6. İstatistiksel değerlendirme 32
3.7. Bütçe 33

4. BULGULAR 34
4.1. Tanımlayıcı bulgular 34
4.2. Korelasyon ve regresyon analizleri 42
4.2.1. Oreksin-A 42
4.2.2. Nesfatin-1 46
4.2.3. AgRP ve NPY 48
4.2.4. TSH ve Tiroid Hormonları 49
4.2.5. Bazal Metabolizma Hızı, Diyetle Kalori Alımı ve Vücut Ölçümleri ile Diğer Parametrelerin karşılaştırılması 54

5. TARTIŞMA 56
6. SONUÇLAR 67
7. KAYNAKLAR 70
8. ÖZET 86
9. SUMMARY 89
10. ÖZGEÇMİŞ 92

KISALTMALAR VE SİMGELER

Anti Tg	: Tiroglobuline karşı gelişen antikor
Anti TPO	: Tiroid peroksidaza (mikrozomal antijen) karşı gelişen antikor
TRAB	: TSH reseptör antikor
BKİ	: Beden kitle indeksi
BMH	: Bazal metabolik hız
AGRP	: Agouti related peptid
NPY	: Nöropeptid Y
MİT	: Monoiyodotironin
DİT	: Diiyodotironin
GLUT-4	: Glukoz taşıyıcısı-4
sT4	: Serbest tiroksin (3, 3', 5, 5'-tetraiyodotironin)
sT3	: Serbest 3, 3', 5 tri-iyodotironin
TSH	: Tiroid stimülan hormon, tirotropin
TRH	: Tirotiropin releasing hormon
TBG	: Tiroksin bağlayıcı globin
TTR	: Transtiretin
TFT	: Trioid fonksiyon testi
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
GET	: Günlük enerji tüketimi
DEE	: Daily energy expenditure

PE	: Phisical efect (fiziksel aktivitenin termik etkisi)
FFM	: Fat free mass (yağsız vücut kitlesi)
FM	: fat mass (yağ kitlesi)
ARC	: Arkuat nükleus
PVH	: Paraventriküler hipotalamik nükleus
VMH	: Ventromedial hipotalamik nükleus
DMH	: Dorsomedial hipotalamik nükleus
LMH	: Lateral medial nükleus
POMC	: Proopiomelanocortin
NUCB2	: Nükleobindin 2
SON	: Supraoptik nucleus
RAIU	: Radyo aktif iyot uptake
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
EDTA	: Etilen diamin tetraasetik asit
ELİSA	: Enzim linked immunosorbent assay
BEBİS	: Bilgisayar destekli beslenme program beslenme bilgi sistemi
SVT	: Supra Ventriküler Taşikardi
ICW	: Hücre içi su
ECW	: Hücre dışı su
UCP 1	: Uncoupling protein 1
L	: Litre

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tiroid Hormonlarının Serum Düzeylerinin Sağlıklı İnsanlardaki Yüzdeleri 6
Tablo 2. Tiroid Hormonunun Fizyolojik Etkileri 7
Tablo 3 Hipertiroidzm nedenleri 22
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümleri, laboratuar değerleri, BMH ve dietle kalori alım miktarı arasındaki ilişki ..35
Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun vücut kompozisyon ölçümleri arasındaki ilişki 36
Tablo 6. Tüm çalışma grubunda oreksin-A ile metabolik parametreler, kalori alımı, BMH, iştah ilişkili hormonlar arasındaki ilişki 43
Tablo 7. Tüm çalışma grubunda oreksin-A ile ilişkili faktörlerin çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi 46
Tablo 8. Tüm çalışma grubunda nesfatin-1 ile metabolik parametreler, kalori alımı, BMH, iştah ilişkili hormonlar arasındaki ilişki 47
Tablo 9. Tüm çalışma grubunda AgRP ile metabolik parametreler, kalori alımı, BMH, iştah ilişkili hormonlar arasındaki ilişki 48
Tablo 10. Tüm çalışma grubunda NPY ile metabolik parametreler, kalori alımı, BMH, iştah ilişkili hormonlar arasındaki ilişki 49
Tablo 11. Tüm çalışma grubunda BMH ile metabolik parametreler, iştah ilişkili hormonlar, kalori alım miktarı arasındaki ilişki 50
Tablo 12. Tüm çalışma grubunda TSH ile metabolik parametreler, kalori alımı, BMH, iştah ilişkili hormonlar arasındaki ilişki 51
Tablo 13. Tüm çalışma grubunda kalori alım miktarı ile metabolik parametreler, BMH, iştah ilişkili hormonlar arasındaki ilişki 54
Tablo 14. Tüm çalışma grubunda BMH ile ilişkili faktörlerin çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi 55

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid Hormonlarında Feedback mekanizması 5
Şekil 2. Günlük Enerji Tüketimi Dağılımı.....9
Şekil 3. Hipertiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda BMI düzeyleri.....37
Şekil 4. Hipertiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda diyetle kalori alım miktarı 38
Şekil 5. Hipertiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda BMH düzeyleri 39
Şekil 6. Hipertiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda nesfatin-1 düzeyleri 40
Şekil 7. Hipertiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda Oreksin-A düzeyleri.....41
Şekil 8. TSH ile oreksin-A arasındaki istatiksel ilişki (n:54) (r=0,613, p<0.001)..44
Şekil 9. BMH ile oreksin-A arasındaki istatiksel ilişki (r=-0,336) (p=0,013) 45
Şekil 10. TSH ile nesfatin-1 arasındaki istatiksel ilişki (n:54) (r=-0,506, p<0.001).47
Şekil 11. sT3 ile BMH arasındaki istatiksel ilişki (n:54) (rho:0,435, p= 0,001) 52
Şekil 12. sT4 ile BMH arasındaki istatiksel ilişki (n:54) (rho=0,467, p<0.001) ...53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertiroidili hastalarda, tiroid hormonlarının santral sinir sistemi üzerinde, özellikle kalori alımından sorumlu hipotalamik çekirdekler üzerindeki etkisi sonucu iştah artışı olduğu ve kalori alımının arttığı düşünülmektedir (1). Buna rağmen, enerji tüketimindeki artış nedeniyle oluşan negatif enerji dengesi sonucu hastalarda kilo kaybı görülebilmektedir. Enerji alımı ve tüketimi arasındaki denge, bazal metabolizma hızı ve iştah ile ilişkili hormonlar ile bir ilişki içerisindedir. Hipertiroidili hastalarda bu ilişki henüz tam olarak ortaya konmamıştır. Hipertiroidide santral etkileriyle iştah üzerine etkisi olduğu bilinen bazı hormonların kandaki düzeylerinin ölçülmesi ve diyetle kalori alımı, bazal metabolizma hızı artışı ile ilişkisinin araştırılması konunun anlaşılmasına yardımcı olabilir.

Bu çalışmada, hipertiroidi hasta grubundaki vakalar hipertiroid haldeyken (laboratuvar değerleri ve klinik bulgular olarak) ve ortalama 10 ay takip sonrasında ötiroid olduklarında (antitiroid tedaviyle), bazal metabolizma hızları, VKİ, 24 saatlik bireysel besin tüketim ölçümü (diyet ile kalori alım miktarı) ve iştah ile ilişkili hormonların periferik kandaki düzeyleri araştırıldı. Elde edilen verilerle tiroid hormonları ile iştah ilişkili hormonlar, besin tüketimi, bazal metabolizma hızı arasındaki ilişki incelendi. Çalışmamızın güncel tıp bilgilerimizde olmayan bazı konulara açıklık getireceğini düşünmekteyiz.

Günümüze kadar çeşitli çalışmalar yapılmış olmasına karşın, hipertiroidili hastaların bireysel besin tüketim kayıtları (günlük kalori alım miktarı), bazal

metabolizma hızları, iştah ile ilişkili hormonların (AgRP, Nöropeptid Y, Orexin A, Nesfatin 1) dolaşımdaki düzeylerinin ölçümleri bir arada değerlendirilmemiştir. İştah ile ilişkili hormonlar olan Nesfatin, Orexin A, AgRP, Nöropeptid Y'nin hipertiroidi hastalarında periferik kan düzeyleri bilinmemektedir. Çalışmamızda amacımız; hipertiroidinin bazal metabolizma hızı, kalori alımı, VKİ üzerine etkileri ile bunlar üzerinde etkili olabilecek iştah ile ilişkili hormonların dolaşımdaki düzeylerini ve bunların birbirleriyle ilişkisini araştırmak ve dolayısıyla hipertiroidinin enerji metabolizması ile ilişkisini irdelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid bezi ve Tiroid Hormonları

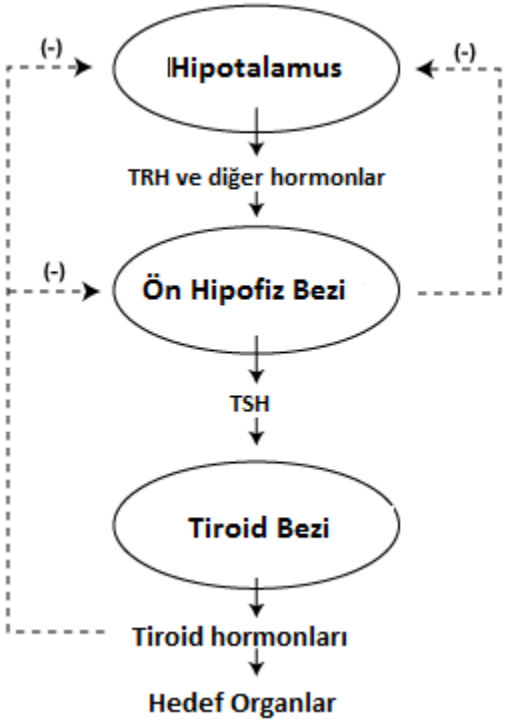
2.1.1. Tiroid bezi ve Tiroid Hormon Üretimi

Tiroid bezi, sağlıklı bireylerde yaklaşık olarak 10 -20 gram ağırlığındadır. Birbirine istmus ile bağlı olan iki lobdan oluşur. Her iki lobun uzunlugu 2,5-4 cm, genişliği 1,5-2 cm, kalınlıgı 1-1,5 cm'dir. Larinks ve trakeanın kıkırdak dokularının ön ve yan kısımlarına gevşek bir bağ dokusuyla bağlıdır. Tiroidi tümüyle çevreleyen dış ve iç iki kapsül bulunur (2). Işık mikroskobu ile bakıldığında tiroid bezi folliküllerden oluşmaktadır. Follikül hücreleri tiroglobulin sentezlerler. Follikül hücrelerinden başka parafolliküler hücreler de vardır ve bu hücreler kalsitonin salgılayarak vücudun kalsiyum dengesinin korunmasını sağlarlar (1,2).

Tiroid bezinin başlıca fonksiyonu, tiroid hormonlarının salgılanmasıdır. Salgılanan hormonların büyük kısmını tiroksin (T4), az miktarda da L-triiyodotironin (T3) oluşturur. Tiroid hormonları vücuttaki metabolik süreçleri etkileyerek, normal büyüme ve gelişmenin sürdürülmesi, enerji ve ısı üretimi başta olmak üzere çok çeşitli homeostatik mekanizmaların düzenlenmesinde rol oynarlar (1-3).

Tiroid hormonlarının sentezi ve sekresyonu çeşitli aşamalardan geçerek gerçekleşir. İlk aşamada tiroid hücreleri iyotu plazmadan aktif transport yoluyla alır.Tiroid bezi içerisine giren iyot tiroid peroksidaz enzimi aracılıgıyla oksidasyona

uğrar ve tiroglobulinin üzerindeki tirozil rezüdilerine bağlanır. Bu şekilde oluşan iyodotirozin molekülleri monoiyodotirozin (MİT) ve diiyodotirozin (DİT) hormonal olarak aktif degildir (2). Daha sonra iyodotirozin molekülleri oksidatif etkileşime uğrarlar ve hormonal yönden aktif olan iyodotironinleri oluştururlar. Bunların başlıcaları T3 ve T4 dür. Bundan sonraki aşamada aktif hormonların kana salınımı gerçekleşir, bunun için tiroglobulin proteazlar vasıtasıyla hidrolize uğrar ve açığa çıkan serbest T3 ve T4 kana verilir. Dolaşımdaki T4'ün tamamı ve T3 ün %20'si tiroid bezinde üretilir (2). Tiroid, hipofiz ve hipotalamus arasında 'feedback ilişkisi' vardır. Tirotropin salglatıcı hormon (Thyrotropin Releasing Hormone-TRH) ön hipofize etki ederek tiroid stimule edici hormonun (Thyroid Stimulating Hormone-TSH) sentez ve salınımını stimüle etmekte, TSH ise tiroide etki ederek hücre büyümesi ve tiroid hormon salınımını stimüle etmektedir (şekil 1) (1,2).



Şekil 1.Tiroid Hormonlarında Feedback mekanizması (1)

2.1.2 Tiroid Hormonlarının Dolaşımdaki Denetimi ve Kandaki Miktarları

Tiroid hormonlarının vücutta neredeyse her hücre üzerinde etkileri vardır. Bu kadar etkin endokrin salgı olmaları nedeniyle, vücutta üretimi sıkı bir kontrol altındadır (1).

Üretimlerinden sonra da tiroid hormonlarının dolaşımdaki miktarı çeşitli düzenleyici mekanizmalarla kontrol altına alınır. Bu mekanizmaların en önemlisi transport proteinleridir (3). Dolaşımdaki tiroid hormonlarının büyük bir kısmı kandaki spesifik ya da non-spesifik proteinlere bağlı bir halde taşınırlar. Başlıca transport proteinleri tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) (üretilen tiroid hormonunun

%70'i), tiroksin bağlayıcı pre-albümin (ya da transtretin-TTR yada TTPA) (%10-15) ve albumin (%15-20)' dir. Üretilen T4'ün sadece binde üçü ve T3'ün sadece yüzde üçü dolaşımda serbest ve fonksiyoneldir (tablo 1) (3).

Tablo 1. Tiroid Hormonlarının Serum Düzeylerinin Sağlıklı İnsanlardaki Yüzdeleri (3)

Serumdaki Formu	Yüzde
Tiroksin Bağlayıcı Globuline bağlı halde	% 70
Transtretin yada Tiroid Bağlayıcı Pre-Albumine bağlı halde	% 10-15
Albumine bağlı halde	% 15-20
serbest T_4 (sT_4)	% 0.03
serbest T_3 (sT_3)	% 0.3

Kandaki total tiroksin miktarı 4-5.5 µg/dl ile 11-12.3 µg/dl arasında değişmektedir. Ancak bu rakam bağlayıcı proteinlere bağlanan tiroksini de hesaba kattığından, günümüzde serbest tiroid hormonlarının ölçülebilmesi nedeniyle de total tiroksin düzeyi neredeyse hiç kullanılmaz. Serbest tiroksin düzeyi, fonksiyonel tiroid hormonlarının değerlendirilmesinde en önemli faktör olup, serbest T3 ölçümü çok nadir uygulanır.

Tiroid fonksiyon testleri (TFT), tiroid metabolizmasında bozukluk olduğu düşünülen bireylerde istenen ve standardize edilmiş testlerdir. TFT panelinde TSH ve serbest tiroid hormonlarının miktarı ölçülmektedir.

2.2. Tiroid Hormonlarının Vücutta Genel Etkileri

T3 ve T4, hücre membranlarından ATP bağımlı bir şekilde spesifik taşıyıcılarla geçer ve özellikle çekirdekte yer alan tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler. Bu reseptörlerin bağlanma özelliği bazı yönlerden steroid hormonlarına benzemektedir. Bu tiroid hormonu-reseptör kompleksi DNA'ya bağlanarak, gen ekspresyonunu module ederek etkilerini gösterir (1). Tiroid hormonlarının organizmanın canlılığını sürdürmek, metabolizmanın hassas dengesini korumak ve değişen iç ve dış çevresel koşullara verilen tepkiyi düzenlemek gibi hayati etkileri vardır (tablo 2) (1,4).

Tablo 2. Tiroid Hormonunun Fizyolojik Etkileri (3)

Fizyolojik etki
Kalp ritmini artırır
Solunum hızını artırır
Bazal metabolik hızı artırır
Katekolaminlerin etkilerini potansiyelize eder
Kadınlarda endometriyumu kalınlaştırır
Karbonhidrat, yağ ve protein katabolizmasını hızlandırır

Ayrıntılı açıklamaları TABLO 2'de de gösterildiği üzere, tiroid hormonları özellikle çocuklarda büyüme ve gelişme üzerinde, diğer büyüme üzerine etkili hormonlarla kompleks bir etkileşim oluşturarak olumlu katkıda bulunurlar. Normal düzeylerdeki tiroid hormonları, fetal ve neonatal beyin gelişimi için kritik öneme sahiptir (1,4). Genel metabolizma hızı, oksijen tüketimi ve ATP hidrolizi, kardiyak

debi, kalp atım ve solunum hızı, katekolaminlerin etkileri, karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerine etkileri vardır. Tiroid hormonlarının metabolizma üzerindeki etkileri bölüm 2.3.4'de ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açan çok sayıda hastalık tanımlanmıştır (1,4).Ancak tiroid bezi ve tiroid hormonları ile ilişkili hastalıkların tamamını bu çalışmada irdelemek yerine, bu çalışmanın odak noktalarından olan hipertiroididen **bölüm 2.4.1**'de bahsedilecektir.

2.3. Enerji Dengesi ve Tiroid Hormonları

2.3.1. Enerji alımı ve enerji tüketimi

Organizmanın ihtiyacı olan enerji, temel olarak karbonhidratlar, yağlar ve proteinlerdeki yüksek enerjili bağların yıkılarak kimyasal enerji (ve ısı enerjisi) olarak kullanılmasıyla elde edilir. Dolayısıyla vücudun enerji kaynağı çok yüksek oranda besleyici maddelerin alımına bağlıdır (5). Canlının enerjiye olan ihtiyacı, organizma tarafından "açlık hissi" şeklinde "fark edilir" ve canlıyı gıda arama ve beslenme davranışlarına yönlendirir. Açlık farkındalığının ve beslenme davranışlarının başlaması insanda "***genetik, sosyal, çevresel, öğrenilmiş, sirkadyen ve humoral pek çok parametrenin iç içe girdiği***" (5) ve yine net bir şekilde ortaya konmamış mekanizmalarla sağlanır.

Enerji tüketimiyse, majör bileşenleri bilinen, nispeten standardize edilebilmiş ve ölçülebilen bir kavramdır. Bu standardizasyon "günlük enerji tüketimi (GET)" olarak bilinmekte olup, evrensel olarak 'daily energy expenditure' (DEE) şeklinde kabul görmüştür. GET kabaca üç temel bileşenden oluşmaktadır (6). Bunlardan biri, besinlerin termik etkisi olup, GET'nin yaklaşık %10'unu oluşturur. Bir diğeri, 'physical effect' (PE) ile ifadelenen fiziksel aktivitelerin termik etkisidir ve bu bileşen GET'in %25'ine karşılık gelmektedir. Son ve en önemli bileşen ise 'Bazal Metabolizma Hızı'dır ve GET'in %65'inden sorumludur (şekil 2) (6).



Şekil 2.Günlük Enerji Tüketimi Dağılımı

2.3.2 Bazal Metabolizma Hızı (BMH)

Bazal Metabolizma Hızı (BMH), yatar pozisyonda, istirahat halinde ve açlık sonrası bir insanda, vücut fonksiyonlarının idamesi için gerekli olan 24 saatlik enerji miktarıdır. BMH açlık ve istirahat halindeki ve termonötral ortamda doku ve

organların tamamının bir günlük enerji tüketimi olarak da ifade edilebilir (7). Bazal metabolizma hızı doku ve organların metabolik hızından etkilenmektedir (7). Örneğin sindirim sisteminin, karaciğerin, beynin, kalbin ve böbreğin günlük enerji tüketimi dinlenmekte olan kas dokusuna göre sırasıyla 10, 15, 20, 35 ve 35 kattır. Adipoz doku ise dinlenmekte olan kas dokusunun sadece üçte biri kadar enerji tüketmektedir (8). Dolayısıyla vücut ağırlığının yaklaşık %7'sini oluşturan organlar, BMH'nın %60'ını oluşturmaktadır (9). BMH'yı etkileyen bileşenlere baktığımızda ise; yağsız vücut kitlesi (fat-free mass-FFM) ve yağ kitlesi (FM) olarak ifade edilen vücut kompozisyonu, cinsiyet, yaş, fiziksel aktivite ve nütrisyonel durum karşımıza çıkar. BMH'nın temel komponenti FFM olarak kabul edilir (8). Obez hastalarda FM daha çok ön plana çıkar (10). Cinsiyet olarak erkeklerde daha yüksek BMH bulunurken (10), yaş arttıkça BMH azalır (11).

