TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TİROTOKSİKOZDA ADRENOKORTİKAL REZERV VE BU REZERV İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELER

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI
YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uz. Dr. Kemal AĞBAHT

ANKARA
2010

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TİROTOKSİKOZDA ADRENOKORTİKAL REZERV VE BU REZERV İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELER

Uz. Dr. Kemal AĞBAHT

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI
YANDAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ

ANKARA
2010

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan "Tirotoksikoz'da Adrenokortikal Rezerv ve Lipid Metabolizma Değişikliklerinin Bu Rezerve Etkileri" başlıklı, Dr. Kemal Ağbaht'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27.12.2010

Jüri Başkanı
Prof.Dr. Nilgün BAŞKAL
Endok.ve Metab. Hast. Bilim
Dalı Başkanı

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Sevim GÜLLÜ
Endok.ve Metab. Hast. Bilim
Öğr. Üyesi

Üye
Prof.Dr. Ali Rıza UYSAL
Endok.ve Metab. Hast. Bilim
Öğr. Üyesi

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşumunda katkıları olanlara:

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nilgün Başkal'a,

Tiroid bezini yakından tanımama zemin hazırlayan ve 'tiroid konuşunca, kalp dinler' cümlesiyle özetlenen, bezin küçük boyutuna karşın salgıladığı hormonların klinikte oldukça önemli yansımalarının olduğunun inceliklerini kavramamda büyük katkıları olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. SEVİM GÜLLÜ ve Prof. Dr. Murat Faik Erdoğan'a,

'Lambayı yanık tutmak için içine sürekli yağ koymak zorundayız' vecizinin günlük hayattaki anlamını kavramamı sağlayan Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı mensubu çok değerli tüm hocalarıma ve özel olarak aramızdan erken ayrılan Sayın Prof. Dr. Nuri Kamel'e,

Dinamik testleri uygun ve titiz bir şekilde yapan Özlem Çoban nezdinde tüm Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı çalışanı hemşirelere, diyet uzmanlarımıza, laboratuar sorumlusu Sema Büyükfırat'a, Şehnaz Akalın ve diğer tüm emeği geçenlere ve

Bilime destek vermeyi kabul eden tirotoksikoz hastalarına teşekkürü bir borç bilirim.

ENERJİ KAYNAĞIM SEVGİNİN KAYNAĞI AİLEME,

BİLİMİN, HÜMANİZMADAN BESLENEN VE ONU BESLEYEN BİR FELSEFE olduğunu düşünüp yaşayanlara...

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR iii

İÇİNDEKİLER iv

SİMGELER VE KISALTMALAR vii

ŞEKİLLER DİZİNİ ix

TABLOLAR DİZİNİ x

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1. TİROTOKSİKOZ TANIMI VE LABORATUAR TANISI 2

2.2. TİROTOKSİKOZ NEDENLERİ 3

2.2.1. Hipertiroidili Tirotoksikozlar 3

2.2.2. Hipertiroidisiz Tirotoksikozlar 7

2.3. TİROTOKSİKOZ KLİNİK BULGULAR 10

2.3.1. Genel 10

2.3.2. Kardiyovasküler Sistem 10

2.3.3. Protein Metabolizması Üzerine Etkiler 11

2.3.4. Karbohidrat Metabolizması Üzerine Etkiler 11

2.3.5. Lipid Metabolizması Üzerine Etkiler 12

2.3.6. Sempatik Sinir Sistemi-Adrenerjik Sistem Üzerine Etkiler 12

2.3.7. Sinir Sistemi Üzerine Etkiler 13

2.3.8. Kas Sistemi Üzerine Etkiler 13

2.3.9. Göz Bulguları 13

2.3.10. Cilt ve Saç Değişiklikleri 14

2.3.11. Solunum Sistemi Üzerine Etkiler 14

2.3.12. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkiler 14

2.3.13. İskelet Sistemi: Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması üzerine Etkileri 14