2.3.3. Bazal Metabolizma Ölçüm Yöntemleri

Yüzyıldan uzun süreçte çeşitli aşamalardan geçen BMH ölçümü temelinde bir kalorimetri yöntemi kullanılarak karbondioksit üretimi ya da oksijen tüketimini ölçerek istirahat halindeki ısı üretiminin hesaplanmasıdır (12,13). Temel nedeni enerji üretimi olan gıda tüketimi sonrasında, besinlerdeki kimyasal enerji karbondioksit ve suya kadar parçalanır, dolayısıyla karbonhidratların, yağların ve proteinlerin ortak son durağı oksidasyondur. Günümüzde hastanın özel bir ortama alınarak (direkt) ya da yatak başında portatif bir kalorimetri cihazıyla yapılan (indirekt) kalorimetri

ölçümleri bulunmaktadır (12,13). Pratikliği nedeniyle indirekt kalorimetrilerin kullanımı daha yaygındır. Bu pratik kullanım neticesinde besin tüketimi, termogenez, fiziksel egzersizin mekanizmaları, diyabet ve obezitenin patogenezi konusunda büyük bilimsel sıçramalar elde edilmiştir (12,13). İndirekt kalorimetri, temelde gaz değişimini, yani O_2 alımını ve CO_2 tüketimini ölçer. Ana besin kaynakları olan glukoz, yağ asidi ya da aminoasitlerin her hangi birinin 1 molü yakıldığında, bu işlem için gerekli O_2 miktarı ve açığa çıkan CO_2 miktarı ve ısı bilinmektedir (12,13). Üretilen CO_2'in tüketilen O_2'e oranı olan 'Respiratuvar Katsayı' da yine her esansiyel besin maddesi için ayrı ayrı bilinmektedir. Bu katsayı glukoz için 1.00, yağlar için 0.70, proteinler için 0.80'dir (12,13). Respiratuvar katsayı üretilen karbondioksidin her litresi için kalorik bir değerin elde edilmesini sağlar, eğer indirekt kalorimetrilerde oksijen tüketimi net bir biçimde hesaplanabiliyorsa, bu yöntemle direkt olarak kalorik değer hesaplanabilir ve aslında daha güvenilir veri elde edilir (12,13).

İndirekt kalorimetrilerde ölçüm yapılacak kişinin soluduğu havayı sağlayan ve kişinin ekspirasyon esnasında değişime neden olduğu CO_2 ve O_2 düzeylerini ölçen hassas bir cihaz, ekspirasyon havasındaki su buharını tuzaklayan bir sistem ve elde edilen verileri kaydeden ve analiz eden bir bilgisayara ihtiyaç vardır (12,13).

Bazal metabolizma hızının doğru bir şekilde ölçülmesi için birtakım etkenlerin standardize edilerek kontrol altına alınması gerekmektedir. Kabaca, tüketilen gıdanın ve "aşırı" fiziksel aktivitenin etkilerinin metabolizma hızına olan

etkilerini ekarte etmek amaçtır. Bu nedenle, BMH ölçümlerinde öncelikle aşağıdaki kriterler sağlanmalıdır (14-16) :

- Ölçüm yapılacak kişi, ölçüm öncesi ve ölçüm esnasında uyku durumunda olmadan, fakat yatar pozisyonda tamamen istirahat halinde bulunmalıdır.
- Ölçüm yapılacak kişi, ölçüm öncesinden 10-12 saat öncesinden itibaren açlık halinde olmalıdır.
- Ölçüm yapılacak ortamın termo-nötral olması gerekmektedir; yani 22-26^{0}C düzeylerinde olmalıdır. Bu şekilde, vücudun termoregülatuar düzenleyici mekanizmaları ısı üretimine müdahil olmazlar. Bu sıcaklık aralığı, organizmanın bazal metabolik hızını idame edebilmesi için mümkün olan en düşük sıcaklıktır.
- Ölçüm yapılacak kişi herhangi bir duygusal stres içerisinde olmamalı, ayrıca kullanılan materyal de ona daha öncesinden anlatılmalı ve kişinin bu test için kullanılan envanter konusunda bilgi sahibi olması sağlanmalıdır.

2.3.4. Tiroid Hormonlarının Enerji Dengesindeki Yeri

2.3.4.1. Hücresel ve Mitokondri Seviyesinde Enerji Regülasyonu

Vücutta aerobik solunumun gerçekleştiği mitokondri organeli, enerji üretiminin temelinde en önemli merkezdir. Besin maddeleri belirli substratlara kadar yıkıldıktan sonra mitokondriye aktarılırlar ve burada Krebs siklusuna girerek,

mitokondri iç zarındaki elektron taşıma zincirinin son halkasına kadar elde edilen elektronları taşır ve son halkadaki ATP sentazın iç membranın birbirinden ayırdığı kompartmanlarda oluşturduğu gradyanı kullanarak ATP sentezi sağlarlar (17). İnsan vücudu gibi kompleks bir organizmanın hücresel fonksiyonlarının devam etmesinde, bu sistemin sorunsuz bir şekilde çalışması ve düzenleyici mekanizmalarla kontrol edilmesi gerekir. Mitokondrilerdeki oksidatif reaksiyonların hormonal kontrolünde başta tiroid hormonları olmakla birlikte, steroid hormonlarının ve insülinin de bu reaksiyonlarda regüle edici etkisi bilinmektedir (17).

Tiroid hormonlarının mitokondri düzeyindeki etkileri direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılır. Direkt yolla etkileşim mitokondri organelinin kendisinde bulunan tiroid hormonlarına spesifik bağlanma bölgeleriyle meydana gelir. Yapılan çalışmalarda yüksek afiniteli T3 reseptörleri mitokondri iç zarında gösterilmiştir (17,18). T3'ün bu spesifik reseptörlerle bağlanması durumunda organel içerisindeki DNA'nın transkripsiyon regülasyonunda görev aldığı gösterilmiştir (19). Tiroid hormonlarının indirekt etkileri ise en az iki şekilde olmaktadır; tiroid hormonları hücre çekirdeği içerisindeki reseptörlerle kompleks oluşturduklarında, bu kompleksler mitokondrial biyogenezden sorumlu genlerin aktivasyonunu regüle etmektedir. İkinci olarak da, tiroid hormonunun hedefinde olan bazı genlerin aktivasyonu neticesinde NRF-1, NRF-2 ve PPARɣ gibi transkripsiyon faktörlerinin sentezi artmakta ve bu faktörler üzerinden mitokondriyal regülasyona etki edilmektedir (17-19).

Tiroid hormonlarının termogenezi/kalorigenezi stimule ettikleri uzun bir zamandır bilinmektedir. Tiroid hormonları elektron transfer zincirinde ATP sentezi

esnasında elektronların çiftlenmesini (uncoupling) bozmaktadır (18,19). Özellikle T3 hormonunun hücrelerde uncoupling'i artırdığı yakın zamanda yapılmış çalışmalarda da gösterilmiştir. T3'ün bu konudaki etkilerine aracılık eden maddelerin başında UCP3 proteini yer almaktadır (18,19). T3 enjekte edilen hipotiroid ratlarda 48 saat içerisinde özellikle kas hücrelerinde bol miktarda ve aktif olarak bulunan UCP3 ekspresyonu pik noktasına ulaşmış ve aynı zamanda bazal metabolizma hızları da maksimum düzeylere ulaşmıştır. Ayrıca, tiroid hormonları iskelet kas hücrelerinde Na-K ATPaz enzimini stimule ederken, öte yandan tam tersi etkiyi ivmelendirerek vücuda Na iyonlarının sızmasını ve vücuttan K iyonlarının sızmasını artırır; bu da ayrıca Na-K ATPaz enzimlerinin daha yüksek hızlarda çalışmasını sağlar ve ATP tüketimini hızlandırarak metabolizma hızını artırır (18,19). Tiroid hormonlarının mitokondri ve hücresel metabolizma hızına etkisi ile ilgili araştırmalar günümüzde yeniden ivme kazanmış olup yakın zaman içerisinde pek çok konuya ışık tutacak yeni bulguların elde edilmesi beklenmektedir.

2.3.4.2. Santral Seviyede Enerji Dengesi ve Tiroid Hormonları

Vücudun enerji dengesinin orkestra şefliğini hipotalamus yürütmektedir. Hipotalamusta bulunan arkuat nükleus (ARC), paraventriküler nükleus (PVH), ventromedial nükleus (VMH), dorsomedial hipotalamik nükleus (DMH) yeme, sindirme, sindirime tabi tutulan yiyeceklerin absorbsiyonu, metabolizma ve enerji depolama gibi enerji dengesinin her aşamasından aldığı kompleks girdileri analiz

ederek bu süreçlerin fonksiyonelliğinin devamına yönelik etkilerde bulunurlar . Arkuat nükleus "vücuda besin alımının merkezi" olarak bilinmektedir; bu çekirdekte bulunan iki farklı nöron grubundan ilki, Agouti-related peptid (AgRP) ve nöropeptid Y (NPY) adlı oreksijenik maddeleri salgılayarak iştahı artırıcı etki gösterirler. İkinci nöron grubu ise POMC salgılayarak gıda alımını inhibe edici etkilere sahiptir. Hipotalamus ayrıca otonomik sinir sistemi üzerindeki bilinen regulator etkisini kullanarak periferik glukoz ve lipid metabolizmasını module eder (20).

2013 yılında Lopez ve arkadaşları hazırladıkları derlemede, tiroid hormonlarının enerji regülasyonu konusunda hipotalamusu denetleyen faktörlerden biri olduğunu belirtmişlerdir (20). T3 hormonu 'mammalian target of rapamycin' (mTOR) ve yukarıda bahsedilen UCP3 ile akraba UCP2 aracılığıyla ARC üzerine etki ederek besin alımını kontrol eder . T3'ün UCP2'yi stimule etmesiyle, AgRP ve NPY'nin sentezleri artmakta ve POMC'nin sentezi inhibe edilmektedir ve besin alımı artmaktadır. T3 ventromedial nucleusta bulunan AMPK yardımıyla kahverengi yağ dokusunda metabolik hızı artırıcı etki göstermektedir. T3 paraventriküler nükleusa etkisiyle, tam olarak bilinmeyen bazı yolaklarla hepatik glukoz metabolizmasının regülasyonunda rol oynar (20).

2.3.4.3. Enerji Mekanizmalarında Rol Alan Diğer Nöroendokrin Mekanizmalar

2.3.4.3.1. Nesfatin-1

Enerji regülasyonunda rol alan nöroendokrin mekanizmaların günümüzde gittikçe artan bir önemi vardır ve sık sık bu mekanizmalara yeni öğeler eklenmektedir. Yapılan çalışmalarda, akciğer karsinomundan türetilmiş, leptin ve leptin reseptörleri sentezleyen hücrelerde (SQ-5 hücre serisi), PPAR-γ ligandı ile (troglitazon) stimülasyonu sonrası NUCB2 kodlayan genin ekspresyonunun farklı hipotalamik nükleuslar ve beyin bölgelerinde arttığı saptanmıştır (21,22). NUCB2 (nucleobindin 2- bir diğer adı da DNA binding/EF-hand/acidic protein) daha önce bulunmuştu, ancak fonksiyonları bilinmiyordu. Oh-I ve arkadaşları aynı sonuçları nöronal (HTB185) ve adiposit (3T3-L1) kökenli hücrelerde de saptadıktan sonra NUCB2 proteini farelerin beyinlerine enjekte edilmiş ve sonucunda gıda alımının azaldığı bildirilmiştir (22).

NUCB2 396 aminoasitlik bir öncül protein olarak sentezlendikten sonra (23), prohormon konvertazlar ile nesfatin-1 (rezidü 1-82), nesfatin-2 (rezidü 85-163) ve nesfatin-3 (166-396) olarak ayrılmaktadır (21, 22). Ancak bunlardan sadece nesfatin-1 gıda alımını azaltıcı etki göstermektedir.

NUCB2 ekspresyonu beslenme regülasyonundan sorumlu olan hipotalamik bölgeler olan paraventriküler nükleus (PVN), supraoptik nükleus (SON), lateral

hipotalamik alan ve arkuat nükleus (ARC)'ta sentezlenmektedir (22). Nesfatin-1, PVN nükleustan TRH ile birlikte salınmaktadır (24). Bunun yanında, lokus seruleus, ventromedial medulla, serebellum, nervus vagusun dorsal motor çekirdeği gibi çok değişik alanlardan da sentezlenir (23). Bir sonraki aşamada ise NUCB2 ekspresyonunun periferik dokularda bulunup bulunmadığı sorgulanmış ve rodentlerde pitüiter bez, mide, pankreas beta hücreleri, testis ve adipoz dokuda sentezlendiği gösterilmiştir (20,23,25,26). Örneğin, NUCB2 mRNA seviyeleri, midenin gastrik mukozasında beyne göre 10 kat daha fazla saptanmıştır (25). NUCB2/nesfatin-1'in endokrin hücrelerde ve adipoz dokuda belirgin düzeylerde saptanmış olması, onun pek çok homeostatik süreçte dolaşımdaki bir hormon gibi görev aldığını göstermektedir.

Nesfatin-1 kan dolaşımında gösterilmiş olup, kan beyin bariyerini iki yönlü olarak geçmektedir (27). Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada insanlarda nesfatin-1 düzeyinin beyin omurilik sıvısı ve plazmada belirgin bir korelasyon içerisinde olduğu gösterilmiştir (28). Nesfatin-1, gerek santral (intraserebroventriküler) gerekse periferik (intraperitoneal ya da intravasküler) enjeksiyonda besin alımını azalttığı gösterilmiştir (29). Nesfatin-1'in yeni ve heyecan verici etkilerinden biri de, onun anoreksijenik etkisinden bağımsız olarak oluşturduğu anti-hiperglisemik etkisidir. Fareler üzerinde yapılmış bir çalışmada, nesfatin-1 zaman, doz, insülin bağımlı ve periferik etkiyle kan şekeri kontrolü sağladığı bildirilmiştir (29). Yakın zamanda tip 2 diyabetli insanlar üzerinde yapılmış bir çalışmada da benzer bir etki saptanmıştır (30).

Pankreas beta hücrelerinden nesfatin-1 sekresyonunun glukoz ile stimüle edildiği de gösterilmiştir (30).

Nesfatin-1'in enerji regülasyonu üzerinde etkisi olduğunu gösteren çalışmalar artan sayıda devam etmektedir. Nesfatin-1'in anoreksijenik etkisinin yanında, periferik dokulardaki insülin duyarlılığını ve dolaşımdaki insülin miktarını artırdığı gösterilmiştir (29). 43 obez olmayan birey üzerinde yapılan çalışmada, nesfatin-1'in açlık esnasında periferik konsantrasyonlarının vücut kitle indeksi (VKİ), %FM ve kan şekeri ile belirgin bir şekilde negatif korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir (31). Özkan ve arkadaslarının VKİ ile aralarında nesfatin 1'in de oldugu birçok enerji dengesi ilişkili peptidin düzeylerini karşılastırdığı çalışmada (32), VKİ ile nesfatin-1 düzeyi arasında negatif korelasyon görülmüştür. Aynı korelasyon ilişkisi Abacı ve arkadaşlarının (33) obez çocuklarda yaptıkları çalışmada da görülmüştür. Literatüre bakıldığında, diyabetes mellituslu ve obez hastalarda nesfatin-1 düzeyinin araştırıldığı çalışmaların yanında (30,34,35) endometriozis (36), anoreksiya nervoza (26,37), bipolar bozukluk (38), yanık hastaları (39), polikistik over sendromunda (PKOS) (40), periferik nesfatin-1 düzeyini araştıran çalışmalar da mevcuttur. Nesfatin-1 düzeyinin yaş ile değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (41).

2.3.4.3.2. Nöropeptid Y

Nöropeptid Y, yukarıda da belirtildiği üzere, temel ve en potent oreksijenik maddelerdendir ve enerji regülasyonunda önemlidir (42). NPY 36 aminoasit

rezidüsüne sahiptir, bunların her birinin sonunda tirozin rezidüsü bulunur. NPY'nin sonundaki Y, tirozini temsil etmektedir (42). Rodentlerde PVN içerisine enjekte edildiğinde en potent anoreksijenik etkilerden biri meydana gelmektedir (43). İlginç bir biçimde, NPY nedeniyle oluşan oreksijenik etkiyle beraber, kahverengi yağ dokusu ve diğer termojenik dokulara giden sempatik akım inhibe olmakta ve bu nedenle enerji tüketiminde bir azalma ve pozitif enerji dengesine bir kayma görülmektedir (44). NPY'ye ait 6 reseptör tanımlanmış olup, hiperfaji ve obeziteye sebebiyet veren reseptörün Y5 olduğu düşünülmektedir (45). Tiroid hormonlarının NPY'nin esas sentez yeri olan ARC ile olan ilişkisi yukarıda belirtilmiştir.

2.3.4.3.3. Agouti Related Peptid

Agouti Related Peptid (AgRP), NPY ile birlikte temel oreksijenik maddelerden olup ARC'den salınmaktadır. AgRP, agouti peptidinin bir homoloğu olup 108 amino asit uzunluğundadır ve temel anoreksijenik maddelerden biri olan α-MSH'ın reseptörleri olan melanocortin reseptör 3 ve 4' ü potent bir biçimde antagonize eder (46). AgRP'nin belki de yegane kaynağı ARC'dir. Broberger ve arkadaşları (47), farelerde ARC nükleusunu monosodyum glutamatla farmakolojik ablasyona maruz bıraktıklarında, dolaşımdaki AgRP düzeyleri sıfıra yakın bir değer almıştır. Bununla birlikte, AgRP farelerde ve insanlarda dolaşımda saptanabilir, üstelik yapılan bazı araştırmalarda serum AgRP düzeyinin insanlarda enerji homeostazı ile ilgili değişiklikler için kullanışlı bir marker olabileceğini belirtmiştir

(48). Gavrila ve arkadaşları (48), sağlıklı 108 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 2 gün boyunca aç bırakılan kişilerde serum AgRP düzeylerinin istatistiki olarak anlamlı bir şekilde yükseldiğini, rekombinant leptin uygulandığında ise AgRP düzeylerinin düştüğünü gösterdiler. AgRP düzeyleri ile hipotalamo-pitüiter aks arasındaki ilişki daha önceleri çalışılmıştır (46,47). Ancak bu ilişki tam olarak anlaşılabilmiş değildir. AgRP santral düzeyde TRH nöronlarını inhibe etmektedir (46). AgRP oreksijenik bir madde olmasına rağmen, AgRP düzeyleri arttığında serum T4 ve T3 düzeylerinin azaldığı görülmüştür (49).

2.3.4.3.4. Oreksin

Oreksin A-B 33 ve 28 kalıntılı peptidlerdir ve gıda alımını arttırdıkları gösterilmiştir (42). Oreksin A beslenme davranışlarının ve enerji dengesinin düzenlendiği lateral hipotalamik alanda sentezlenir (50). Lateral hipotalamik alan plazma glukozundaki değişimleri algılayarak çeşitli sinyaller alır ve belki de oreksin nöronları burada iştahı arttırarak plazma glukoz düzeyini arttırmada önemi vardır (42). Oreksin'in enerji dengesi ve beslenme davranışı üzerinde önemli etkileri vardır. Oreksin-A hem gıda alımını hem de enerji sarfiyatını arttıran ve böylece kilo alımına engel olan bir peptiddir (51). Oreksin hücreleri ve leptin reseptörünü eksprese eden NPY ve AGRP nöronları arasında resiprokal sinaptik iletişim vardır. Lateral hipotalamik ve dorsal perifornikal çekirdek beslenme ile ilgili dengenin sağlandığı alandır ve oreksin de buradan sentezlenmektedir. Farelere intraserebroventriküler

oreksin A veya B enjeksiyonu gıda alımını arttırmıştır. Oreksinlerin indüklediği beslenmedeki artış, glukoz seviyelerindeki değişimden farklı olarak oreksin enjeksiyonu sonrası enerji metabolizmasındaki artışa bağlı olabilir. Beslenme ve enerji dengesi karmaşık ilişkiler içerisindedir, bahsettiğimiz nörotransmitterler beslenme ile ilgili davranışları ve dolayısıyla vücut ağırlığını kontrol eder, bunların diğer hipotalamik nörotransmitterler ile nasıl bir ilişki içerisinde olduğunu tahmin etmek zordur (42).

2.4. Hipertiroidizm ve Enerji Dengesi

2.4.1. Hipertiroidizm

Hipertiroidi tiroid bezinin aşırı miktarda serbest (proteinlere bağlı olmayan, sirkülasyona katılan tiroid hormonları) T3 ve/veya T4 hormonu salgılamasıdır. Hipertiroidizm tablosu asemptomatik olabildiği gibi, aşırı tiroid hormonu sentezine bağlı çok çeşitli semptomlar görülebilmektedir. Endişe, irritabilite, artmış solunum hızı, artmış kalp ritmi, el titremeleri, uykuda zorluk, derinin incelmesi, saç dökülmesi ve özellikle kollarda ve uyluk bölgelerinde kas güçsüzlüğü sık görülen semptomlardır. Hipertiroidi kadınlarda daha fazla görülmektedir (52). Artmış iştaha rağmen kilo kaybı sıktır ve kimi zaman ciddi boyutlara ulaşabilir. Menstrüel periyodlar daha az sıklıkla olabilir. Hiperglisemi, poliüri, polidipsi, pretibial miksödem ve terleme belirgindir (1,53).

Hipertiroidinin en sık nedeni Graves hastalığı olup, otoimmün bir hastalıktır. Hipertiroidinin en sık nedenidir, ancak sıklığı dünyanın çeşitli bölgelerinde farklılık gösterir, örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde hipertiroidinin %90 sıklıkta nedeni Graves hastalığı iken, İsviçre'de hipertiroidi nedenlerinin %47'sini oluşturmaktadır (53). Diğer major nedenler toksik tiroid adenomu ve toksik multinodüler guatrdır. Tiroiditler, aşırı tiroid hormonu alımı, amiodaron, postpartum tiroidit, struma ovari ve TSH sekresyonu yapan pitüiter adenomlar da hipertiroidiye yol açar (tablo 3) (1). En sık etken olan Graves hastalığı daha ayrıntılı bir şekilde irdelenecektir.

Tablo 3. Hipertiroidzm nedenleri (1)

Hipertiroidizm
Graves hastalığı
Oral tiroksin tabletlerinin aşırı yada reçetesiz kullanımı
Toksik multinodular guatr
Tiroiditler
Amiodarone
Postpartum tiroidit
Struma ovarii
Pitüiter Adenomlar

Graves hastalığı otoimmün bir hastalık olup özellikle kadın popülasyonunda sıktır, tüm kadınlarda Graves hastalığı sıklığı %2 olarak bildirilmiştir. Hastalıkta kadın:erkek oranı 7:1'dir (53). En sık olarak genetik temelli geçiş gözlenir. HLADR3 özellikle genetik geçişle ilişkili bulunmuştur (54). Bununla birlikte enfeksiyöz etkenlerin de immünolojik yanıtları tetikleyerek antikor oluşumuna neden olabileceği düşünülmektedir. İmmunoglobulin G tipinde, TSH reseptörüne karşı gelişen

antikorlar TSH gibi davranarak, T3 ve T4 sekresyonunu artırır ve kandaki TSH miktarı düşer. TSH reseptörlerine karşı üç antikor tanımlanmıştır; tiroid stimule edici immünoglobulinler (TSI), tiroid büyütücü immunoglobulünler (TGI) ve tirotropin bağlayıcıları inhibe edici immünoglobulinler (TBII) (1,55).

Graves hastalığının tanısı klinik olarak konur, TFT ile tanı doğrulanır. Graves hastalığında hipertiroidizimin tüm semptomları görülse de, bunlardan farklı olarak oftalmopati, guatr ve pretibial miksödem Graves hastalığına özgüdür (53). Fizik muayenede simetrik olarak büyümüş ağrısız tiroid bezi palpe edilir. Ayrıca göz kapaklarının tam olarak birbirine kapanmamasına neden olan oftalmopati nedeniyle aşırı göz yaşı salgısı ve kalpte sinus taşikardisinden, atrial fibrilasyona ve prematür ventriküler kontraksiyona kadar değişen taşiaritmiler görülebilir (53).

Graves hastalığının tedavisinde, tiroid hormonlarının düzeyini azaltan anti-tiroid ilaçlar, Radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi (I-131) ve tiroidektomi vardır. Bunlardan anti-tiroid ilaç tedavisi Avrupa ve Japonya'da en sık tedaviler iken, Amerika Birleşik Devletleri'nde RAİ tedavisi en sık başvurulan tedavi seçeneğidir. Kullanılan ilaçlar metimazol, propiltiyourasil ve karbimazoldür. Beta-blokerler artmış sempatik aktivitenin neden olduğu semptomların tedavisinde kullanılırlar (53).

2.4.2. Hipertiroidizmin Bazal metabolizma ve Enerji Dengesine Etkisi

Hipertiroidizm artmış enerji tüketimi, artmış glukoz döngüsü, artmış lipoliz ve artmış protein döngüsü ile karakterize, katabolik bir durumdur. Hipertiroidili

farelerde spontan fiziksel aktiviteden bağımsız olarak bazal metabolizma hızının arttığı gösterilmiştir (56). Lahesmaa ve arkadaşları (57), yaptıkları bir çalışmada bazal metabolik hızın önemli regülatörlerinden kahverengi yağ dokusunun metabolizmasının hipertiroidili hastalarda (n=8) arttığını göstermişlerdir. Ayrıca iskelet kaslarındaki glukoz utilizasyonu hasta ötiroid olduğunda normale dönmüştür. İnsan kas hücrelerinde Na-K ATPaz aktivitesinin hipertiroidili hastalarda %89 oranında arttığı ve eş zamanlı olarak enerji tüketiminin de %41 oranında arttığı gösterilmiştir (58). Tiroid hormonlarının aşırı oluşunun ortaya çıkardığı besinsel yetersizlik hali, organizmada bu eksikliği gidermeye yönelik etkiler oluşturur. Hipertiroidide hücre içine glukoz girişini sağlayan GLUT-4 ve GLUT-3 transport proteinleri IGF-1 aracılı bir mekanizmayla artmaktadır (59). Bech ve ark. tedavi edilmemiş 9 Graves hastasında, pankreas beta hücrelerinde kalitatif ve kantitatif bozukluklar saptamış ve bunun glukoz intoleransına sebep olduğunu göstermişlerdir (60). Hipertiroidi periferik dokularda lipolizi indükleyerek, gliserol ve nonesterifiye yağ asitlerinin oluşumunu, ayrıca Cori siklusunu da indükleyerek kaslarda protein yıkımını artırır, karaciğerde glukoneogenezin artışını sağlar. Bu da artmış metabolizmanın ihtiyaç duyduğu glukoz miktarının artmasını sağlamaktadır. Bu durumun da katkıda bulunduğu insulin rezistansı hipertiroidili hastalarda sık bulunan bir bulgudur (61). İnsülin rezistansından sorumlu diğer mekanizmalara adipoz dokuda artmış IL-6 düzeylerinin de yol açabileceği söylenmektedir.

2.4.3. Hipertiroidizm ve Santral Enerji Regülatörü Hormonlar Arasındaki İlişki

Hipertiroidili hastalarda iştah artışının santral mekanizmalarla ortaya çıktığı iddiası pek çok çalışmanın konusu olmuştur. Tiroid hormonlarının enerji dengesine olan santral etkisini açıklarken bahsettiğimiz üzere, arkuat nukleusta T3'e cevap olarak sentezlenen mTOR, AgRP ve NPY gibi oreksijenik hormonların mRNA'larında artışa neden olurken, anoreksijenik POMC'nin mRNA'sında azalmaya neden olur (20). Hipertiroidili ratlarda mTOR'un santral inhibisyonu sağlandığında yeme davranışlarında azalma görülmüştür (20). Lopez ve arkadaşları farelere periferik ya da santral T3 verilmesi halinde kahverengi yağ dokusunun yıkınının arttığını göstermişlerdir (62).

Hipertiroidide nöroendokrin hormonların etkileri, kandaki düzeyleri ve tirotoksikoz ile ilişkisi henüz aydınlatılabilmiş değildir. Bunlardan nesfatin-1'in çok önemli santral enerji dengesi regülatörlerinden olduğu yeni anlaşılmaktadır ve hipertiroidi ile ilişkisi henüz anlaşılamamıştır. Bildiğimiz kadarıyla hipertiroidi ile nesfatin-1 arasında ilişkiyi araştıran yanlızca bir çalışma vardır (63). AgRP'nin mRNA düzeylerinin tiroid hormonlarının fonksiyonlarından direkt olarak etkilenmediği gösterilmiş, fakat kandaki AgRP düzeyleri ile tiroid hastalıkları ilişkisi hakkında herhangi bir çalışma yapılmamıştır (64). Yine prepro-oreksin mRNA'larının rat hipotalamusu ve adrenal bezlerindeki düzeyleri, tiroid hormonları ile direkt ilişkili değildir (65) . NPY'nin, AgRP gibi mTOR aracılı mekanizmalarla

tiroid hormonları tarafından kontrol edilmekte olduğu iddia edilmiştir (66). Fakat bu hormonların da hipertiroidili hastalardaki kan düzeyleri hakkında yeterli bir bilgiye ulaşılamamıştır.

Tiroid hormonlarının AgRP ve NPY gibi iştah üzerine etkili hormonların beyindeki dağılımları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (20,46,49). Hipertiroidide iştah ve besin tüketimi artmaktadır (1). Oreksijenik hormonlar olan oreksin-A, AgRP, NPY ve anoreksijenik hormon olan nesfatin-1'in periferik kan düzeyleri hipertiroidide değişebilir. Çalışmamızda amacımız, hipertiroidili hastalarda görülen iştah artışı, kilo kaybının BMH, iştah ilişkili hormonlar ile ilişkisini ve hipertiroidinin iştah ilişkili hormonların periferik kan düzeyleri üzerine olan etkisini araştırmaktır.

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Hasta seçimi ve çalışma dizaynı

Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun (25.04.2012 tarihli toplantısında karar no:173) onayı alındıktan sonra, hasta ve kontrol grubundan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınarak çalışma başlatıldı. Çalışma, hasta grubunun tedavi öncesi ve antitiroid tedavi başlandıktan ortalama 10,2 ay sonra (en az 3 ay, en fazla 15 ay) hastalar ötiroid haldeyken değerlendirildiği ve sağlıklı kontrol grubu ile de karşılaştırıldığı prospektif longitudinal bir çalışmadır.

Nisan 2012 tarihinde başlayan çalışmamıza, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinololoji Bilim Dalı polikliniğine başvuran, öykü, fizik muayene ve laboratuar testleriyle "aşikar hipertiroidi" tanısı konulan hastalar ve sağlıklı kişiler kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların özellikleri:

- Klinik olarak aşikar hipertiroidi
- Laboratuar değeri olarak serbest T3:3,71 pg/ml'nin ve/veya serbest T4:1,48 ng/dl'nin üzerinde
- TSH:0,35 μIU/ml'nin altında saptanması
- RAİ Uptake oranında artış
- TRAB (+)
- Tiroid sintigrafisinde diffüz tutulum olan hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

Bu hastalar ve kontrol grubu için dışlama kriterleri aşağıda sıralandığı gibidir:

- Gebelik (son 1 yıl içerisinde),

- Laktasyon,
- Kronik hastalıklar (böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, vb.) ,
- İştah ve endokrin hormonları etkileyebilecek hastalıklar (diyabetes mellitus, cushing, akromegali, gastrointestinal hastalıklar, vb.)
- Psikiyatrik hastalıklar (anoreksia nervosa, major depresyon, psikoz vb.) ,
- İştahı etkileyebilen ilaçların kullanımı (kortikosteroid, vb.) ,
- Son 3 ay içinde antitiroid tedavi almış olmak, tiroid ve/veya boyuna radyoterapi öyküsü olması.

3.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubu seçimi için sT3, sT4, TSH değerleri normal sınırlar içinde olan, tiroid hastalığı öyküsü olmayan, hipertiroidi grubundaki hastalarla yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi açısından benzer olan, sağlıklı gönüllüler çalışmaya davet edildi. Hipertiroidi grubundaki dışlama kriterleri kontrol grubuna da uygulandı. Kontrol grubuna alınan vakaların bazal metabolizma hızı, VKİ, 24 saatlik bireysel besin tüketim kaydı ölçümleri yapıldı. Enerji dengesi ile ilişkili hormonların periferik kan düzeyi ölçüldü.

Tedaviye başlamadan önce, klinik ve laboratuvar değeri olarak aşikar hipertiroid dönemdeyken hastalardan 10 saatlik açlık sonrası, sabah saat 08:00 - 10:00'da alınan kan örneği santrifüj edilerek iştah ile ilişkili hormonların düzeylerinin ileride çalışılması amacıyla serum ve plazma örnekleri ayrıldı. Stabiliteyi arttırmak üzere hastaların plazma örneklerine aprotinin ilave edildi ve -80 derecede muhafaza

edildi. Eş zamanlı olarak hastaların bazal metabolizma hızları, VKİ, 24 saatlik bireysel besin tüketim ölçümleri yapıldı. Hastaların ilk değerlendirilmesi yapıldıktan sonra ötiroidi sağlanması amacıyla antitiroid tedavi (metimazol 15-60mg) başlandı. Takip vizitlerinde, uygun tedaviye rağmen laboratuvar değeri olarak ötroidi sağlananamayan, klinik olarak hipertiroidi semptomları devam eden sadece bir hastaya RAİ tedavisi verildi. Hastalara çalışma nedeniyle farklı bir tedavi uygulanmadı. Ötiroidi sağlanan (serum serbest T3, serbest T4 ve TSH düzeyleri normal sınırlarda) hastalarda takibe devam edildi. 3-15 aylık takip süresi içinde antitiroid ilaç, RAİ tedavisiyle veya ilaçsız olarak en az 1 ay süreyle ötiroid olan hastalarda tedavi öncesi yapılan iştah ile ilişkili hormonlar, bazal metabolizma hızı, VKİ, 24 saatlik bireysel besin tüketim ölçümü tekrarlandı. Kısaca, iştah ile ilişkili hormonlar olan nesfatin-1, oreksin A, AgRP, NPY kandaki düzeyleri, VKİ, 24 saatlik besin tüketim kaydı, bazal metabolizma hızı hipertiroidi hasta grubunda hipertiroid durumda ve takip sonrası ötiroid durumdayken ve sağlıklı kontrol grubunda ölçüldü.

3.3. Biyokimyasal değerlendirmeler

3.3.1. Tiroid Fonksiyon Testleri

Hastalardan en az 10 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00 - 10:00 arasında biyokimyasal incelemeler için kan örnekleri alındı. TSH (µIU/ml), sT4 (ng/dl), sT3

(pg/ml), anti Tg (U/ml), anti TPO (U/ml), TRAB (U/L) parametreleri kemiluminisans metodu ile ölçüldü (*Abbott Architecht I200 otoanalizör, USA).*

3.3.2. Enerji Dengesi İle İlişkili Hormonların Ölçümü

Hastalardan ‘’etilendiamin tetraasetik asit’’li (EDTA) ve EDTA’sız biyokimya tüplerine kan örneği alındı. Enerji dengesi ile ilişkili hormonlardan Nesfatin-1, Oreksin A, NPY, AgRP ölçümleri için bu analizleri yapacak ticari kitin (Phoenix Pharmaceuticals, European Branch; Karlsruhe, Germany-Burlingame CA) önerdiği prosedüre uygun olarak EDTA’lı tüp için bir proteaz inhibitörü olan aprotinin 100µL/mL olacak şekilde tüpe eklendi ve karışması sağlandı. Numuneler dakikada 1600 devirde 15 dakika boyunca +4 santigrad derecede santrifüj edildikten sonra ayrılan plazma ve serum örnekleri analize kadar – 80 derecede saklandı. Ölçümler için immünoenzimatik yöntem (İEY) kullanıldı,

Serum Nesfatin-1 düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile hazır kit (Phoenix pharmaceuticals Human, Nesfatin-1(1-82) ELISA kit; Karlsruhe, Germany-Burlingame CA) kullanılarak analiz edildi. Kitin sensitivitesi 0,78 ng/ml, intra-assay varyasyonu <%10, inter-assay varyasyonu <%15 idi. Plazma AgRP düzeyleri İEY yöntemi ile hazır kit (Phoenix Pharmaceuticals Agouti-Related protein insan AgRP (83-132) Amide EIA Kit; Karlsruhe, Germany) kullanılarak analiz edildi. Kitin sensitivitesi 0,05 ng/ml, intra-assay varyasyonu <%10, inter-assay varyasyonu <%15 idi. Plazma Neuropeptide Y düzeyleri İEY yöntemi ile hazır kit

(Phoenix pharmaceuticals Neuropeptide Y (NPY) EIA Kit) Karlsruhe, Germany) kullanılarak analiz edildi. Kitin sensitivitesi 0,16 ng/ml, intra-assay varyasyonu <%10, inter-assay varyasyonu <%15 idi. Plazma Oreksin A düzeyleri İEY yöntemi ile hazır kit (Phoenix pharmaceuticals Orexin A extraction free EIA Kit, Karlsruhe, Germany) kullanılarak analiz edildi. Kitin sensitivitesi 0,13 ng/ml, intra-assay varyasyonu <%10, inter-assay varyasyonu <%15 idi.

3.4. Antropometrik ölçümler ve vücut kompozisyonu ölçümü

3.4.1. Bazal Metabolizma Hızı

Çalışmaya katılan hastaların bazal metabolizma hızları, indirekt kalorimetri prensibiyle çalışan Fitmate bazal metabolizma test cihazı (CosMed; ABD) ile ölçülerek, bireyin mutlak dinlenme anındaki enerji ihtiyacı tespit edilmiştir. Ölçüm için fitmate ağızlık kullanılarak hastanın ortalama oksijen tüketimi kapasitesinden (VO_2) dinlenme halindeki metabolizma hızı hesaplanmıştır.

3.4.2. Vücut Kompozisyon Ölçümleri

INBODY 720 cihazı kullanılarak vücudun 5 ayrı bölgesi için segmental yağ analizi, iskelet kas ağırlığı, beden kitle indeksi, bel/kalça oranı, intrasellüer (ICW) ve ekstrasellüler sıvı (ECW) düzeyi tespit edildi.

VİSCAN cihazı kullanılarak abdominal bölgedeki yağlanma derecesi tespit edildi.

3.5. 24 Saatlik Bireysel Besin Tüketimi ve Bilgisayar Destekli Beslenme Programı,

Beslenme Bilgi Sistemi (BeBİS)

Çalışmaya katılanların besin tüketim durumları "24 saatlik bireysel besin tüketim yöntemi" kullanılarak belirlendi. Bu yöntemle bireylerin gün boyunca aldığı besinlerin tür ve miktarları saptanıp, enerji ve besin öğelerinin miktarları belirlendi ve tüketilen besinlerin ortalama enerji ve besin öğesi değerleri "Bilgisayar Destekli Beslenme Programı, Beslenme Bilgi Sistemi (BeBİS)'' kullanılarak hesaplandı. BeBİS ticari bir yazılım programı olup, diyet tedavisi, menü planlama, gıda analizi, araştırma ve eğitim ile ilgili çeşitli uygulama alanlarında kolaylık sağlar. Programda günlük hayatta tüketilen pek çok yiyecek maddesinin ve menülerin tanımları ve kalorileri bulunmakta olup porsiyon miktarları ayarlanabilir (67).

3.6. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, mediyan [minimum – maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup

olmadığı ki kare testi ile araştırıldı. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro Wilks testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından bağımsız gruplar arası farklılıklar, parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile incelendi. Parametrik test varsayımlarının sağlanmaması durumunda ise grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Hipertiroid ve ötiroid hastalar arasında farklılık olup olmadığı, parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımlı gruplarda t testi ile, sağlanmaması durumunda ise Wilcoxon testi ile incelendi. Sayısal değişkenler arası ilişki Pearson veya Spearman korelasyon katsayısı ile verildi. Sayısal değişkenleri etkileyen faktörler çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi ile araştırıldı. Regresyon analizinde normal dağılmayan değişkenler için dönüşüm metodları kullanılarak normal dağılımları sağlandı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.7. Bütçe

Araştırma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Proje birimi tarafından desteklendi (proje no:01/2012-42).