2.3.14. Böbrek İşlevi: Su ve Elektrolit Metabolizması Üzerine Etkiler 15
2.3.15. Hematopoietik Sistem Üzerine Etkiler 16
2.3.16. Üreme Sistemi Üzerine Etkiler 16
2.4.17. Adrenal Bez Üzerine Etkiler 17
2.4. ADRENOKORTİKAL HORMONLAR ve STEROİDOGENEZ 17
2.5. ADRENOKORTİKAL HORMON SENTEZİNİN DÜZENLENMESİ 20
2.5.1. Glukokortikoid Salınımı-Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksı 20
2.5.2. Adrenal Androjen Salınımı 21
2.6. ADRENOKORTİKAL HORMON YETERLİLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 23
2.7. TİROTOKSİKOZ VE ADRENOKORTİKAL HORMONLAR 24
2.8. ÇALIŞMANIN AMACI 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1. ÇALIŞMA EVRENİ 26
3.2. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ 27
3.3. ÖLÇÜMLER 28
3.4. TANIMLAR 29
3.5. İSTATİSTİK 30
4. BULGULAR 32
4.1. OLGULARA AİT ÖZELLİKLER 32
4.2. OLGULARIN BAŞLANGIÇ VE TEDAVİ SONRASI LABORATUAR ÖZELLİKLERİ 34
4.3. OLGULARIN ADRENOKORTİKAL REZERVİ DEĞERLENDİRMEK İÇİN YAPILAN DİNAMİK TESTLER 35
4.4. SERBEST T4 VE T3 DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELER 36

4.5. KORTİZOL VE DHEA-S DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELER 38
4.6. KORTİZOL DÜZEYLERİNİ BELİRLEYEN PARAMETRELER 40
4.7. UYARILMIŞ VE BAZAL DHEA-S DÜZEYLERİNİ BELİRLEYEN PARAMETRELER 41
5. TARTIŞMA 43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 51
7. ÖZET 52
8. ABSTRACT 54
9. KAYNAKLAR 56

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotorpik Hormon
ALT	Alanin aminotransferaz
AMP	Adenozin monofosfat
AST	Aspartat aminotransferaz
AVP	Arjinin vazopressin
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CASH	Kortikal androjen-uyarıcı hormon
CRH	Kortikotropin salıcı hormon
CTLA-4	Sitotoksik T-lenfosit antijen-4
CYP	Sitokrom P 450 enzimi
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	Dehidroepiandrosteron-sülfat
FFM	Yağsız vücut ağırlığı
FM	Yağ kitlesi
FSH	Folikül stimüle edici hormon
Gsα	G proteinin uyarıcı kısmının alfa alt ünitesi
GTP	Guanozin trifosfat
HCG	İnsan koryonik gonadotropini
HDL	Yüksek yoğunluklu kolesterol
HLA	İnsan lökosit antijeni
IGF-1	İnsülin-benzeri büyüme faktörü-1
LDL	Düşük yoğunluklu kolesterol
LH	Lüteinleştirici hormon
POMC	Proopiyomelanokortin
PTPN22	Protein tirozin fosfataz non-reseptör tip 22
RAIU	Radyoaktif iyot uptake
SHBG	Seks-hormon bağlayıcı globülin
sT3	Serbest T3
sT4	Serbest T4
StAR	Steroidojenik akut düzenleyici protein

TG	Trigliserit
TSH	Tiroid stimülan hormon (tirotropin)
TSH-R	TSH-reseptör
TSI	Tiroid stimülan immünoglobülin
VKİ	Vücut-kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil **Sayfa No:**

2.1: Adrenal Steroid sentezi. 18

2.2: Adrenal glukokortikoid salınımının normal regülasyonu**.** 22

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo			Sayfa No:
3.1	**:**	Çalışma dışı bırakılma nedenleri	26
4.1	**:**	Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın demografik özellikleri	32
4.2	**:**	Tanılara göre hastaların tedavi öncesi bazı özellikleri	33
4.3	**:**	Hastaların başlangıç ve tedavi sonrası laboratuar özellikleri	34
4.4	**:**	Hastaların adrenal rezervi değerlendirmek için yapılan dinamik testler	35
4.5	**:**	Laboratuar değişimleri-korelasyon (30 hastanın başlangıç ve kontrol değerleri birlikte)	37
4.6	**:**	Kortizol ve DHEA-S cevabı ile ilişki parametreler (30 hastanın başlangıç ve kontrol değerleri birlikte)	38
4.7	**:**	Başlangıçta yetersiz kortizol cevabı olanlarla yeterli olanların bazı özeliklerinin karşılaştırılması	39
4.8a	**:**	Model 1: Uyarılmış kortizol için çok değişkenli regresyon analizi	40
4.8b	**:**	Model 2: Uyarılmış kortizol için çok değişkenli regresyon analizi	40
4.9a	**:**	Model 1: Uyarılmış DHEA-S için	41
4.9b	**:**	Model 2: Uyarılmış DHEA-S için	41
4.10a	**:**	Model 1 Bazal DHEA-S için çok değişkenli regresyon analizi	42
4.10b	**:**	Model 2 Bazal DHEA-S için çok değişkenli regresyon analizi	42