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı bulgular

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji polikliniğine başvuran hastalardan, öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleriyle aşikar hipertiroidi tanısı konulan 21 hasta (16 kadın (%76,2), 5 erkek (%23,8)) ve 33 sağlıklı gönüllü (25 kadın (%75,76), 8 erkek (%24,2)) çalışmaya alınmıştır. Her iki grup cinsiyet açısından benzer bulunmuştur (p=1). Yaş ortalaması hasta grubunda 39,6 ± 11,6 yıl olup, kontrol grubuyla benzer bulunmuştur (p=0,39). Hasta grubunun VKİ ortalaması 25 ± 4,4 kg/m² olup, kontrol grubuyla benzer bulunmuştur (p=0,946). Hipertiroid hastaların antitiroid tedavi başlandıktan ortalama 10,2 ± 2,8 ay sonra ötiroid haldeki değerlendirmeleri yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun ölçülen laboratuvar değerleri tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümleri, laboratuar değerleri, BMH ve dietle kalori alım miktarı arasındaki ilişki

	Hasta grubu (tedavi öncesi hipertiroid) n:21	**Hasta grubu (tedavi sonrası ötiroid) n:21**	**P değeri (hipertiroid ile ötiroid)**	**Kontrol grubu n:33**	**P değeri (hipertiroid ile kontrol grubu)**	**P değeri (ötiroid ile kontrol grubu)**
Yaş (yıl)	39,6±11,6			36,4±14,4	0,39	
Cinsiyet (K/E)	16/5	16/5		25/8	1	1
BKİ (kg/m²)	25±4,4	26,5±4,8	**0,001**	25±4,3	0,946	0,257
Kalori alım miktarı (kcal)	1686,5±424,8	1469,6±890,3	**0,039**	1569,7±262,5	0,267	0,621
BMH (kcal/gün)	1668,6±399,7	1554,2±391,9	0,099	1447,7±265,9	**0,018**	0,239
TSH (µIU/ml)	0,01 (0-0,02)	1,35±0,72	**<0.001**	1,24 (0,47-2,46)	**<0.001**	0,998
sT3 (ng/dl)	6,1 (1,6-21,9)	2,86 (2,29-3,50)	**<0.001**	3,07 (2,5-3,71)	**<0.001**	0,038
sT4 (pg/ml)	1,9 (0,8-4,64)	1,06±0,063	**<0.001**	1,16 (0,93-1,45)	**<0.001**	<0.001
anti Tg (U/ml)	52,2 (1,49-2860,76)	7,08 (0,43-871)	<0.001	1,05 (0,02-162,31)	<0.001	<0.001
anti TPO (U/ml)	249,16 (3,52-29320,0)	183,5 (0,2-7280,0)	0,001	0,21 (0,01-91)	<0.001	<0.001
TRAB (U/L)	16,24 (1,35-147)	7,89 (1,62-83,71)	0,004	5,77(0,36-12)	<0.001	0,034
Nesfatin-1 (ng/ml)	1.35 (1.04-5.40)	1.09 (0.71-5.54)	**0,003**	0.97 (0.64-25.55)	**<0.001**	0,414
Oreksin A (ng/ml)	0,83±0,15	1,14±0,27	**<0.001**	1,23±0,21	**<0.001**	0,20
Agrp (ng/ml)	0,31 (0,17-0,65)	0,31 (0,12-0,67)	0,768	0,29 (0,14-10)	0,887	0,657
NPY (ng/ml)	1,36 (0,35-10,0)	1,63 (1,02-2,43)	0,217	1,36 (0,70-4,36)	0,83	0,29

BKI: Beden kitle indeksi, TSH:Tiroid stimülan hormon, BMH:Bazal metabolizma hızı, Anti Tg: Tiroglobuline karşı gelişen antikor, Anti TPO: Tiroid peroksidaz antikoru, TRAB: TSH reseptör antikor, NPY: Nöropeptid Y, Agrp: Agouti-related peptid
Normal dağılım gösteren değerler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değerler ise ortanca [minimum-maksimum] olarak verilmiştir

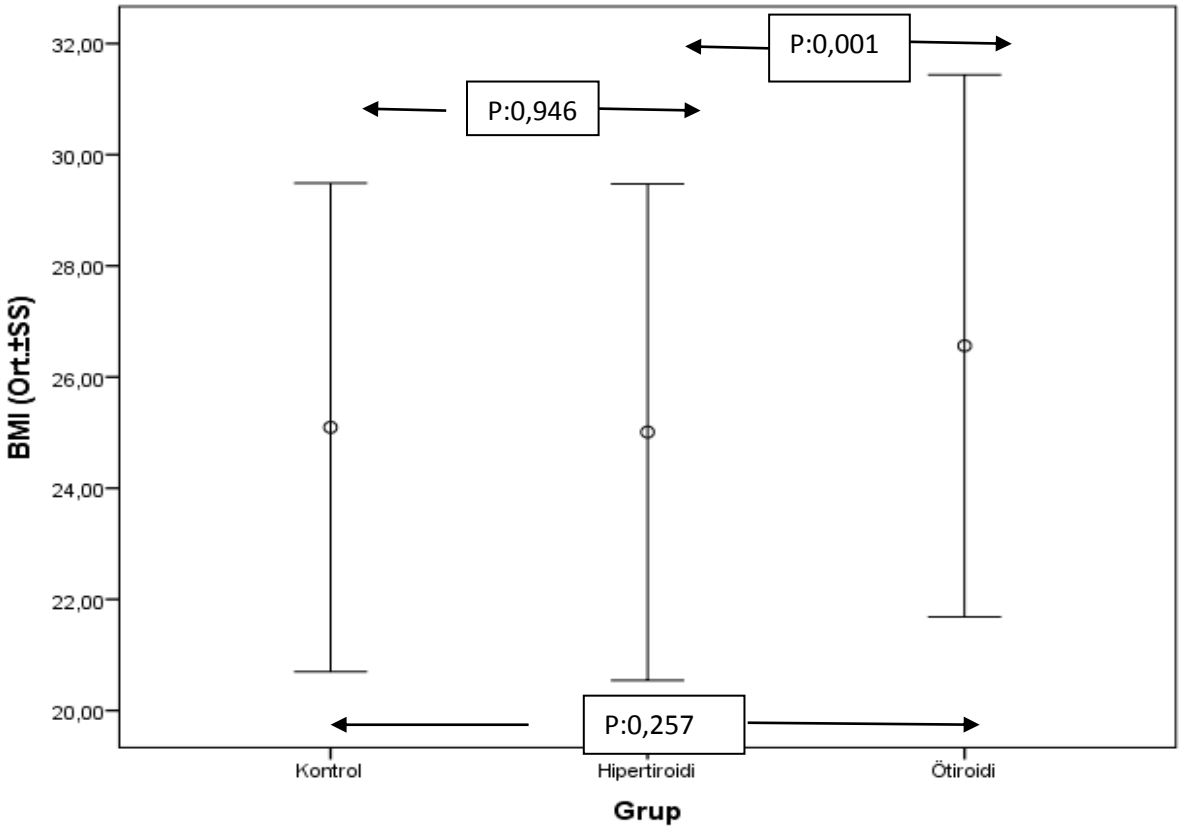
Hipertiroid hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında bel çevresi, bel/kalça oranı, ICW, ECW, toplam vücut suyu, karın bölgesi yağlanma, vücut yağ ağırlığı, yağsız vücut ağırlığı, iskelet kas ağırlığı, vücut yağ yüzdesi değerlerinde anlamlı değişiklik görülmemiştir (p>0,05) (tablo 5). Ancak hipertiroid hasta grubunda ötroidi sağlandığında hipertiroid haldeki ölçümlere göre vücut yağ yüzdesi haricindeki tüm vücut kompozisyon ölçümlerinde artış olduğu saptandı (p<0,05). Vücut yağ yüzdesinde değişiklik saptanmadı (tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun vücut kompozisyon ölçümleri arasındaki ilişki

	Hasta grubu (tedavi öncesi hipertiroid) n:21	**Hasta grubu (tedavi sonrası ötiroid) n:21**	**P değeri (hipertiroid ile ötiroid)**	**Kontrol grubu n:33**	**p değeri (hipertiroid ile kontrol grubu)**	**P değeri (ötiroid ile kontrol grubu)**
Karın bölgesi yağlanma(%)	35.9(19.7-50.6)	39.5(20.3-50.8)	**0.003**	31.9(15.6-56)	0.729	0.152
Bel çevresi(cm)	94(73-117)	101(79-121)	**0.001**	93(73-138)	0.790	0.234
Bel/Kalça oranı(cm)	0.89(0.77-1)	0.92(0.79-1.03)	**<0.001**	0.9(0.79-1.01)	1	0.180
ICW(lt)	18.7(17-27.7)	20.75(17.8-29.4)	**<0.001**	20.2(16.4-14.9)	0.07	0.690
ECW(lt)	11.8(10.7-17)	12.6(11.1-18)	**0.003**	12.4(10.2-20.4)	0.356	0.638
Toplam vücut suyu(lt)	30.4(27.7-44.6)	33.3(28.9-47.1)	**<0.001**	32,6(26.7-55.3)	0.166	0.638
Vücut yağ ağırlığı(kg)	21(9.2-39.2)	24.2(11.1-43.3)	**0.031**	18.3(7.7-41.7)	0.472	0.198
Yağsız vücut ağırlığı(kg)	41.5(37.7-60.6)	46.3(39.2-64)	**<0.001**	44.1(36.5-75.5)	0.163	0.316
İskelet kas ağırlığı(kg)	22.4(20.2-34.1)	25.05(21-36.4)	**<0.001**	24.4(19.4-43.5)	0.084	0.743
Vücut yağ yüzdesi(%)	33.6(19.6-49)	33.05(19.8-49.6)	0.641	29.6(13.4-46)	0.435	0.260

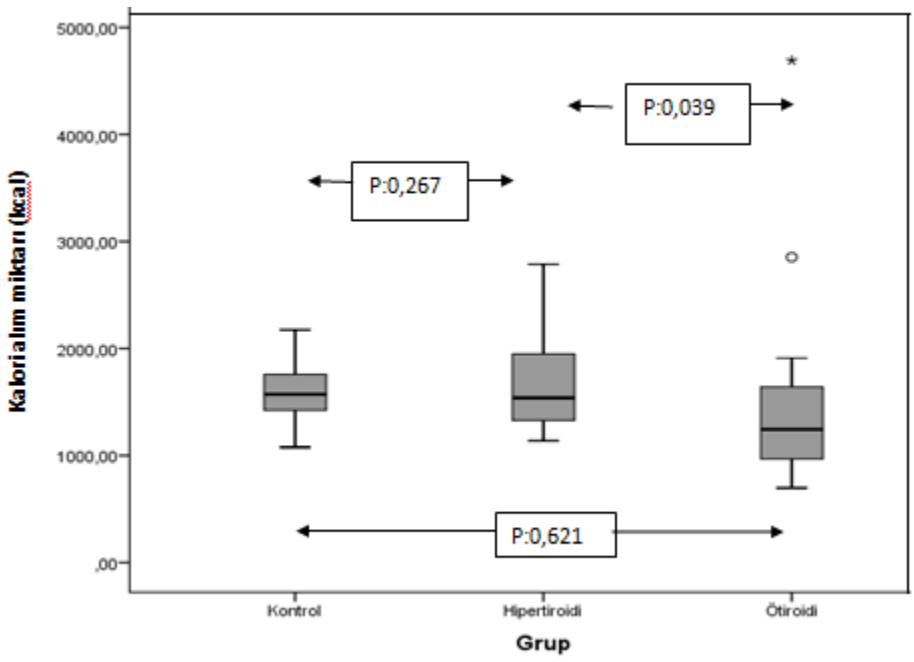
ICW: hücre içi su, ECW: hücre dışı su

Hipertiroid hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında VKİ değerinde anlamlı değişiklik görülmemiştir (p=0,946) (tablo 4). Hipertiroid hasta grubunda ölçülen VKİ değeri, bu grupta antitiroid tedavi ile ötroidizm sağlandıktan sonra ölçülen VKİ değerine göre daha düşük saptanmıştır (p=0,001) (şekil 3). Çalışmamızda korelasyon analizlerinde vücut kompozisyon ölçümlerinden sadece VKİ kullanılmıştır.



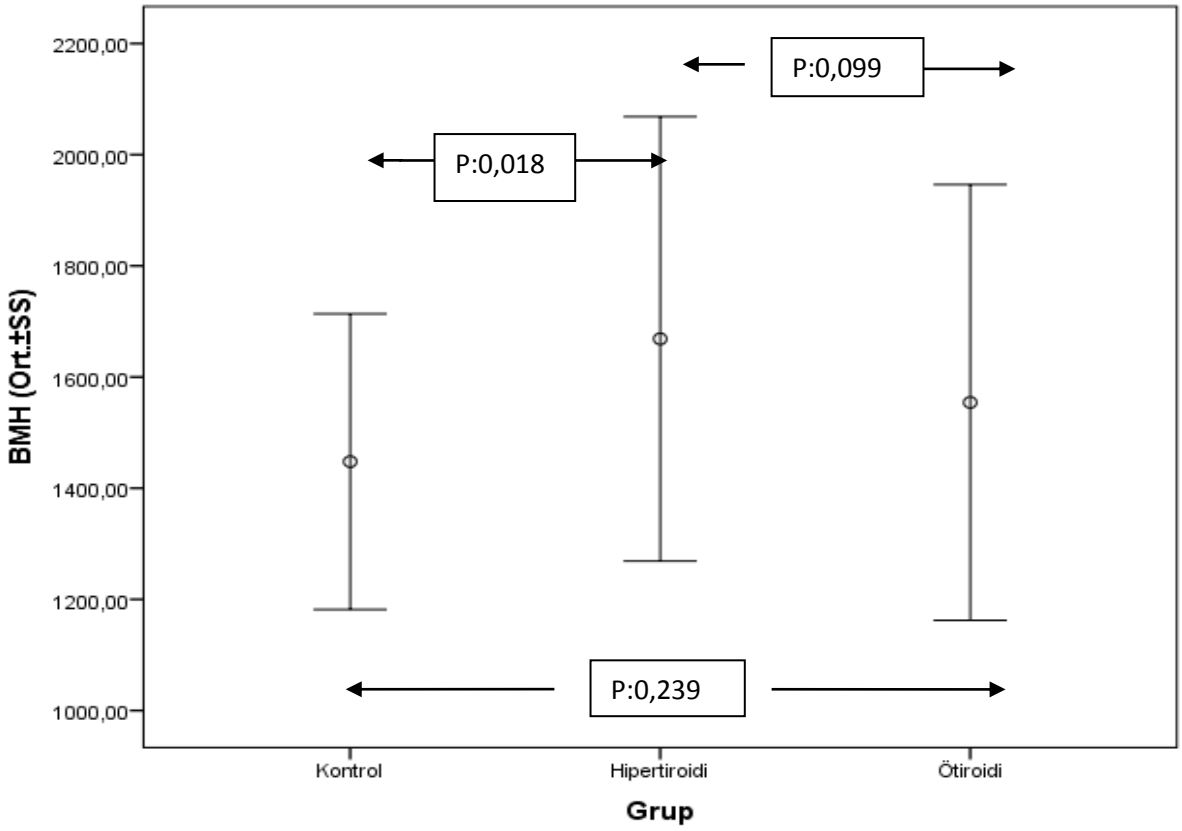
Şekil 3. Hipertiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda BMI düzeyleri

Hipertiroid hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, diyetle kalori alım miktarı değerinde anlamlı değişiklik görülmemiştir (p=0,267), ancak hipertiroid hasta grubunda ölçülen diyetle kalori alım miktarı, bu grupta antitiroid tedavi ile ötroidizm sağlandıktan sonra ölçülen diyetle kalori alım miktarına göre daha yüksek saptanmıştır (p=0,039) (şekil 4).



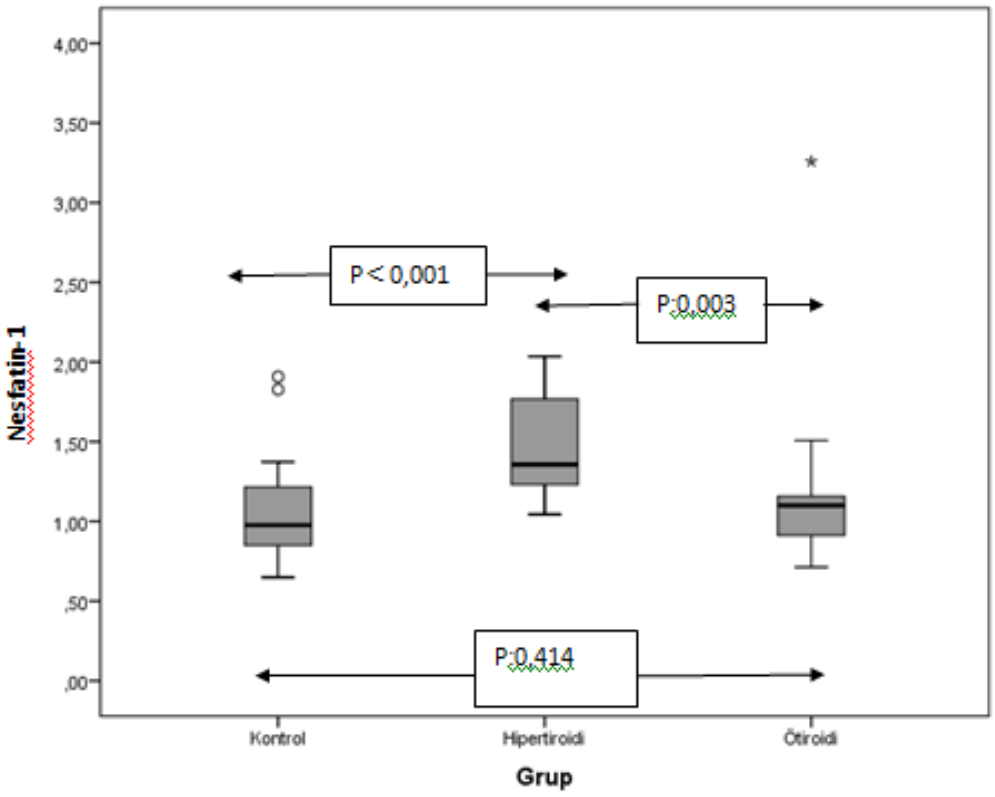
Şekil 4. Hipertiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda diyetle kalori alım miktarı

Hipertiroid hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda BMH yüksek bulunmuştur (p=0,018). Hipertiroid hasta grubu antitiroid tedaviyle ötiroidi sağlandıktan sonra ölçülen BMH düzeyi hipertiroid hasta grubuna göre daha düşük ölçülmüştür, ancak bu fark istatiksel olarak anlamlı değildir (p=0,09) (şekil 5).



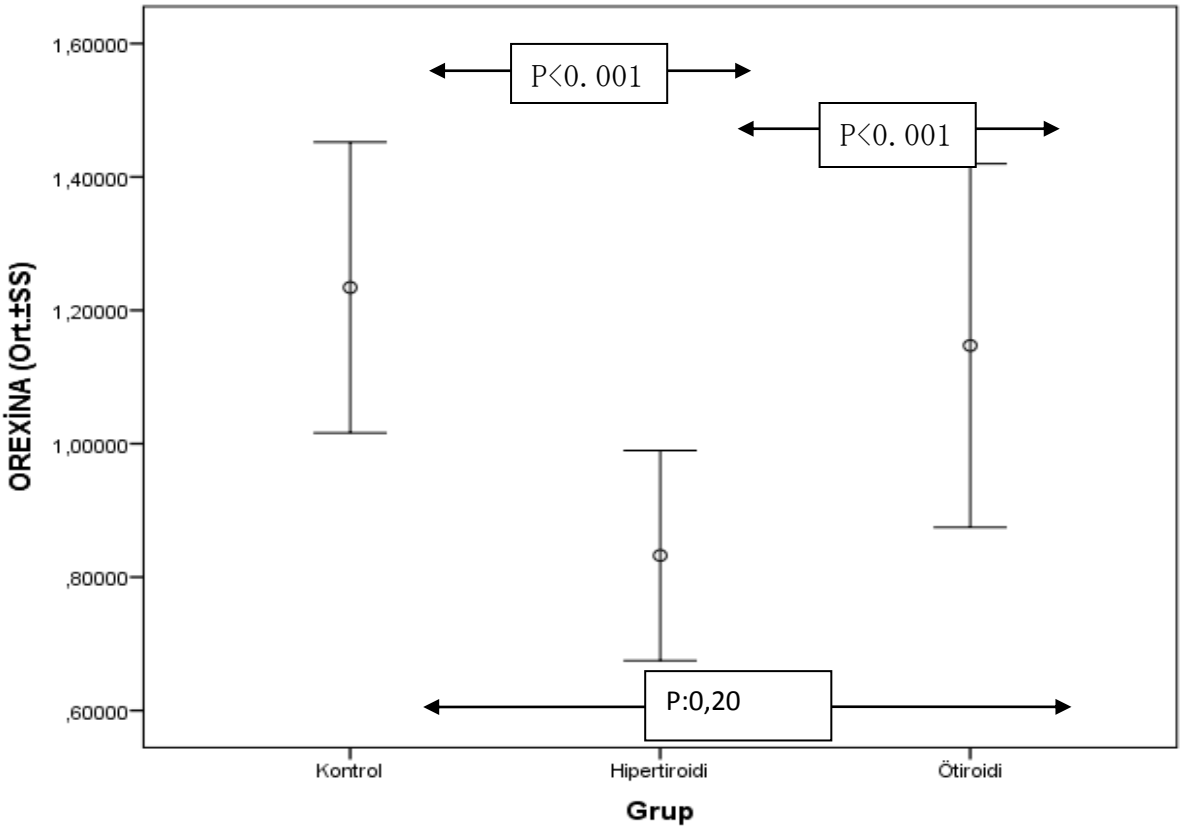
Şekil 5. Hipertiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda BMH düzeyleri

Hipertiroid hasta grubu ve kontrol grubunun nesfatin düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda nesfatin-1 düzeyi yüksek bulunmuştur (p<0.001). Hasta grubunda ölçülen nesfatin-1 değerinin, bu grupta antitiroid tedavi ile ötiroidizm sağlandıktan sonra azaldığı saptanmıştır (p=0,003). Hasta grubunda ötiroidizm sağlandıktan sonraki nesfatin düzeyleri ölçümleri, kontrol grubu ile benzer olarak bulunmuştur (p=0,414) (şekil 6) (tablo 4).



Şekil 6. Hipertiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda nesfatin-1 düzeyleri

Hipertiroid hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda oreksin-A düzeyi düşük bulunmuştur (p<0.001). Hipertiroid hasta grubu antitiroid tedaviyle ötiroid hale geldikten sonra ölçülen oreksin-A düzeyi, sağlıklı kontrol grubuyla benzer bulunmuştur (p<0.001) (şekil 7).



Şekil 7. Hipertiroid hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası ile sağlıklı kontrol grubunda Oreksin-A düzeyleri

Hipertiroid hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında AgRP ve NPY düzeyinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,887 ve p=0,838). Hasta grubunun hipertiroid ve ötiroid hale geldikten sonraki değerleri karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p=0,768, p=0,217) (tablo 4).

4.2. Korelasyon ve regresyon analizleri

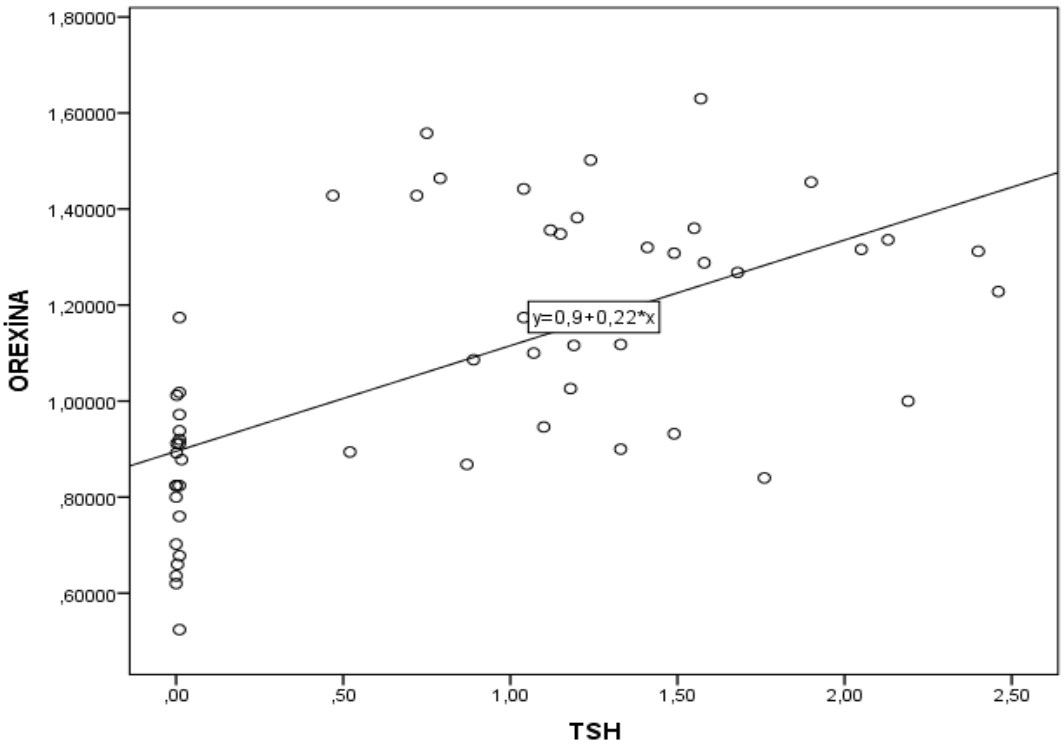
4.2.1. Oreksin-A

Tüm çalışma grubunda (hipertiroid haldeki hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu birlikte) (n:54) oreksin-A ile TSH arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı. (r=0,613, p<0.001) (şekil 8). sT3 ve sT4 düzeyleriyle oreksin-A düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0,564 p<0,001, r:-0,507 p<0,001) (tablo 6). Oreksin-A ile BMH arasında negatif korelasyon (r= -0,336 p=0,013) (şekil 9) ve oreksin-A ile nesfatin-1 arasında negatif korelasyon (r= -0,278, p=0,042) saptandı (tablo 6).

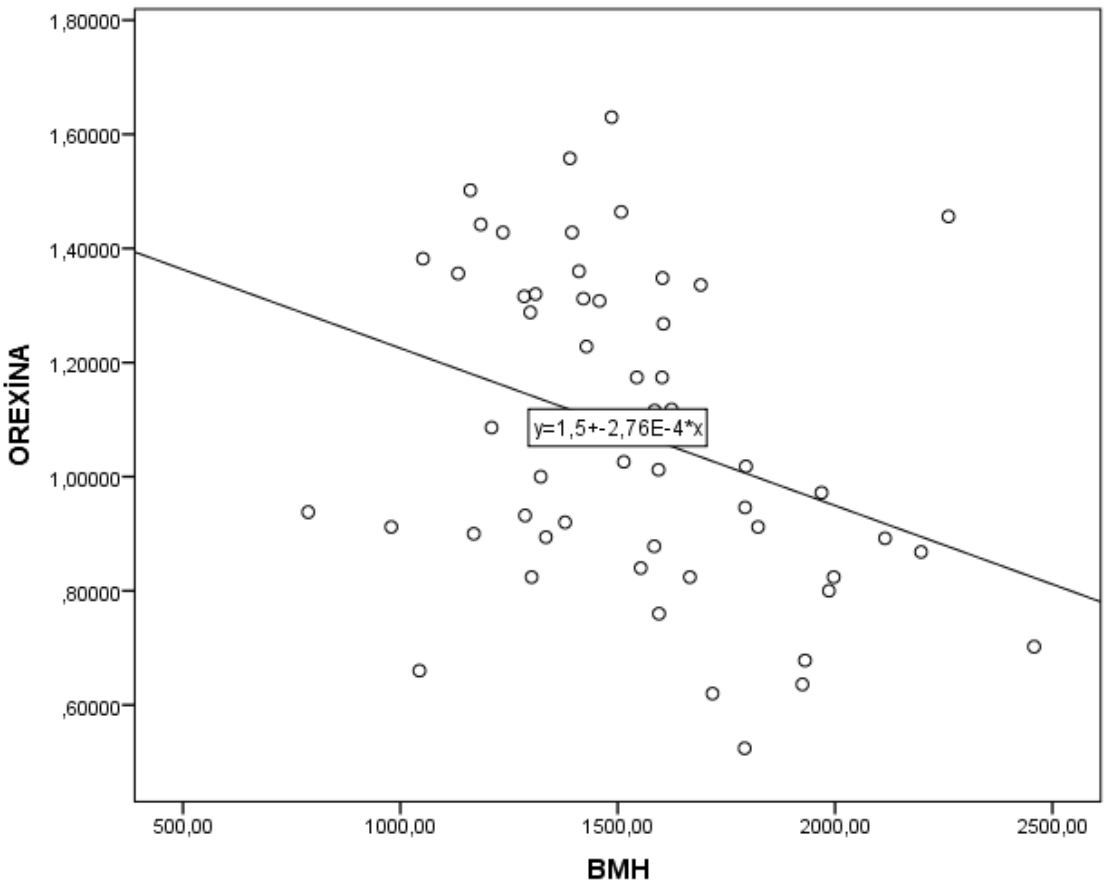
Tablo 6. Tüm çalışma grubunda oreksin-A ile metabolik parametreler, kalori alımı, BMH, iştah ilişkili hormonlar arasındaki ilişki

	Korelasyon katsayısı	**P değeri**
Yaş (yıl)	0,1*	0,473
BKI(kg/m²)	-0,068*	0,624
Kalori alım miktarı	-0,144**	0,298
BMH	**-0,336***	**0,013**
Nesfatin-1	**-0,278****	**0,042**
Agrp	0,077**	0,578
NPY	0,251**	0,067
TSH(µIU/ml)	**0,613***	**<0.001**
sT3(ng/dl)	**-0,564****	**<0.001**
sT4(pg/ml)	**-0,507****	**<0.001**

BKI: Beden kitle indeksi, TSH: Tiroid stimülan hormon, BMH: Bazal metabolizma hızı, NPY: Nöropeptid Y, Agrp: Agouti-related peptid
*Normal dağılan veriler için analiz pearson (r) korelasyon katsayısı verilerek yapılmıştır.
**Normal dağılmayan veriler için analiz spearman (rho) korelasyon katsayısı verilerek yapılmıştır.



Şekil 8. TSH ile oreksin-A arasındaki istatiksel ilişki (n:54) (r=0,613, p<0.001)



Şekil 9. BMH ile oreksin-A arasındaki istatiksel ilişki (r=-0,336) (p=0,013)

Çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi ile değerlendirildiğinde hipertiroidi tanısının, oreksin-A'yı etkileyen asıl faktör olduğu saptandı (tablo 7).

Tablo 7.Tüm çalışma grubunda oreksin-A ile ilişkili faktörlerin çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi (n:54)

	Beta katsayısı (B)	**Standartlaştırılmış beta katsayısı(*β*)**	**p değeri**	**%95 CI**	**R square**
Hipertiroidi tanısı	-0,402	-0,712	**<0.001**	[-0,512] - [-0,292]	0,507

Bağımlı değişken: Oreksin-A
Bağımsız değişken: Hipertiroidi tanısı, BMH, Nesfatin-1, NPY

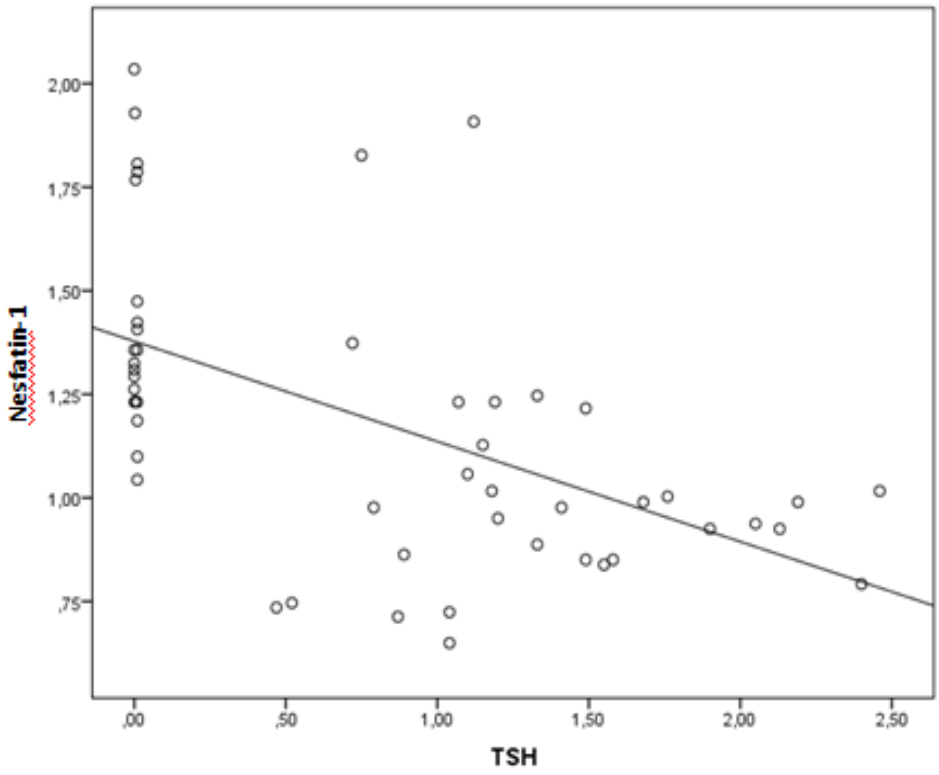
4.2.2. Nesfatin-1

Tüm çalışma grubu içerisinde, nesfatin-1 ile oreksin-A ve TSH arasında negatif korelasyon (r=-0,278, p=0,042 ve r=-0,506, p<0.001 sırasıyla) bulundu (tablo 8, şekil 10). Ancak nesfatin-1 ile BMH ya da diyetle kalori alımı arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı. Çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi, modele girecek değişken sayısı az olduğundan yapılmadı.

Tablo 8. Tüm çalışma grubunda nesfatin-1 ile metabolik parametreler, kalori alımı, BMH, iştah ilişkili hormonlar arasındaki ilişki

	rho	P değeri
Yaş (yıl)	0,086	0,537
BKI (kg/m²)	0,008	0,955
Kalori alım miktarı	0,111	0,425
BMH	0,042	0,761
Agrp	-0,167	0,228
Oreksin A	**-0,278**	**0,042**
NPY	-0,155	0,263
TSH (µIU/ml)	**-0,506**	**<0.001**
sT3 (ng/dl)	**0,378**	**0,005**
sT4 (pg/ml)	**0,423**	**0,001**

BKI: Beden kitle indeksi, TSH: Tiroid stimülan hormon, BMH: Bazal metabolizma hızı, NPY: Nöropeptid Y, Agrp: Agouti-related peptid
Analiz spearman (rho) korelasyon katsayısı verilerek yapılmıştır.



Şekil 10. TSH ile nesfatin-1 arasındaki istatistiksel ilişki (n:54) (r=-0,506, p<0.001)

4.2.3. AgRP ve NPY

Tüm çalışma grubunda AgRP ile vücut kompozisyon ölçümleri, metabolik parametreler, diyetle kalori alım miktarı, iştah ilişkili hormonlar arasındaki ilişkilerin değerlendirildiği analizde AgRP ile NPY arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (r=0,480 p<0.001). Ancak AgRP ve NPY'nin TSH, BMH, diyetle kalori alımı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Tablo 9 ve 10).

Tablo 9.Tüm çalışma grubunda AgRP ile metabolik parametreler, kalori alımı, BMH, iştah ilişkili hormonlar arasındaki ilişki

	Rho	**P değeri**
Yaş (yıl)	0,129	0,353
BKI(kg/m²)	0,041	0,766
Kalori alım miktarı	-0,042	0,761
BMH	0,036	0,794
Nesfatin	-0,167	0,228
Oreksin A	0,077	0,578
NPY	**0,480**	**<0.001**
TSH(µIU/ml)	0,026	0,853
sT3(ng/dl)	0,020	0,887
sT4(pg/ml)	0,029	0,833

BKI:Beden kitle indeksi, TSH:Tiroid stimülan hormon, BMH:Bazal metabolizma hızı, NPY:Nöropeptid Y, Agrp:Agouti-related peptid
Analiz spearman (rho) korelasyon katsayısı verilerek yapılmıştır.

Tablo 10. Tüm çalışma grubunda NPY ile metabolik parametreler, kalori alımı, BMH, iştah ilişkili hormonlar arasındaki ilişki

	Rho	**P değeri**
Yaş (yıl)	0,378	0,005
BKI (kg/m²)	-0,011	0,935
Kalori alım miktarı	-0,91	0,514
BMH	-0,058	0,680
Nesfatin	-0,155	0,263
Agrp	**0,480**	**<0.001**
Oreksin	0,251	0,067
TSH (µIU/ml)	0,060	0,664
sT3 (ng/dl)	-0,039	0,782
sT4 (pg/ml)	-0,024	0,861

BKI: Beden kitle indeksi, TSH: Tiroid stimülan hormon, BMH: Bazal metabolizma hızı, NPY: Nöropeptid Y, Agrp: Agouti-related peptid
Analiz spearman (rho) korelasyon katsayısı verilerek yapılmıştır.

4.2.4. TSH ve Tiroid Hormonları

Tüm grupta sT3 ve sT4 ile BMH arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0,435, p=0,001 ve r=0,467, p<0.001, sırasıyla) (tablo 11, şekil 11-12). Yukarıda da belirtildiği gibi, tüm çalışma grubunda (n:54) TSH ile oreksin-A arasında pozitif korelasyon (r=0,613, p<0.001), TSH ile nesfatin-1 arasında negatif korelasyon (r=-0,506, p<0.001) saptanmıştır. Bu grupta TSH ile BMH, diyetle kalori alımı, AgRP, NPY arasında korelasyon saptanmamıştır (tablo 12).

Tablo 11. Tüm çalışma grubunda BMH ile metabolik parametreler, iştah ilişkili hormonlar, kalori alım miktarı arasındaki ilişki

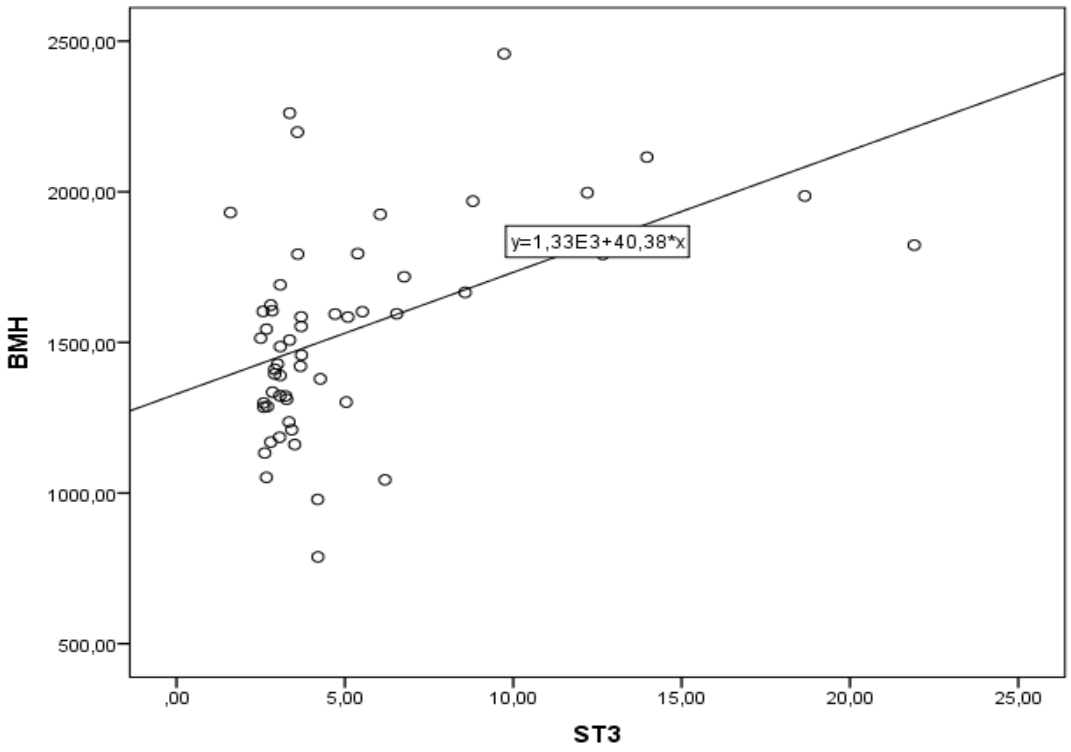
	Korelasyon katsayısı	**P değeri**
Yaş (yıl)	-0,031*	0,824
BKI (kg/m²)	0,072*	0,607
NPY	-0,058**	0,680
Kalori alım miktarı	0,079**	0,572
Nesfatin-1	0,042**	0,761
Agrp	0,036**	0,794
Oreksin	**-0,336***	**0,013**
TSH (µIU/ml)	-0,235*	0,088
sT3 (ng/dl)	**0,435****	**0,001**
sT4 (pg/ml)	**0,467****	**<0.001**

BKI: Beden kitle indeksi, TSH: Tiroid stimülan hormon, BMH: Bazal metabolizma hızı, NPY: Nöropeptid Y, Agrp: Agouti-related peptid
*Normal dağılan veriler için analiz pearson (r) korelasyon katsayısı verilerek yapılmıştır.
**Normal dağılmayan veriler için analiz spearman (rho) korelasyon katsayısı verilerek yapılmıştır.