1. GİRİŞ

Tirotoksikoz, sıklıkla hipertiroidilerin (otoimmün nedenle gelişen Graves hastalığı ya da otonomi kazanmış tiroid nodülleri) bir sonucu olmakla beraber, düşük uptake'li ve geçici nedenlerle de görülebilir. Ancak, klinik tablo ortaktır. Dolaşımda artan tiroid hormonlar genel metabolizmayı etkiler, birçok proteinin yapım ve yıkımını hızlandırır, hipolipidemiye yol açar, sempatoadrenal sistemi hızlandırır.

Tirotoksikozda bu bilinenler yanında bilinmeyenler de vardır. Örneğin, tirotoksikozda adrenokortikal rezervin nasıl etkilendiğine dair net veriler bulunmamaktadır. Literatürde tirotoksikoz durumunda vücuttaki kortizol rezervini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Farklı tanı yöntemleri ile ve az sayıda hastada yapılan bu araştırmaların sonuçları tirotoksikozda kortizol yetersizliği prevalansını %11 ile %22 arasında bildirmişlerdir.[1-3] Bu çalışmaların ortak noktası tirotoksikoz şiddeti ile kortizol yetmezliği arasındaki ilişkidir. Bir diğer ortak nokta da, tirotoksikoz tedavi edilince adrenal yetmezliğin de kendiliğinden düzelmesidir.[4]

Tirotoksikoz durumunda 5α/5β redüktazlar ve 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzimlerinin aktivitesi artar ve karaciğerde kortizolün yıkımı hızlanır. Bu nedenlerle, dolaşımdan uzaklaştırılması hızlanmıştır.[5] Öte yandan, salınım hızı da artmıştır.

Bu araştırmada, az bilinen bu verilerden yola çıkarak, 'Tirotoksikoz şiddetiyle orantılı olarak, kortizol üretimi yıkımı karşılayamazsa adrenal yetmezlik ortaya çıkabilir. Benzer durum, adrenal androjen olan DHEA-S için de sözkonusu olabilir' hipotezini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROTOKSİKOZ TANIMI VE LABORATUAR TANISI

Tirotoksikoz, aşırı miktarlarda tiroid hormonlarının neden olduğu klasik fizyolojik bulguları tanımlamak için kullanılan terimdir.[6] Hipertiroidizm kelimesi, sıklıkla tirotoksikoz yerine kullanılmakta ise de, hipertiroidizm 'tirotoksikoz' nedeninin halen tiroid bezinde artmış tiroid hormon yapımının olduğu durumları tanımlamak için kullanılır, ki hipertirodizmin en sık nedeni Graves Hastalığıdır.[7] Bir başka deyişle, hipertiroidi olmadan da tirotoksikoz tablosu olabilmektedir. Bu duruma tiroid bezinde inflamasyonla giden subakut tiroidit, otoimmün tiroiditin tirotoksikoz safhası, dışarıdan tiroid hormonu alımı örnek olarak verilebilir.[8] Tirotoksikozlu hastaların birçoğunda, kaynağı ne olursa olsun, aşırı tiroid hormonun neden olduğu belirti ve bulgular hastayı kliniğe getirmektedir. Bazen, hastalar tesadüfen belirgin şikayetleri olmadan, laboratuarda baskılanmış TSH düzeyi saptanması ile başvurabilmektedirler.[8] Graves hastalığının kendine özgü göz (yaklaşık %10 hastada) ve cilt (%1'den daha az hastada) bulguları da olabilir.[7]