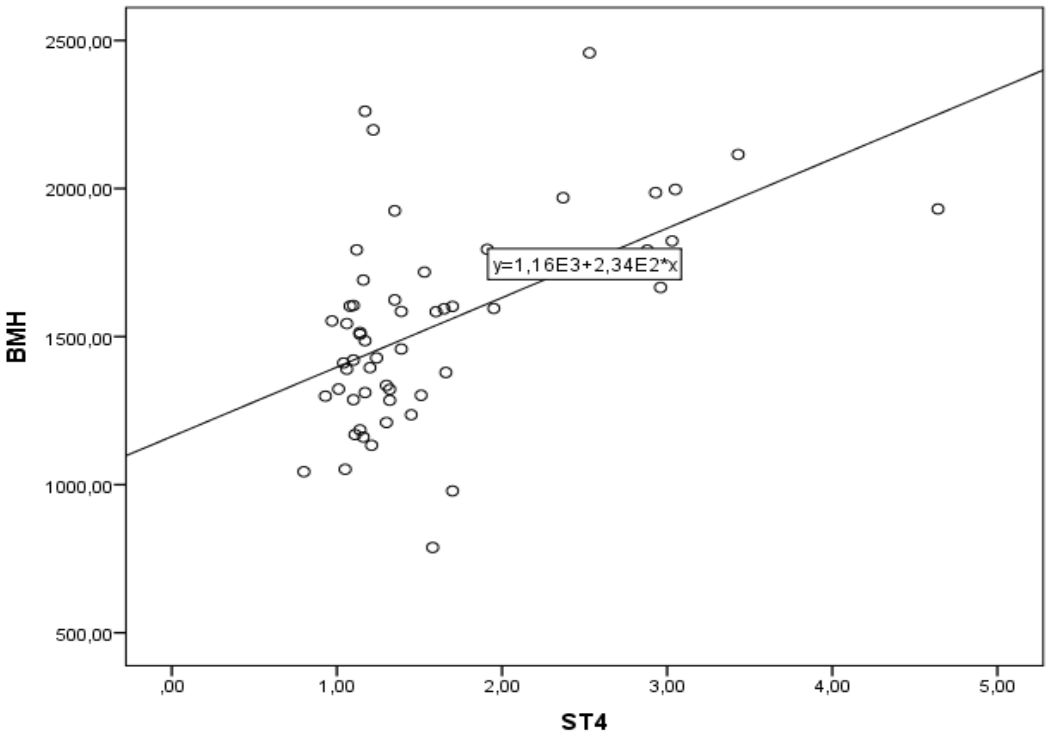
Tablo 12. Tüm çalışma grubunda TSH ile metabolik parametreler, kalori alımı, BMH, iştah ilişkili hormonlar arasındaki ilişki

	Korelasyon katsayısı	**P değeri**
Yaş (yıl)	-0,057*	0,680
BKI (kg/m²)	-0,055*	0,692
Kalori alım miktarı	-0,047**	0,736
BMH	-0,235*	0,088
Nesfatin-1	**-0,506****	**<0.001**
Agrp	0,026**	0,853
Oreksin A	**0,613***	**<0.001**
NPY	0,060**	0,664
sT3 (ng/dl)	**-0,673****	**<0.001**
sT4 (pg/ml)	**-0,688****	**<0.001**

BKI:Beden kitle indeksi, TSH: Tiroid stimülan hormon, BMH: Bazal metabolizma hızı, NPY: Nöropeptid Y, Agrp: Agouti-related peptid
*Normal dağılan veriler için analiz pearson (r) korelasyon katsayısı verilerek yapılmıştır
**Normal dağılmayan veriler için analiz spearman (rho) korelasyon katsayısı verilerek yapılmıştır.



Şekil 11. sT3 ile BMH arasındaki istatiksel ilişki (n:54) (rho:0,435, p= 0,001)



Şekil 12. sT4 ile BMH arasındaki istatiksel ilişki (n:54) (rho=0,467, p<0.001)

4.2.5. Bazal Metabolizma Hızı, Diyetle Kalori Alımı ve Vücut Ölçümleri ile Diğer Parametrelerin karşılaştırılması

Tüm grupta diyetle kalori alım miktarı ile TSH, BMH, nesfatin-1, AgRP, NPY, oreksin-A arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,005) (tablo 13).

Tablo 13. Tüm çalışma grubunda kalori alım miktarı ile metabolik parametreler, BMH, iştah ilişkili hormonlar arasındaki ilişki

TABLO	**rho**	**P değeri**
Yaş (yıl)	-0,129	0,352
BKI (kg/m²)	-0,198	0,152
NPY	-0,001	0,514
BMH	0,079	0,572
Nesfatin	0,111	0,425
Agrp	-0,042	0,761
Oreksin	-0,144	0,298
TSH (µIU/ml)	-0,047	0,736
sT3 (ng/dl)	0,014	0,918
sT4 (pg/ml)	0,15	0,28

BKI: Beden kitle indeksi, TSH:Tiroid stimülan hormon, BMH: Bazal metabolizma hızı, NPY: Nöropeptid Y, Agrp: Agouti-related peptid
Analiz spearman (rho) korelasyon katsayısı verilerek yapılmıştır.

Tüm çalışma grubunda BMH ile oreksin-A arasında negatif korelasyon (r=-0,336 , p=0,013), BMH ile sT3 ve sT4 arasında pozitif korelasyon (r=0,435 , p=0,001 ve r=0,467 , p<0,001 ,sırasıyla) saptandı (tablo 11).

Tüm çalışma grubunda (n:54), BMH ile ilişkili faktörler, normal dağılmayan faktörlerin dönüşüm metodları ile normal dağılımları sağlandıktan sonra, çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, BMH'yı etkileyen asıl faktörün oreksin-A düzeyi olduğu görülmüştür (tablo 14) .

Tablo 14. Tüm çalışma grubunda BMH ile ilişkili faktörlerin çoklu adımsal doğrusal regresyon analizi (n=54)

	Beta katsayısı (B)	**Standartlaştırılmış beta katsayısı(*β***	**p değeri**	**%95 CI**	**R square**
Oreksin-A	-410,499	-0,336	**0,013**	[-730,203] - [-90,794]	0,113

Bağımlı değişken: BMH
Bağımsız değişken: Hipertiroidi hasta grubu, Oreksin-A

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda aşikar hipertiroidisi olan hastalarda, dolaşımdaki nesfatin-1 düzeyinin yüksek, oreksin-A düzeyinin düşük olduğu, hipertiroid hastalarda ötiroidi sağlandıktan sonraysa nesfatin-1 ve oreksin-A düzeylerinin kontrol grubuyla benzer düzeyde olduğu saptanmıştır.

Hipertiroidi olan hastalarda iştahta artış oluşmakta, buna karşın kilo kaybı yaşanmaktadır (1). Ancak hipertiroidide gelişen iştah artışı ve kilo kaybından sorumlu olan faktörler ve mekanizma bilinmemektedir. Aşikar hipertiroidisi olan hastaların kilo kaybı, hipotiroidide ise kilo alımı öyküsünün olması, tiroid hormonlarının vücut ağırlığı üzerine etkisi olduğunu düşündürmektedir (1,53). Çalışmamızda enerji alımının göstergesi olarak vakaların diyetle kalori alım miktarları hesaplanmış, günlük enerji tüketiminin yaklaşık %65'inden BMH sorumlu olduğundan, enerji tüketiminin göstergesi olarak BMH ölçülmüştür (6). Enerji alımı ve enerji tüketimi bir denge içerisinde olmalıdır. Bu denge bozulduğunda, hastalarda kilo kaybı veya kilo artışı görülmektedir. Hipertiroid hastalardaysa katabolik süreç söz konusudur. Çalışmamızda da hipertiroid hasta grubunda ölçülen VKİ, ötiroidi sağlandıktan sonra ölçülen VKİ değerinden daha düşük saptanmıştır. Literatürde yapılan çalışmalar da bulgularımızı desteklemektedir (68). Buna karşın çalışmamızda hasta grubunun VKİ ve ölçülen vücut kompozisyon ölçümleri kontrol grubuyla benzerdi. Yapılan ayrıntılı vücut analizlerinde de bel çevresi, bel/kalça oranı, ICW, ECW, toplam vücut suyu, karın bölgesi yağlanma, vücut yağ ağırlığı, yağsız vücut

ağırlığı, iskelet kas ağırlığı ölçümleri hastaların ötiroid haline göre hipertiroid durumda daha düşük saptanmıştır.

Çalışmamızda hipertiroidi olan hasta grubunda besin tüketim kayıtlarında diyetle kalori alım miktarının, ötiroidi sağlandığı duruma göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Hipertiroidide diyetle kalori alımının arttığı bilinmektedir (69). 1998 yılında Lönn ve arkadaşları da (70), tedavi edilen hipertiroidi hastalarında diyetle kalori alımının dörtte bir oranda azaldığını bildirmişlerdir. Hipertiroidide iştah artışının nedeni bilinmemektedir. Ancak ilginç olarak çalışmamızda tedavi almamış aşikar hipertiroidili hastalarda iştah arttırıcı etkisi bilinen oreksin-A düzeyinin düşük, iştahı azaltıcı etkisi bilinen nesfatin-1 düzeyinin yüksek olduğu, AgRP ve NPY düzeylerinin ise değişmemiş olduğu saptanmıştır. Hipertiroidi de diyetle kalori alımının artmasına karşın yukarıda da belirtildiği gibi iştah ile ilgili hormonların periferik dolaşımdaki düzeyleri bu artışı izah etmemektedir.

Çalışmamızda, hipertiroid hastalarda nesfatin-1 düzeyleri yüksek bulunmuş, hipertiroid hastalar ötiroid olduğunda nesfatin-1 düzeyinin azalarak, sağlıklı kontrol grubuna benzer düzeyde bulunduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda sT3 ve sT4 artarken nesfatin-1 düzeyinin de arttığı ve TSH ile nesfatin-1 düzeyi arasında güçlü negatif korelasyon ilişkisi olduğu saptanmıştır. Bu bulgular da, hipertiroidide nesfatin-1 düzeyinin arttığı sonucunu desteklemektedir. Literatürde, hipertiroidide nesfatin-1 düzeyini inceleyen Polonyada yapılmış olan bir çalışma dışında başka bir yayın yoktur. Sawicka ve arkadaşlarının kendi dillerinde yayınladığı çalışmada (63), hipertiroidi, hashimato hastası ve sağlıklı kontrol grubunu içeren toplam 78 çocukta

periferik nesfatin-1 düzeyleri karşılaştırılmıştır ve bizim çalışmamızın tam aksi yönde hipertiroidi hastalarında nesfatin-1 seviyesinin daha düşük bulunduğu bildirilmiştir. Ancak çalışmanın sadece İngilizce özetine ulaşılabilmektedir ve bu nedenle hasta seçim kriterleri, çalışmaya alınan hipertiroid hasta sayısı anlaşılamamıştır. Literatürün özetinde hastalarda otoimmün tiroid hastalığı olduğu bildirilmektedir, ancak hastaların Graves olup olmadığı ve tanının nasıl konduğu anlaşılamamıştır.

Çalışmamızda, hipertiroidi hastalarında oreksijenik bir hormone olan oreksin-A düzeyi düşük bulunmuş, ancak bu hastalarda ötiroidi sağlandıktan sonra oreksin-A düzeylerinin artarak, sağlıklı kontrol grubuyla benzer düzeyde olduğu saptanmıştır. Bu bulgumuzu destekler şekilde, oreksin-A ile sT3, sT4 arasında negatif, TSH ile pozitif güçlü korelasyon ilişkileri saptanmıştır. Hipertiroidi tanısı olmasının oreksin-A düzeyini öngören en güçlü faktör olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışmadır. Oreksin-A beslenme davranışları ve enerji dengesinin düzenlendiği lateral hipotalamik alana ilave olarak TRH nöronları açısından zengin bir bölge olan PVN'den sentezlenir (50,71). Literatürde oreksin-A'nın tiroid hormonları ile ilişkisini araştıran hayvan çalışmaları yapılmıştır (71,72,73). Bu çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Mitsuma ve arkadaşları (73) çalışmalarında, farelere oreksin-A enjekte etmişler ve oreksin-A'nın hipotalamustan TRH sekresyonunu baskıladığı, ön hipofizden TSH salınımınınsa oreksin-A'dan etkilenmediğini bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada da intraparaventriküler nükleer oreksin-A uygulamasının TSH düzeyini değiştirmediği

görülmüştür (71). Bu çalışmaların sonuçları, çalışmamızdaki bulgularımızı izah etmemektedir.

Çalışmamızda hipertiroid hastalarda diyetle kalori alımı arttığı halde, diyetle kalori alımını arttırdığı bilinen, oreksijenik hormon olan, oreksin-A'nın kandaki düzeylerinin düşük, anoreksijenik hormon olan nesfatin-1'in kandaki düzeylerinin yüksek bulunduğu yukarıda belirtilmişti. Hipertiroidi hastalarında bildiğimiz kadarıyla, oreksin ve bir çalışma dışında nesfatin-1 düzeyleri daha önce araştırılmamıştır. Ancak hipertiroidide, iştah ile ilişkilendirilen oreksijenik hormonlardan ghrelin ve obestatin düzeyi bazı çalışmalarda araştırılmıştır (74-80). Bizim çalışmamızda oreksijenik hormon olan oreksin-A düzeyi düşüklüğüne benzer şekilde, oreksijenik hormonlar olan ghrelin ve obestatin düzeyleri hipertiroid hastalarda düşük bulunmuştur (75,77-80). Yapılan bir çalışmada serum ghrelin düzeyi hipertiroidi hastalarında ötiroid duruma göre daha düşük bulunmuş ve ötiroidizm sağlandığında sağlıklı kontrol grubuna benzer düzeylerde ölçülmüştür. Bu çalışmada sT3 ve sT4 düzeylerinin serum ghrelin düzeyi ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı görülmüş olup, hiperinsülineminin hipertiroididen bağımsız olarak, serum ghrelin düzeyini baskıladığı sonucuna ulaşılmıştır. Merkezimizden Altınova ve arkadaşlarının (75) yaptığı bir çalışmada da, hipertiroidi hastalarında serum ghrelin düzeyi düşük bulunmuştur ve serum ghrelin düzeyindeki en önemli belirleyicinin serum glukoz düzeyi olduğu belirtilmiştir. Hipertiroidizmde görülen iştah artışından serum ghrelin düzeyi sorumlu tutulmamış, fakat hipertiroidide ghrelin sekresyonunun nasıl baskılandığı halen açıklık kazanmamıştır (76-80). Iglesias ve arkadaşlarının

çalışmasında tiroid fonksiyon bozukluklarında serum leptin seviyelerinde anlamlı değişiklik olmadığı bildirilmiştir (81). İştah artışı olmasına karşın, oreksijenik hormon olan oreksin-A'nın dolaşımdaki düzeyinin düşük, anoreksijenik hormon olan nesfatin-1'in dolaşımdaki düzeyinin yüksek bulunmasının nedeni mevcut bilgilerimizle izah edilememektedir.

Nesfatin-1 ve oreksin-A'nın iştah dışında da, diğer sistemler üzerinde etkili olduğuna dair araştırmalar bulunmaktadır (24,65,71,82). Çalışmamızda, belirtilen hormonların özellikle enerji alımı ve tüketimi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Ancak, hipertiroidide pek çok sistem etkilenmektedir. Nesfatin ve oreksinin diğer sistemler üzerindeki etkileri ve hipertiroidide bu sistemlerdeki değişiklikler aşağıda tartışılacaktır.

Nesfatin-1'in esas etkisi gıda alımını azaltmasıdır (22,25,26). Ancak Nesfatin-1'in anoreksijenik etkisi dışında, diğer sistemler üzerinde de etkisi olduğu düşünülmektedir (24,82). Nesfatin-1'in diyabetik hiperfaji, duygu durum bozuklukları, epilepsi, stres, uyku, anksiyete, üreme fonksiyonları, insülin sekresyonunda artış, gastroistestinal fonksiyonların düzenlenmesi gibi durumlarda da rol aldığını gösteren yayınlar mevcutur (26,82-84). Nesfatin-1 anksiyete ve depresyon gibi stres ilişkili durumlarda, strese adaptasyon yanıtında rol almaktadır (24,82). Nesfatin-1 düzeyi major depresyon hastalarında daha yüksek saptanmıştır (24,26,37). Anksiyete bozukluğu olan erkek hastalarda nesfatin-1 düzeyinin sağlıklı insanlara göre yaklaşık 2 kat düşük olduğu görülmüştür (24). Nesfatin-1 nöronlarının stres ile ilişkili aktivasyonu, stresin gıda alımı üzerine etkisine aracılık ediyor olabilir (24).

Hipertiroidide de duygudurum değişiklikleri gözlendiği bilinmektedir (85). Bu araştırmaların sonuçları, hipertiroidide görülen duygudurum değişikliklerinin, bizim çalışmamızda da gösterdiğimiz nesfatin-1 düzeyindeki değişikliklerle ilişkili olabileceği düşüncesini akla getirmektedir.

Nesfatin ile ilşikilendirilen bir başka hastalık da supraventriküler taşikardidir (SVT). Çelik ve arkadaşlarının çalışmasında (86) periferik nesfatin-1 düzeyi supraventriküler taşikardili hastalarda ölçülmüş ve nesfatin-1 düzeyi SVT'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş olup nesfatin-1 düzeyinin kalp hızıyla pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, hastaların tiroid fonksiyonlarıyla ilgili bilgi verilmemiştir. Aşikar hipertiroidili hastalarda taşikardi sık görülen bir semptomdur (1,53). Çalışmamızda aşikar hipertiroidili hastalarda saptanan nesfatin-1 düzeyindeki artışın hipertiroidi sonucu ortaya çıkan taşikardi ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Ancak, çalışmamızda vakaların kalp hızları değerlendirilmemiştir.

Literatürde nesfatin-1'in diyabetli hastalarda araştırıldığı çalışmalar da bulunmaktadır (30,34,35). Farklı çalışmalarda tip 2 DM ve obez hastalarda nesfatin-1 düzeyi yüksek bulunmuş olup (34,35), Zhang ve arkadaşları (34) yüksek nesfatin-1 düzeylerinin diyabet nedeniyle ortaya çıkan hiperfajiye sekonder bir kompansasyon mekanizması olduğunu iddia etmişlerdir. Ancak, başka bir çalışmada tip 2 DM olan hastalarda nesfatin-1 düzeyi düşük bulunmuş ve nesfatin-1 düzeyinin düşüklüğü diyabetik hiperfaji ile ilişkilendirilmiştir (30). Bizim çalışmamızda da aşikar hipertiroidisi olan hastalarda diyetle kalori alımı artmış olmasına rağmen nesfatin-1

düzeyinin yüksek bulunması, Zhang ve arkadaşlarının bahsettiği kompanzasyon mekanizmasının hipertiroidili hastalarda da mevcut olabileceğini düşündürmektedir.

Nesfatin'e benzer şekilde, oreksin-A'nın da oreksijenik etkisi dışında, diğer sistemler üzerinde etkileri de vardır. Oreksin-A'nın sirkadiyen ritm, uyku-uyanıklık, enerji dengesi, narkolepsi, ilaç bağımlılığı, fiziksel aktivite, termogenez, serebrovasküler olaylar, kognitif durumlar, gastrik motilite, metabolik sendrom ile ilişkisi olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (65,71,87-99). Oreksin-A reseptörlerinin aktivasyonunun uyanıklığı, enerji tüketimini, duygudurum ve ödül davranışlarına etkili limbik dopamin düzeylerini arttırdığı bildirilmektedir (100-103). Majör depresyonu olan 66 hastada yapılan bir çalışmada BOS oreksin-A düzeyleri, distimi ve uyum bozukluğu olan hastalarda daha düşük bulunmuştur, ancak bu hastalarda plazma TSH düzeylerinin oreksin-A ile herhangi bir korelasyon içerisinde olmadığı görülmüştür (104). Özellikle, narkolepsinin fizyopatolojisinde oreksin-A nörotransmisyonundaki bozukluk araştırılmaktadır (102,105). Hatta düşük plazma oreksin-A düzeylerinin narkolepsi için biyolojik belirteç olarak kullanılabileceğini öne süren yayınlar mevcuttur (106). Kok ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada oreksin-A eksikliği olan narkolepsili hastalarda, plazma TSH düzeyinin düşük olduğu saptanmış ve TSH düşüklüğünün anormal uyku uyanıklık döngüsüne yol açan faktörlerden biri olduğu düşünülmüştür (105). Ancak, hipertiroidili hastalarda narkolepsi beklenmemekte, uykuya dalmada zorluk gibi uyku bozuklukları görülebilmektedir (1).