Tirotoksikoz nedeninden bağımsız olarak, laboratuar bulguları da genellikle benzerdir.[8,9] Tirotoksik semptomları olan hasta başvurduğunda sT4 düzeyi yüksek ve TSH düzeyi genellikle 0.1 mU/L'nin altında bulunur. Genel olarak, hipertiroidiye bağlı tirotoksikozda serum sT3 düzeyleri sT4'e göre daha çok artmıştır, ancak klinikte kesin ayrım için bu yöntem genellikle kullanılmaz. Dışarıdan tiroid hormon alımı dışlandıktan sonra, ayırıcı tanı genellikle hipertiroidi ve tiroidit arasında yapılır. Bu ayrım çoğunlukla tıbbi hikaye ve fizik muayene ile yapılabilir, fakat en önemli test radyoaktif iyot uptake testidir. Hipertiroidide sıklıkla yüksek ya da normal, tiroiditli hastalarda düşüktür.[8]

Fizik muayene ya da tiroid ultrasonografide nodül saptanırsa, tiroid sintigrafisi de yapılmalıdır. Sintigrafi, tutulumun nodüler mi, diffüz mü olduğunu

gösterir. Nodül yoksa, sintigrafi gereksizdir. İyodun tetiklediği hipertiroidili hastalarda, örneğin amiodarona bağlı gelişende olduğu gibi, iyot yeterli bölgelerde radyoaktif iyot uptake çok düşük çıkacaktır. Bu durum, bu yaklaşımın temel istisnasını oluşturur.[10]

TSH yüksekliğinin eşlik ettiği tirotoksikoz tablosu oldukça nadirdir ve TSH-salan adenomlara bağlı olarak görülür. Graves hastalarında yanlış olarak yüksek ölçülen TSH, farklı bir laboratuar ölçüm yöntemiyle tekrarlanmalıdır.[11]

2.2. TİROTOKSİKOZ NEDENLERİ

2.2.1. Hipertiroidili Tirotoksikozlar

2.2.1.1. Graves Hastalığı

Graves hastalığı, tüm tirotoksikozların %60-80'ni oluşturur. Prevalansı toplumlara göre değişkenlik gösterir. Sıklıkla yüksek iyot alımı, artmış Graves hastalığı prevalansı ile ilişkilidir. Tüm kadınların %2'sinde görülür. Kadınlarda, erkeklere göre 10 kat daha sıktır. Adolesan çağdan önce nadiren görülür, tipik olarak 20-50 yaş arasında ortaya çıkar, ancak yaşlılarda da görülebilir.[12, 13]

Otoimmün bir hastalıktır.[14] Çevresel ve genetik faktörlerin ortak etkileşimi sonucu ortaya çıkar. HLA-DR, *CTLA-4* ve *PTPN22* (bir T hücre düzenleyici gendir) genlerindeki polimorfizmler Graves hastalığına yatkınlık için katkıda bulunmaktadır.[15,16] Tek yumurta ikizlerinde konkordans %20-30, çift yumurta ikizlerinde <%5'tir.[17] Dolaylı kanıtlar, stresin önemli bir çevresel faktör olduğunu düşündürmektedir. Muhtemelen, nöroendokrin etkiyle immün sistem üzerinde etkiler oluşturmaktadır. Sigara içiciliği hastalık için küçük bir risk faktörü olmakla birlikte, oftalmopati gelişimi için major bir risk faktörüdür. İyot alımının aniden artırılması Graves hastalığını tetikleyebilir. Gebelik sonrası dönemde Graves hastalığında 3 kat artış bildirilmiştir.

Graves hastalığında hipertiroidiye neden olan Tiroid Stimulan İmmunoglobülinlerdir (TSI). Bunlar, esas olarak tiroid bezinde sentezlenmekle beraber, kemik iliği ve lenf nodlarında da üretilebilirler. Bu antikorlar biyoassayler ile laboratuarda tanınabilirler. TSI plasentayı geçerek neonatal tirotoksikoza neden olabileceğinden gebe Graves hastalığında bunun takibi özellikle önemlidir.[18-20]

2.2.1.2. Toksik Multinodüler Guatr

Toksik multinodüler guatr sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Moleküler temelleri henüz bilinmemektedir.[21] Nodüller sıklıkla poliklonaldir. Bu da lokal büyüme faktörleri ve sitokinlere hiperplastik bir yanıtı akla getirmektedir. Ancak, monoklonal gelişenler de vardır.

Guatr bulgularına ek olarak hafif tirotoksikoz ya da subklinik hipertiroidi ile de hastayı kliniğe getirebilirler. Hasta genellikle yaşlıdır, atrial fibrilasyon ile gelebilir.[22] Yakın zamanda iyot maruziyeti tirotoksikozu tetikleyebilir. Bu nedenle de, hasta kliniğe gelebilir. Hasta, böyle bir durumda gelirse, radyoaktif iyot uptake değerleri normal hatta düşük bile saptanabilir.

2.2.1.3. Toksik Adenom

Soliter, hiperfonksiyone tiroid nodülü toksik adenom olarak da isimlendirilir. Bu hastalığın patogenezi nispeten daha iyi gösterilmiştir. Toksik adenomu olan hastaların çoğunda, TSH reseptöründe kazanılmış somatik aktive edici mutasyonlar gösterilmiştir. Bu mutasyonlar, esas olarak reseptörün transmembran kısmına yerleşiktir, yapısal reseptörün Gsα'ya birleşmesini uyarır, siklik AMP düzeylerini artırır ve tiroid foliküler hücre çoğalmasını ve hormon yapımını artırır.[23] Daha az sıklıkta, Gsα'nın kendisinde somatik mutasyonlar bildirilmiştir. McCune-Albright sendromunda ya da bazı somatotrop adenomlarda da görülen bu tip mutasyonlar sonucu GTP hidrolizi bozulur, bu da siklik AMP sinyal yolağında yapısal

aktivasyona neden olur. TSH-R ya da Gsα subunit genlerindeki aktive edici mutasyonlar toksik adenomlu olguların %90'ından fazlasında bildirilmiştir.[24,25]

Tirotoksikoz genellikle hafiftir. Genellikle palpe edilebilecek kadar büyük bir nodül vardır. Tiroid sintigrafisi tanı koydurucudur. Fazla işlev gören nodülde fokal artmış uptake ve diğer alanlarda azalmış tutulum tipiktir.

2.2.1.4. İyodun Tetiklediği Tirotoksikoz

Endemik iyot eksikliğine bağlı guatr görülen bölgelerde iyot desteği verilmesi bazı risk altındaki bireylerde iyodun tetiklediği Graves Hastalığına neden olur. Bu yanıta, iyodun tetiklediği tirotoksikoz ya da *Jod Basedow etkisi* adı verilir. Jod Basedow terimi özel olarak Basedow (Graves) hastalığını ifade etmek için kullanılsa da ara sıra iyodun tetiklediği her tür hipertiroidi için de kullanılmaktadır. Bu durumun geliştiği hastalarda altta yatan iki temel hastalık vardır. İlki yaşlılarda daha sık olan, otonom işlev gören tiroid nodülleri, ki bu tabloda TSH reseptör antikoru negatiftir. İkincisi ise, gençlerde daha sık görülen, diffüz guatrın olduğu ve TSH reseptör antikor pozitifliğiyle giden durumdur. Bu bulgular, Jod Basedow etkisinin tiroid işlevinin TSH etkisinden bağımsız olduğu tiroid bezlerinde gerçekleştiğini gösterir.[26]

İyodun tetiklediği tirotoksikoz diyette iyot alımının yüksek olduğu bölgelerde önemli bir hastalıktır. Böyle bölgelerde nodüler guatrlı hastalarda iyot içeren ekspektoranlar, kontrast madde kullanımı, amiodaron, povidon-iyot vb madde alımı tirotoksikozu tetikleyebilir.[27,28] Nodüler guatr sıklıkla yaşlıların hastalığı olduğundan, Jod Basedow fenomeni bazen ciddi sonuçlar yaratabilir.

2.2.1.5. Sekonder Hipertiroidi

2.2.1.5.1. TSH Salınımı ile İlişkili Hipertiroidi

Tirotoksikozun nadir bir nedenidir. sT3 ve sT4 yüksekken uygunsuz şekilde TSH düzeyinin normal ya da yüksek olması ve diffüz guatr olması ile tanı konur. Alfa-subunit düzeyleri yüksektir, sıklıkla hipofizde makroadenom, olguların yaklaşık dörtte birinde de mikroadenom mevcuttur.[11]