Oreksin-A'nın sempatik sinir sistemini uyararak vücut ısısı, kalp hızı, kan basıncını arttırmak gibi daha kapsamlı etkilerinin olduğu da düşünülmektedir (99,107). Hipertiroidi hastalarında kahverengi yağ dokusunun metabolizmasının arttığı gösterilmiştir (57). Kahverengi yağ dokusundan periferik termogenezin biyomarkırı olduğu düşünülen UCP-1 sentezlenmektedir (107). Yapılan bir çalışmada farelere santral oreksin-A enjeksiyonu sonrasında vücut ısısının yükseldiği ve UCP-1 sentezinin azaldığı gösterilmiştir (107). Hipertiroidide periferik termogenezin artışını kompanse etmeye yönelik oreksin-A seviyesi düşmüş olabileceği akla gelmekle beraber, çalışmamızda termogenez ve oreksin ilişkisi araştırılmamıştır.

Yukarıda da özetlediğimiz gibi, oreksin ve nesfatin'in hipertiroidide etkilenen pek çok sistemle ilişkileri bulunmuştur. Ancak çalışmamızda hipertiroidide diyetle kalori alımı ve enerji tüketimini gösteren BMH ile bu hormonlar arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmamızda, hipertiroidide görülen taşikardi, duygu durum bozukluğu, uyku bozukluğu, termogenez vb. etkileri araştırılmamıştır. Görüldüğü gibi diyetle kalori alımı ve enerji dengesi pek çok faktörün rol aldığı karmaşık bir süreçtir. Bu nedenle bu hormonlarla, enerji alım ve tüketimi dışındaki, hipertiroidide görülen diğer bulgular arasında ilişki olup olmadığı, hatta bu ilişkilerin bazılarının hipertiroidide görülen bazı bozuklukları kompanze etmeye yönelik olup olmadığını saptamak amacıyla, hipertiroidide etkilendiği düşünülen diğer parametrelerin de değerlendirildiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hipertiroidi hastalarında BMH ölçümlerinin sağlıklı gönüllülere göre artmış olduğu, sT3 ve sT4 artışı halinde BMH'nın arttığı izlendi. BMH'nın

hipertiroidi durumunda neden sağlıklı insanlardan farklı olduğunu araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur (56,57). Foss ve arkadaşları (108), BMH'daki yükselmenin artmış glukoz utilizasyonu ile birlikte protein ve lipid katabolizmasındaki artış sonucu olduğu iddia etmişlerdir (108). BMH bir çok faktörden etkilenmektedir (109,110). Ancak, yukarıda hasta seçim kriterlerinde de belirttiğimiz gibi, çalışmamıza hipertiroidi dışında BMH düzeyini etkileyebilecek durumu olan kişiler alınmamıştır. Çalışmamızda ilginç olarak BMH'nı öngören en kuvvetli faktörün oreksin-A düzeyi olduğu saptandı. Farelerle yapılan bir çalışmada oreksin-A'nın santral enjeksiyonunın gıda alımından çok BMH'yı arttırdığı gösterilmiştir (111). Ancak bizim çalışmamızda oreksin-A ile BMH arasında negatif korelasyon vardı. Belki de, çalışmamızda oreksin-A düzeyinin düşük bulunması tiroid hormonlarının etkisiyle artmış olan BMH'yı, bir başka deyişle organizmayı katabolik sürece götüren enerji tüketimindeki artışı kompanze etmekle ilişkili olabilir.

Çalışmamızda nesfatin-1 ve oreksin-A arasında negatif korelasyon saptanmıştır. İştah üzerine bilinen etkileri birbirine zıt olan bu iki hormon arasında negatif korelasyon görülmesi beklenebilir. Ancak bildiğimiz kadarıyla hipertiroidili hastalarda bu korelasyon daha önce bildirilmemiştir. Nesfatin-1 ve oreksin-A'nın beyinde TRH ile aynı çekirdekten salınması (24,71) ve çalışmamızda nesfatin-1 ve oreksin-A'nın birbiriyle ve TSH ile farklı yönlerde korelasyon göstermesi, tiroid hormonlarının nesfatin-1 ve oreksin-A üzerinde etkisi olduğunu düşündürmektedir, ancak bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hipertiroid hasta grubuyla sağlıklı gönüllü grubu karşılaştırıldığında AgRP ve NPY düzeylerinde anlamlı fark görülmemiştir. Benzer şekilde bu hormonların düzeyleri tedaviyle de değişmemiştir. AgRP ve özellikle NPY temel ve en güçlü oreksijenik maddelerdendir (31,42). Biz çalışmamızda AgRP ile NPY arasında pozitif korelasyon bulduk. Bu iki hormonun da ARC çekirdeğinde sentezlenmesi, aralarındaki pozitif korelasyonu açıklayabilir. AgRP ve NPY ile tiroid hormon metabolizması arasında ilişki bildirilmiştir. AgRP santral düzeyde TRH nöronlarını inhibe etmektedir (46). AgRP'nin periferik düzeylerinin artmasıyla serum sT3 ve sT4 düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (49). Yapılan bir çalışmada T3 düzeyinin NPY sentezini arttırdığı gösterilmiştir (20). Çalışmamızda serum AgRP ve NPY düzeyleriyle sT3, sT4, TSH, BMH, VKİ ve diyetle kalori alımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. AgRP ve NPY etkilerini beyindeki iştahla ilişkili merkezlerdeki düzeyleriyle göstermekte olup, bu hormonların periferik dolaşımdaki düzeyleri santral etkilerini yansıtmayabilir.

Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız hipertiroidi hastalarında enerji dengesine doğrudan etkisi olduğu uzun zamandır bilinen tiroid hormonlarıyla, iştah ilişkili peptidler olan nesfatin-1, oreksin-A, NPY, AgRP'nin kandaki düzeylerinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Çalışmamızın güçlü yanları, tedavi almamış aşikar hipertiroidi hastalarının antititiroid tedavi öncesinde ve sonra ötiroid haldeyken, longitudinal olarak değerlendirilmiş olması ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmış olmasıdır. Buna ek olarak, hasta ve kontrol grubunda tiroid fonksiyon bozukluğu dışında araştırılan

parametreleri etkileyecek ek hastalık ve faktörlerin olmamasına dikkat edilmiştir. Çalışmaya Graves tanısını destekleyen bulguları (RAI uptake artışı, TSH reseptör antikor pozitifliği, Graves'in oftalmopati vb. diğer bulgularının varlığı nedeniyle vb.) olan hastalar alınmıştır. Çalışmamızın kısıtlılıkları da mevcuttur. Çalışmamızda hipertiroidide görülen ve yukarıda da belirtilen nesfatin-1, oreksin-A ile ilişkilendirilen diğer sistemik değişiklikler araştırılmamıştır. İlave olarak glukoz, lipid, protein utilizasyonunu gösteren analizler yapılmamıştır. Bunların dışında çalışmamızın invivo özelliği nedeniyle enerji ile ilişkili hormonların sadece periferik düzeyleri incelenmiştir. Hipertiroidi hastalarında bu hormonların hem santral hem de periferik düzeylerini araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, hipertiroidi de kandaki nesfatin-1 düzeyi yüksek, oreksin-A düzeyi düşük bulunmuştur. NPY ve AgRP düzeyleri değişmemiştir. Bu durumun patogenezi araştırılmalıdır. Hipertiroidili hastalarda enerji ilişkili hormonların rolü halen tartışmaya açık ve tam olarak aydınlatılamamış bir konu olduğundan, gelecekte bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1- Hipertiroid hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda dolaşımdaki nesfatin-1 düzeyi yüksek bulunmuştur. Hipertiroid hasta grubunda ölçülen nesfatin-1 değeri, bu grupta ötiroidizm sağlandıktan sonra ölçülen nesfatin-1 değerinden daha yüksek saptanmıştır. Hastalar ötiroid hale geldiklerinde nesfatin-1 düzeyinin kontrol grubu ile benzer olduğu saptandı.

2- Hipertiroid hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda orekin-A düzeyi düşük bulunmuştur. Hasta grubu ötiroid hale geldikten sonra ölçülen oreksin-A düzeyi sağlıklı kontrol grubuyla benzer bulunmuştur.

3- Hipertiroid hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında dolaşımdaki AgRP ve NPY düzeyinde anlamlı değişiklik görülmemiştir.

4- Hipertiroid hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda BMH daha yüksek saptanmıştır. Hasta grubu ötiroid olduktan sonra ölçülen BMH düzeyi daha düşük ölçülmüştür, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

5- Hipertiroid hasta grubunda ölçülen bel çevresi, bel/kalça oranı, ICW, ECW, toplam vücut suyu, karın bölgesi yağlanma, vücut yağ ağırlığı, yağsız vücut ağırlığı, iskelet kas ağırlığı değerleri, bu grupta ötiroidizm sağlandıktan sonra ölçülen değerlerine göre daha düşük saptanmıştır.

Aynı ölçümler içerisinde yer alan vücut yağ yüzdesinde bir değişiklik görülmemiştir. Ancak hasta grubu ile kontrol grubu arasında bu ölçümler yönünden farklılık saptanmamıştır.

6- Hipertiroid hasta grubunda ölçülen VKİ değeri, bu grupta antitiroid tedavi ile ötiroidizm sağlandıktan sonra ölçülen VKİ değerine göre daha düşük saptanmıştır. Hipertiroid hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, dietle kalori alım miktarı ve VKI değerinde anlamlı değişiklik görülmemiştir.

7- Hipertiroid hasta grubunda ölçülen dietle kalori alım miktarı, bu grupta ötiroidizm sağlandıktan sonra ölçülen dietle kalori alım miktarına göre daha yüksek saptanmıştır.

8- Tüm çalışma grubu göz önüne alındığında, oreksin-A ile TSH arasında pozitif korelasyon, oreksin-A ile BMH, Nesfatin-1, sT3, sT4 arasında negatif korelasyon görüldü. Oreksin-A ile dietle kalori alım miktarı arasında istatiksel olarak anlamlı bir korelasyon ilişkisi saptanmadı. Hipertiroidi tanısı olmasının, oreksin-A'yı etkileyen asıl faktör olduğu saptandı.

9- Tüm çalışma grubu içerisinde, nesfatin-1 ile oreksin-A ve TSH arasında negatif korelasyon ilişkisi saptandı. Nesfatin-1 ile BMH ya da diyetle kalori alımı arasında korelasyon saptanmamıştır. Nesfatin-1 ile oreksin-A arasında negatif korelasyon ilişkisi saptanmıştır.

10- Tüm çalışma grubunda AgRP ile NPY arasında pozitif korelasyon görülmüştür. NPY ve AgRP ile TSH, BMH, dietle kalori alımı arasında istatiksiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

11- Tüm çalışma grubunda dietle kalori alım miktarı ile TSH, BMH, nesfatin-1, AgRP, NPY, oreksin-A arasında bir korelasyon ilişkisi saptanmamıştır.

12- Tüm çalışma grubunda BMH ile oreksin-A arasında negatif korelasyon, sT3, sT4 arasında pozitif korelasyon ilişkisi saptanmıştır. BMH'nı etkileyen asıl faktörün oreksin-A düzeyi olduğu saptandı.

7. KAYNAKLAR

1- Shlomo M, Kenneth S, Polonsky P, Reed L. Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders In: Kronenberg HM, Williams Textbook of Endocrinology. 2011; 11: 331-73

2- Ross DS. Thyroid hormone synthesis and physiology Uptodate. Jun 2013. Avaliable form URL: http://www.uptodate.com/contents/thyroid-hormonesynthesis-and-physiology

3- Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. Lancet. 2001; 24 :357(9256): 619-24.

4- Bianco AC, Maia AL, da Silva WS, Christoffolete MA. Adaptive activation of thyroid hormone and energy expenditure. Biosci Rep. 2005; 25(3-4): 191-208.

5- Guyenet SJ, Schwartz MW. Clinical review: Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment ofobesity. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(3): 745-55.

6- Goran MI. Energy metabolism and obesity. Med Clin North Am. 2000; 84(2): 347-62.

7- Wang Z, Heshka S, Wang J, Gallagher D, Deurenberg P, Chen Z, Heymsfield SB.Metabolically active portion of fat-free mass: a cellular body composition level modeling analysis. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007; 292(1): E49-53.

8- Ella M. Energy expenditure in whole body.Energy Metabolism. Raven Press; New York. 1992; 19-60

9- Lazzer S, Bedogni G, Lafortuna CL, Marazzi N, Busti C, Galli R, De Col A,Agosti F, Sartorio A. Relationship between basal metabolic rate, gender, age, and body composition in 8,780 white obese subjects. Obesity (Silver Spring). 2010; 18(1): 71-8.

10- Johnstone AM, Murison SD, Duncan JS, Rance KA, Speakman JR. Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass,age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. Am J Clin Nutr. 2005; 82(5): 941-8.

11- Fukagawa NK, Bandini LG, Young JB. Effect of age on body composition and resting metabolic rate. Am J Physiol. 1990; 259(2 Pt 1): E233-8.

12- Henry CJ. Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. Public Health Nutr. 2005; 8(7A): 1133-52.

13- Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. Metabolism. 1988; 37(3): 287-301.

14- Blaxter K. Energy Metabolism in Animals and Man.Cambridge: Cambridge University Press. 1989; 3: 25-253

15- Dubois EF, Ebaugh FG Jr, Hardy JD. Basal heat production and elimination of thirteen normal women at temperatures from 22 degrees C. to 35 degrees C. J Nutr. 1952; 48(2): 257-93.

16- Wilkerson JE, Raven PB, Horvath SM. Critical temperature of unacclimatized male Caucasians. J Appl Physiol. 1972; 33(4): 451-5.

17- Ritz P, Dumas JF, Ducluzeau PH, Simard G. Hormonal regulation of mitochondrial energy production. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2005; 8(4): 415-8.

18- Cioffi F, Senese R, Lanni A, Goglia F. Thyroid hormones and mitochondria: with a brief look at derivatives and analogues. Mol Cell Endocrinol. 2013; 15:379(1-2): 51-61.

19- Iwen KA, Schröder E, Brabant G. Thyroid Hormones and the Metabolic Syndrome. Eur Thyroid J. 2013; 2(2): 83-92.

20- López M, Alvarez CV, Nogueiras R, Diéguez C. Energy balance regulation by thyroid hormones at central level. Trends Mol Med. 2013; 19(7): 418-27.

21- García-Galiano D, Navarro VM, Gaytan F, Tena-Sempere M. Expanding roles of NUCB2/nesfatin-1 in neuroendocrine regulation. J Mol Endocrinol. 2010; 45(5): 281-90.

22- Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, Eguchi H, Yamamoto M, Imaki T, Hashimoto K, Tsuchiya T, Monden T, Horiguchi K, Yamada M, Mori M.Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. Nature. 2006; 12443(7112): 709-12.

23- Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E, Inan S, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Nesfatin-1:distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain. Endocrinology. 2007; 148(10): 5088-94.

24- Emmerzaal TL, Kozicz T. Nesfatin-1; implication in stress and stress-associated anxiety and depression. Curr Pharm Des. 2013; 19(39): 6941-8.

25- Stengel A, Goebel M, Yakubov I, Wang L, Witcher D, Coskun T, Taché Y, Sachs G,Lambrecht NW. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. Endocrinology. 2009; 150(1): 232-8.

26- Aydin S. Role of NUCB2/nesfatin-1 as a possible biomarker. Curr Pharm Des. 2013; 19(39): 6986-92.

27- Price TO, Samson WK, Niehoff ML, Banks WA. Permeability of the blood-brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1. Peptides. 2007; 28(12): 2372-81.

28- Tan BK, Hallschmid M, Kern W, Lehnert H, Randeva HS. Decreased cerebrospinal fluid/plasma ratio of the novel satiety molecule, nesfatin-1/NUCB-2, in obese humans: evidence of nesfatin-1/NUCB-2 resistance and implications for obesity treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(4): E669-73.

29- Su Y, Zhang J, Tang Y, Bi F, Liu JN. The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia. Biochem Biophys Res Commun. 2010; 391(1):1039-42

30- Li QC, Wang HY, Chen X, Guan HZ, Jiang ZY. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. Regul Pept. 2010; 159(1-3): 72-7.

31- Tsuchiya T, Shimizu H, Yamada M, Osaki A, Oh-I S, Ariyama Y, Takahashi H, Okada S, Hashimoto K, Satoh T, Kojima M, Mori M. Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males.Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 73(4): 484-90

32- Ozkan Y, Timurkan ES, Aydin S, Sahin I, Timurkan M, Citil C, Kalayci M, Yilmaz M, Aksoy A, Catak Z. Acylated and desacylated ghrelin, preptin, leptin, and nesfatin-1 Peptide changes related to the body mass index. Int J Endocrinol. 2013; 2013: 236085

33- Abaci A, Catli G, Anik A, Kume T, Bober E. The relation of serum nesfatin-1 level with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children. Pediatr Diabetes. 2013; 14(3): 189-95.

34- Zhang Z, Li L, Yang M, Liu H, Boden G, Yang G. Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2012; 120(2): 91-5.

35- Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Lembke V, Ahnis A, Elbelt U, Lambrecht NW, Ordemann J, Klapp BF, Kobelt P. Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects. Histochem Cell Biol. 2013; 139(6): 909-18.

36- Sengül O, Dilbaz B, Halıcı Z, Ferah I, Cadırcı E, Yılmaz F. Decreased serum nesfatin-1 levels in endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014; 177: 34-7.

37- Mori M, Yamada M, Okada S, Hashimoto K, Satoh T, Shimizu H, Yada T. Discovery of nesfatin-1 and overview of biological actions and new developments. Curr Pharm Des. 2013; 19(39): 6921-8.

38- Emul M, Karamustafalioglu N, Kalelioglu T, Genc A, Tasdemir A, Gungor FC, Incir S, Seven A. The nesfatin 1 level in male patients with manic episode and alterations of nesfatin 1 level after antipsychotic and electroconvulsive treatment. J Affect Disord. 2013; 151(3): 849-53.

39- Albayrak A, Demiryilmaz I, Albayrak Y, Aylu B, Ozogul B, Cerrah S, Celik M. The role of diminishing appetite and serum nesfatin-1 level in patients with burn wound infection. Iran Red Crescent Med J. 2013; 15(5): 389-92

40- Deniz R, Gurates B, Aydin S, Celik H, Sahin I, Baykus Y, Catak Z, Aksoy A, Citil C, Gungor S. Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome. Endocrine. 2012; 42(3): 694-9.

41- Li JB, Nishida M, Kaimoto K, Asakawa A, Chaolu H, Cheng KC, Li YX, Terashi M, Koyama KI, Amitani H, Sakoguchi T, Ushikai M, Ikeda S, Aoyama K, Horiuchi M, Li JZ, Inui A. Effects of aging on the plasma levels of nesfatin-1 and adiponectin. Biomed Rep. 2014; 2(1): 152-156.

42- Williams G, Harrold JA, Cutler DJ. The hypothalamus and the regulation of energy homeostasis: lifting the lid on a black box. Proc Nutr Soc. 2000; 59(3): 385-96.

43- Kalra SP, Dube MG, Sahu A, Phelps CP, Kalra PS. Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991; 88(23): 10931-5.

44- Egawa M, Yoshimatsu H, Bray GA. Neuropeptide Y suppresses sympathetic activity to interscapular brown adipose tissue in rats. Am J Physiol. 1991; 260(2 Pt 2): 328-34.

45- Inui A. Neuropeptide Y feeding receptors: are multiple subtypes involved? Trends Pharmacol Sci. 1999; 20(2): 43-6.

46- Lechan RM, Fekete C. The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism. Prog Brain Res. 2006; 153: 209-35.

47- Broberger C, Johansen J, Johansson C, Schalling M, Hökfelt T. The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998; 95(25): 15043-8.

48- Gavrila A, Chan JL, Miller LC, Heist K, Yiannakouris N, Mantzoros CS. Circulating melanin-concentrating hormone, agouti-related protein, and alpha-melanocyte-stimulating hormone levels in relation to body composition: alterations in response to food deprivation and recombinant human leptin administration. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(2): 1047-54.

49- Fekete C, Sarkar S, Rand WM, Harney JW, Emerson CH, Bianco AC, Lechan RM. Agouti-related protein (AGRP) has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis; comparisons between the effect of

AGRP and neuropeptide Y on energy homeostasis and the HPT axis. Endocrinology. 2002; 143(10): 3846-53.

50- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell. 1998 20; 92(4): 573-85.

51- Sellayah D, Sikder D. Feeding the heat on brown fat. Ann N Y Acad Sci. 2013; 1302: 11-23.

52- Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000; 29(2): 239-53,

53- Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. N Engl J Med. 2008 12; 358(24): 2594-605.

54- Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86(2):930-4.

55- Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. Endocr Rev. 1993; 14(1): 107-20.

56- Levine JA, Nygren J, Short KR, Nair KS. Effect of hyperthyroidism on spontaneous physical activity and energy expenditure in rats. J Appl Physiol (1985). 2003; 94(1): 165-70.