2.2.1.5.2. HCG Salınımı ile İlişkili Hipertiroidi

İnsan koryonik gonadotropini (HCG) heterodimer glikoprotein yapısındadır. α-subunitesi TSH, LH ve FSH ile aynıdır. β-subunitesi ise TSH β-subunitesine oldukça benzerlik gösterir. Bu glikoprotein insan TSH reseptörüne bağlanır. İn vitro bağlanma gücü 1 ünite HCG=0.7 μU insan TSH şeklinde bulunmuştur.[29] Yüksek konsantrasyonlarda bu, hipertirodizme neden olur, sT4 yüksek, TSH baskılı ve hastada diffüz guatr bulunur. Bu durum tipik olarak normal gebeliğin ilk trimesterinin sonlarına doğru bulunabilir. Bazen geçici gestasyonel tirotoksikoz ya da hipertiroidizme de neden olabilir.[30] Bu durum, HCG düzeyinin ilk trimesterde çok yüksek (100.000-200.000 U/L) olduğu durumlarda, sıklıkla ikiz gebelikte görülen ve hiperemezisin eşlik ettiği, fizyolojik bir durumdur.[31,32] Birçok hastada, kendi kendini sınırlar ancak, bazı durumlarda birkaç hafta düşük dozda (100 mg/gün) propiltiourasil vermek gerekebilir.

Mol hidatiform, koryokarsinom, ya da testisin metastatik embriyonal karsinomu durumlarına tiroid hiperfonksiyonu eşlik edebilir. Bunlarda da glikozillenmiş HCG molekülleri TSH reseptörüne bağlanarak tiroid hiperfonksiyonu yapabilir.[30]

2.2.2. Hipertiroidisiz Tirotoksikozlar

2.2.2.1. Geçici Tirotoksikozlar

2.2.2.1.1. Hashimoto Tiroiditine Bağlı

Hashimoto tiroidit iki farklı tirotoksikoz ilişkili geçici sendroma neden olur. En sık görüleni ağrısız, tirotoksikoz semptomlarının hafif olduğu şeklidir. Ancak, daha az görülen ağrılı ve muhtemelen ani başlangıçlı olduğu için daha şiddetli semptomlarla hastaların başvurduğu şeklidir.[8]

2.2.2.1.2. Sessiz Tiroidite Bağlı

Genellikle postpartum dönemde görülmekle birlikte kendiliğinden de görülebilir. Bir diğer ifadeyle, postpartum tiroidit, sessiz tiroiditin en sık görülen şeklidir. Otoimmün mekanizmalarla geliştiği bilinmektedir. Sıklığı iyi bilinmemektedir. Kadınların %7.5 kadarında geliştiği ileri sürülmektedir. Anti-tpo pozitif olan kadınlarda bu oranın %30'un üzerinde olduğu, tip 1 diyabetli kadınlarda daha da yüksek olduğu rapor edilmiştir.[33,34]

Akut tirotoksikoz semptomları geliştirenlerin %75'inden fazlası kadındır. Sıklıkla sinirlilik, çarpıntı, irritabilite vardır ve şikayetler yakın tarihte başlamıştır.

2.2.2.1.3. Subakut Tiroidite Bağlı

De Quervain tiroidit, granülomatöz tiroidit, ya da *viral tiroidit* gibi isimlerle de anılır. Etyolojide çok sayıda virüs suçlanmıştır: Coxsackie, influenza, adenovirüs, ekovirüs. Ancak, bu virüsler hastalığı geçiren bireylerde gösterilememektedir ve virüslerin gösterilmesi hastalığa yaklaşımda bir farklılık yaratmamaktadır.[35] Sıklıkla farenjit tablosuna benzer bir kliniğe neden olduğundan klinikte atlanmaktadır. Genellikle 30-50 yaşlarda ve kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülmektedir.

Tiroid bezinde lokal inflamatuar infiltrasyon olmakta ve tiroid folikülleri hasara uğramaktadır. Hasara uğrayan foliküllerin içinde çok çekirdekli dev hücreler görülebilmektedir. Foliküler değişiklikler granülomlara ve fibrozis oluşumuna doğru ilerler. Sonunda, tiroid bezi aylar sonra normale döner. Foliküllerin hasara uğradığı erken dönemde, açığa tiroid hormonları ve tiroglobülin çıkar. Dolaşımda sT4 ve sT3 artar, TSH düzeyi baskılanır. Bu dönemde, radyoaktif iyot uptake değerleri düşüktür. Haftalar sonra, depolanmış olan tiroid hormonları tükenir ve hipotiroidi gelişir. Bu dönemde radyoaktif iyot uptake'i normale döner, hatta yükselmiş TSH'ya bağlı olarak hafif artmış da olabilir. Sonunda, hastalık tamamen geçtiğinde tiroid bezi de normale döner.