57- Lahesmaa M, Orava J, Schalin-Jäntti C, Soinio M, Hannukainen JC, Noponen T, Kirjavainen A, Iida H, Kudomi N, Enerbäck S, Virtanen KA, Nuutila P. Hyperthyroidism increases brown fat metabolism in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(1): E28-35.

58- Riis AL, Jørgensen JO, Møller N, Weeke J, Clausen T. Hyperthyroidism and cation pumps in human skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005; 288(6): E1265-9.

59- Dimitriadis G, Maratou E, Boutati E, Kollias A, Tsegka K, Alevizaki M, Peppa M, Raptis SA, Hadjidakis DJ. IGF-I increases the recruitment of GLUT4 and GLUT3 glucose transporters on cell surface in hyperthyroidism. Eur J Endocrinol. 2008; 158(3): 361-6.

60- Bech K, Damsbo P, Eldrup E, Beck-Nielsen H, Røder ME, Hartling SG, Vølund A, Madsbad S. beta-cell function and glucose and lipid oxidation in Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf). 1996; 44(1): 59-66.

61- Mitrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Insulin action in hyperthyroidism: a focus on muscle and adipose tissue. Endocr Rev. 2010; 31(5): 663-79

62- López M, Varela L, Vázquez MJ, Rodríguez-Cuenca S, González CR, Velagapudi VR, Morgan DA, Schoenmakers E, Agassandian K, Lage R, Martínez de Morentin PB, Tovar S, Nogueiras R, Carling D, Lelliott C, Gallego R, Oresic M, Chatterjee K, Saha AK, Rahmouni K, Diéguez C, Vidal-Puig A. Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance. Nat Med. 2010; 16(9): 1001-8.

63- Sawicka B, Bossowski A. Analysis of serum levels of nesfatin-1 in children and adolescents with autoimmune thyroid diseases. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2013; 19(1): 5-10.

64- López M, Seoane L, Tovar S, Señarís RM, Diéguez C. Thyroid status regulates CART but not AgRP mRNA levels in the rat hypothalamus. Neuroreport. 2002 7; 13(14): 1775-9.

65- López M, Seoane L, Señarís RM, Diéguez C. Prepro-orexin mRNA levels in the rat hypothalamus, and orexin receptors mRNA levels in the rat hypothalamus and adrenal gland are not influenced by the thyroid status. Neurosci Lett. 2001 16; 300(3): 171-5.

66- Michalkiewicz M, Huffman LJ, Dey M, Hedge GA. Endogenous neuropeptide Y regulates thyroid blood flow. Am J Physiol. 1993; 264(5 Pt 1): E699-705.

67- http://bebis.com.tr/anasayfa/bebis-veri-bankasi-hakkinda/bebisin-kullanildigi-alanlar/

68- Moretto RL, Pedro AB, Leite AC, Romaldini JH. Evaluation of body weight in patients with Graves' disease during the treatment with methimazole. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2012; 56(6): 364-9.

69- Patel K, Joharapurkar A, Dhanesha N, Patel V, Kshirsagar S, Raval P, Raval S, Jain MR. Thyroid Hormone Modulates Food Intake and Glycemia via Ghrelin Secretion in Zucker Fatty rats. Drug Res (Stuttg). 2013 Dec 19 (Epub ahead of print).

70- Lönn L, Stenlöf K, Ottosson M, Lindroos AK, Nyström E, Sjöström L. Body weight and body composition changes after treatment of hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83(12): 4269-73.

71- Russell SH, Small CJ, Sunter D, Morgan I, Dakin CL, Cohen MA, Bloom SR. Chronic intraparaventricular nuclear administration of orexin A in male rats does not alter thyroid axis or uncoupling protein-1 in brown adipose tissue. Regul Pept. 2002 15; 104(1-3): 61-8.

72- Ishii S, Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Sugihara H, Oikawa S. Hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway activated by a reduction in circulating leptin, but not by an increase in circulating ghrelin, contributes to hyperphagia associated with triiodothyronine-induced thyrotoxicosis. Neuroendocrinology. 2003; 78(6): 321-30.

73- Mitsuma T, Hirooka Y, Mori Y, Kayama M, Adachi K, Rhue N, Ping J, Nogimori T. Effects of orexin A on thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin secretion in rats. Horm Metab Res. 1999; 31(11): 606-9.

74- Altinova AE, Toruner F, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, Arslan M. Serum Ghrelin Levels in patients with Hashimoto's thyroiditis. Thyroid. 2006 ; 16(12): 1259-64.

75- Altinova AE, Törüner FB, Aktürk M, Elbeğ S, Yetkin I, Cakir N, Arslan M. Reduced serum acylated ghrelin levels in patients with hyperthyroidism. Horm Res. 2006; 65(6): 295-9.

76- Kosowicz J, Baumann-Antczak A, Ruchała M, Gryczyñska M, Gurgul E, Sowiñski J. Thyroid hormones affect plasma ghrelin and obestatin levels. Horm Metab Res. 2011; 43(2): 121-5.

77- Theodoropoulou A, Psyrogiannis A, Metallinos IC, Habeos I, Vgenakis AG, Kyriazopoulou V. Ghrelin response to oral glucose load in hyperthyroidism, before and after treatment with antithyroid drugs. J Endocrinol Invest. 2009; 32(2): 94-7

78- Tanda ML, Lombardi V, Genovesi M, Ultimieri F, Lai A, Gandolfo M, Dalle Mule I, Grasso L, Bogazzi F, Broglio F, Ghigo E, Martino E, Bartalena L. Plasma total and acylated Ghrelin concentrations in patients with clinical and subclinical thyroid dysfunction. J Endocrinol Invest. 2009; 32(1): 74-8.

79- Riis AL, Hansen TK, Møller N, Weeke J, Jørgensen JO. Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating ghrelin levels. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(2): 853-7.

80- Giménez-Palop O, Giménez-Pérez G, Mauricio D, Berlanga E, Potau N, Vilardell C, Arroyo J, González-Clemente JM, Caixàs A. Circulating ghrelin in thyroid dysfunction is related to insulin resistance and not to hunger, food intake or anthropometric changes. Eur J Endocrinol. 2005; 153(1): 73-9.

81- Iglesias P, Díez JJ. Influence of thyroid dysfunction on serum concentrations of adipocytokines. Cytokine. 2007; 40(2): 61-70.

82- Stengel A, Taché Y. Minireview: nesfatin-1--an emerging new player in the brain-gut, endocrine, and metabolic axis. Endocrinology. 2011; 152(11): 4033-8.

83- Aydin S. Multi-functional peptide hormone NUCB2/nesfatin-1. Endocrine. 2013; 44(2): 312-25

84- Shimizu H, Mori M. Nesfatin-1: its role in the diagnosis and treatment of obesity and some psychiatric disorders. Methods Mol Biol. 2013; 963: 327-38.

85- Buras A, Battle L, Landers E, Nguyen T, Vasudevan N. Thyroid hormones regulate anxiety in the male mouse. Horm Behav. 2014; 65(2): 88-96.

86- Celik A, Gurger M, Can Ç, Balin M, Gul E, Kobat MA, Gumusay U, Sahan M, Bursal KB, Celiker I, Aydin S, Aydin S. The effect of nesfatin-1 levels on paroxysmal supraventricular tachycardia. J Investig Med. 2013; 61(5): 852-5.

87- Kotan D, Deniz O, Aygul R, Yildirim A. Acute cerebral ischaemia: relationship between serum and cerebrospinal fluid orexin-A concentration and infarct volume. J Int Med Res. 2013; 41(2): 404-9.

88- Yilmaz E, Celik O, Celik N, Simsek Y, Celik E, Yildirim E. Serum orexin-A (OXA) level decreases in polycystic ovarian syndrome. Gynecol Endocrinol. 2013; 29(4): 388-90.

89- Çoban A, Bilgiç B, Lohmann E, Küçükali Cİ, Benbir G, Karadeniz D, Hanagasi HA, Tüzün E, Gürvit H. Reduced orexin-A levels in frontotemporal dementia: possible association with sleep disturbance. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2013; 28(6): 606-11.

90- Yurt S, Erman H, Korkmaz GG, Kosar AF, Uysal P, Gelisgen R, Simsek G, Uzun H. The role of feed regulating peptides on weight loss in patients with pulmonary tuberculosis. Clin Biochem. 2013; 46(1-2): 40-4.

91- Tabak O, Gelişgen R, Cicekçi H, Senateş E, Erdenen F, Müderrisoğlu C, Aral H, Uzun H. Circulating levels of adiponectin, orexin-A, ghrelin and the antioxidant paraoxonase-1 in metabolic syndrome. Minerva Med. 2012; 103(4): 323-9.

92- İzgüt-Uysal VN, Gemici B, Tan R. Effect of orexin-A on phagocytic activity of peritoneal macrophage in starved rats. Cell Immunol. 2011; 271(1): 85-8.

93- Bülbül M, Tan R, Gemici B, Ozdem S, Ustünel I, Acar N, Izgüt-Uysal VN. Endogenous orexin-A modulates gastric motility by peripheral mechanisms in rats. Peptides. 2010; 31(6): 1099-108.

94- Bülbül M, Tan R, Gemici B, Ongüt G, Izgüt-Uysal VN. Effect of orexin-a on ischemia-reperfusion-induced gastric damage in rats. J Gastroenterol. 2008; 43(3): 202-7.

95- Fronczek R, Overeem S, Reijntjes R, Lammers GJ, van Dijk JG, Pijl H. Increased heart rate variability but normal resting metabolic rate in hypocretin/orexin-deficient human narcolepsy. J Clin Sleep Med. 2008 15; 4(3): 248-54.

96- Szlachcic A, Majka J, Strzalka M, Szmyd J, Pajdo R, Ptak-Belowska A, Kwiecien S, Brzozowski T. Experimental healing of preexisting gastric ulcers induced by hormones controlling food intake ghrelin, orexin-A and nesfatin-1 is

impaired under diabetic conditions. A key to understanding the diabetic gastropathy? J Physiol Pharmacol. 2013; 64(5): 625-37.

97- Li J, Hu Z, de Lecea L. The hypocretins/orexins: integrators of multiple physiological functions. Br J Pharmacol. 2014; 171(2): 332-50.

98- Sellayah D, Sikder D. Food for thought: understanding the multifaceted nature of orexins. Endocrinology. 2013; 154(11): 3990-9.

99- Girault EM, Yi CX, Fliers E, Kalsbeek A. Orexins, feeding, and energy balance. Prog Brain Res. 2012; 198: 47-64.

100- Barson JR, Morganstern I, Leibowitz SF. Complementary roles of orexin and melanin-concentrating hormone in feeding behavior. Int J Endocrinol. 2013; 2013: 983964.

101- Leonard CS, Kukkonen JP. Orexin/hypocretin receptor signalling: a functional perspective. Br J Pharmacol. 2014; 171(2): 294-313.

102- Tsujino N, Sakurai T. Role of orexin in modulating arousal, feeding, and motivation. Front Behav Neurosci. 2013 18; 7: 28.

103- Inutsuka A, Yamanaka A. The physiological role of orexin/hypocretin neurons in the regulation of sleep/wakefulness and neuroendocrine functions. Front Endocrinol (Lausanne). 2013 6; 4: 18.

104- Brundin L, Björkqvist M, Petersén A, Träskman-Bendz L. Reduced orexin levels in the cerebrospinal fluid of suicidal patients with major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol. 2007; 17(9): 573-9.

105- Kok SW, Roelfsema F, Overeem S, Lammers GJ, Frölich M, Meinders AE, Pijl H. Altered setting of the pituitary-thyroid ensemble in hypocretin-deficient narcoleptic men. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005; 288(5): E892-9.

106- Higuchi S, Usui A, Murasaki M, Matsushita S, Nishioka N, Yoshino A, Matsui T, Muraoka H, Ishizuka Y, Kanba S, Sakurai T. Plasma orexin-A is lower in patients with narcolepsy. Neurosci Lett. 2002 25; 318(2): 61-4.

107- Yoshimichi G, Yoshimatsu H, Masaki T, Sakata T. Orexin-A regulates body temperature in coordination with arousal status. Exp Biol Med (Maywood). 2001; 226(5): 468-76.

108- Foss MC, Paccola GM, Saad MJ, Pimenta WP, Piccinato CE, Iazigi N. Peripheral glucose metabolism in human hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 70(4): 1167-72.

109- Dal U, Erdogan AT, Cureoglu A, Beydagi H. Resting energy expenditure in normal-weight and overweight/obese subjects was similar despite elevated sympathovagal balance. Obes Facts. 2012; 5(5): 776-83.

110- Ucok K, Aycicek A, Sezer M, Fidan F, Akgun L, Akkaya M, Unlu M. Resting metabolic rate and anthropometric measurements in male sleep apnea patients. Intern Med. 2011; 50(8): 833-8.

111- Lubkin M, Stricker-Krongrad A. Independent feeding and metabolic actions of orexins in mice. Biochem Biophys Res Commun. 1998 18; 253(2): 241-5.

8. ÖZET

HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA ENERJİ DENGESİ İLE İLİŞKİLİ HORMONLAR, BAZAL METABOLİZMA HIZI VE VÜCUT KOMPOZİSYON ÖLÇÜMLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Hipertiroidili hastaların iştah artışı ve kilo kaybı yaşadıkları bilinmektedir. Hipertiroidi hastalarında iştah artışı ile kalori alımında artışla beraber BMH ve dolayısıyla enerji tüketiminde artış ve hastalarda kilo kaybı oluşmaktadır. Ancak iştah artışı ve kilo kaybının mekanizması bilinmemektedir. Çalışmamızda, hipertiroidide iştah ilişkili hormonlar olan Nesfatin-1, oreksin A, NPY ve AgRP'nin periferik kan düzeyleri ve bu hormonlarla kalori alım miktarı, bazal metabolizma hızı, vücut kompozisyon ölçümleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla; bilinen bir hastalığı olmayan, yeni tanı konulmuş, 21 aşikar hipertiroidi tanısı olan (laboratuar değerleri ve klinik bulguları olan) hasta ile yaş, cinsiyet,VKİ açısından benzer 33 sağlıklı gönüllü kişi kontrol grubu olarak incelenmiştir. Hasta grubu hem tedavi öncesi, hem de tedavi sonrası ortalama 10,2 ayda ötiroidi sağlandıktan sonra değerlendirilmiştir.

Bazal metabolizma hızı ölçümü için ortalama O_2 tüketim kapasitesinden (VO_2), dinlenme metabolizma hızı saptanmıştır. Besin tüketimi için 24 saatlik bireysel besin tüketim yöntemi kullanılmış ve bilgisayar destekli beslenme programı, beslenme bilgi sistemi kullanılarak dietle alınan kalori düzeyi hesaplanmıştır.Kanda oreksin A, Nesfatin-1, NPY, AgRP ELİSA yöntemi ile ölçülmüştür.

Aşikar hipertiroidisi olan hastalarda bazal metabolizma hızı sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Hipertiroid hastalarda ötiroidi sağlandığında dietle kalori alım miktarında azalma, beden kitle indeksinde artış olduğu görülmüştür.

Aşikar hipertiroidisi olan grupta oreksin-A düzeyi, sağlıklı kontrol grubundan belirgin olarak düşük bulunmuştur. Hasta grubu ötiroid olduğunda ölçülen oreksin-A düzeyi kontrol grubuna benzer düzeyde bulunmuştur. Aşikar hipertiroidisi olan grupta nesfatin-1 düzeyi, sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur, ötiroidi sağlandığında anlamlı düzeyde azalarak kontrol grubuyla benzer düzeyde saptanmıştır. Hipertiroidisi olan grupta, nöropeptid Y ve agouti related peptid düzeyleri hem ötiroid durumdaki ölçümleri, hemde sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir. Tüm çalışma grubunda hipertiroidi tanısı olmasının, oreksin A düzeyini öngören bağımsız bir faktör olduğu ve yine tüm çalışma grubunda oreksin-A düzeyinin, BMH düzeyini öngören bağımsız bir faktör olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda hipertiroidi ile nesfatin-1 ve oreksin A düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır. Hipertiroidili hastalarda iştah artışı olduğu halde oreksijenik bir peptid olan oreksin-A düzeyinin düşük, anoreksijenik olan nesfatin-1 düzeyinin yüksek saptanması, hipertiroidili hastalarda iştah artışının başka mekanizmalara bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Nesfatin-1 ve oreksin-A sadece anoreksijenik ve oreksijenik etkileri olan peptidler değildir. Hipertiroidide de görülebilen duygu durum değişiklikleri, SVT, uyku siklus bozuklukları, termogenez gibi durumların nesfatin-1 ve oreksin-A düzeyi üzerine olan etkileri gösterilmiştir. Çalışmamızda hipertiroidili

hastalarda nesfatin-1 düzeyinin yüksek, oreksin-A düzeyinin düşük bulunması, belkide hipertiroidide de görülebilen bu sistemlerdeki bozukluklar ile nesfatin-1 ve oreksin-A düzeyindeki değişikliklerin ilişkili olabileceği düşüncesini akla getirmektedir.

Hipertiroidili hastalarda enerji ilişkili hormonların rolü, halen tartışmaya açık ve tam olarak aydınlatılamamış bir konu olduğundan, gelecekte bu peptidlerin hem santral hem periferik düzeylerinin araştırıldığı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hipertiroidi, beden kitle indeksi, bazal metabolizma hızı, Oreksin A, Nesfatin-1, Nöropeptid Y, Agouti related peptid.

9. SUMMARY

ASSOCIATONS BETWEEN HORMONES RELATED TO ENERGY BALANCE, BASAL METABOLIC RATE AND BODY COMPOSITION MEASURES IN PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISM

Hyperthyroidism is associated with increased appetite but also with weight loss, however the responsible mechanisms are not conclusively clarified. Hyperthyroid patients are characterized by increased appetite, but also they have increased basal metabolic rate and energy expenditure thus resulting in weight loss. We aimed to investigate the association between appetite related hormones; nesfatin-1, orexin-A, neuropeptide Y, Agouti related peptide levels and daily food intake, basal metabolic rate, body composition measurements in hyperthyroidism.

The study group included 21 patients with overt hyperthyroidism and 33 healthy euthyroid volunteers well matched for sex, age and BMI. The patient group was assessed before treatment and in averagely 10,2 months after treatment when euthyrodism is achieved.

In order to measure basal metabolic rate, we used maksimum O_2 uptake capacity (VO_2). 24-hour dietary recalls were recorded and computer assisted programmes were used to estimate daily food intake. Blood orexin-A, nesfatin-1, neuropeptide Y and AgRP levels were measured using ELISA method.

Patients with overt hyperthyroidism had higher basal metabolic rate than healthy controls. In the hypertyhroid group, food intake decreased and BMI increased when patients achieved euthyroidism.

In the overt hyperthyroidism group, orexin-A levels were significantly lower than healthy controls which were similar to healthy controls when patients achieved euthyroidism. In the overt hyperthyroidism group, nesfatin-1 levels were significantly higher than in healthy controls which decreased significantly and were similar to healthy controls when euthyroidism was achieved. There was no statistically significant difference in NPY and AgRP levels between healthy controls and patient group, neither in euthyroid nor hyperthyroid state. We observed that hyperthyroidic state is an independent predictive of orexin-A levels, while orexin-A level is predictive for basal metabolic rate.

We discovered that hyperthyroidism is related with blood nesfatin-1 and orexin-A levels. We found lower orexigenic peptid orexin-A levels and higher anorexigenic peptid nesfatin-1 levels in hyperthyroid patients than healthy controls, which suggests a compensation since hyperthyroid patients have increased appetite already. Therefore other mechanisms may be responsible for the increased appetite in hyperthyroidism. There are several studies reporting nesfatin-1 and orexin-A levels are altered in mood disorders, supraventricular tachycardia, sleep disturbances, thermogenesis which are also observed in hyperthyroidism, suggesting that nesfatin-1 and orexin-A have more comprehensive effects than being solely anorexigenic and

orexigenic peptides. In our study, high levels of nesfatin-1 and low levels of orexin-A in hyperthyroid patients may be associated with these systematic disturbances in hyperthyroidism.

The role of appetite related hormones in hyperthyroidism remains to be a subject of discussion. Therefore further studies which evaluate peripheral and central levels of these peptides are necessary to clarify the relationship between thyroid hormones and energy metabolism.

Key words: Hyperthyroidism, body mass index, basal metabolic rate, orexin-A, nesfatin-1, neuropeptide Y, Agouti related peptide.

Key words: Hyperthyroidism, body mass index, basal metabolic rate, orexin-A, nesfatin-1, neuropeptide Y, Agouti related peptide.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Yusuf

Soyadı : Tohma

Doğum Yeri ve Tarihi : Ankara, 1981

Eğitimi :

- Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (1999-2005)
- Ç.E.A.Ş Seyhan Anadolu lisesi(1992-1999)

Yabancı Dili : İngilizce