Klinik bulgulara ek olarak yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve düşük radyoaktif iyot uptake değerleri tanı koydurucudur.[36]

2.2.2.1.4. İlaç-İlişkili Tiroiditler

Tiroidit, bazen ilaç tedavisinin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Belki de klinikte en sık karşılaşılan ilaç ilişkili tiroidit nedeni amiodarondur.[10,37] Çeşitli tedavi ajanlarına bağlı gelişen tiroiditin mekanizması altta yatan otoimmün hastalığın ortaya çıkarılması şeklinde gibi görünmektedir. Özellikle immün sistemi modüle etmek için verilen interlökin-2, interferon-alfa, granülosit-makrofaj koloni-uyarıcı faktör gibi ilaçların bunu yapması anlaşılabilir.[38] Bilinmeyen mekanizmalarla lityum, gonadotropin-salıcı hormon agonisti löprolid de tiroiditi tetikleyebilir. Tirozin kinaz inhibitörü Sunitinib de tiroidit yapabilmektedir. Amiodaronun kendine özgü tiroid işlev bozuklukları bir tarafa bırakılırsa diğer ilaçların yaptığı tiroiditin tiroid işlev bozukluğu yapıcı özellikleri sessiz tiroidite benzerdir.

2.2.2.2. Tirotoksikoz Faktisya

Dışarıdan tiroid hormonu alımına bağlı gelişen tirotoksikozdur. Destrüktif tiroiditten klinik bulgular ve serum tiroglobülin düzeylerinin çok düşük olması ile ayrılabilir. Genellikle altta psikiyatrik rahatsızlık vardır. Sağlık çalışanlarının yakınıdırlar ve tiroid hormon preparatlarına ulaşmaları kolaydır. Ya da geçmişte kendilerine tiroid hormonu reçete edilmiştir. Hasta T3 preparatları almıyorsa, serum sT4 düzeyleri yüksek çıkacaktır. Ancak, her durumda sT3 konsantrasyonları yüksek ölçülecektir. RAIU düşüktür.[39]

2.2.2.3. Hamburger Tirotoksikozu

Nadir bir ekzojen tirotoksikoz formudur. 1984-1985 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde büyük miktarlarda sığır tiroid dokusunun hamburger olarak yenmesi sonucu bu tür olgular bildirilmiştir.[40]

2.2.2.4. Struma Ovari

Ektopik tiroid dokusu, özellikle over teratomlarında görülebilir. Bu tümörlerin %5-10'unda tiroid dokusu bildirilmiş ve bazen hiperfonksiyone olabileceği rapor edilmiştir. Yine %5-10 kadar bilateral olabilmektedir. Tirotoksikoz sık görülmemekle birlikte, %8 sıklık bildirilmektedir.[41]

2.2.2.5. Metastatik Tiroid Karsinomu

Genel olarak, tiroid kanserleri tiroid hormonu yönünden işlevsel olmayan doku üretirler. Fakat bazen, foliküler tiroid kanserleri işlevsel olabilir ve metastazları da tirotoksikoza neden olabilir. Bu durum, hasta TSH supresyon tedavisi alıyorsa tabloyu karıştırabilir. İlaç kesilse bile, TSH suprese ve sT4 yüksek kalmaya devam eder. Bu durumu ayırmak için, serum tiroglobülin düzeyi tayini yararlıdır.

Radyoaktif iyot uptake ölçümü tirotoksik safhada, TSH supresyonu nedeniyle, boyunda tutulum göstermeyecektir, tiroid bezi yerinde olsa bile.[42]

2.3. TİROTOKSİKOZ KLİNİK BULGULAR

2.3.1. Genel

Hastanın tirotoksikozunun nedeni için önemli bir ipucu semptomların süresidir. Hipertiroidizmli hastaların genellikle aylarca benzer şikayetleri vardır. Fakat, hasta tarafından şikayetlerin üzerinde pek durulmaz. Bazen, hastalar şikayetlerini başka nedenlere bağlarlar. Örneğin, halsizliğin nedeni, ailevi ya da iş sorumluluklarıdır; sıcak intoleransının nedeni hava değişiklikleridir; kilo kaybının nedeni etkili diyettir; nefes darlığı ve çarpıntının nedeni düzenli ekzersiz yapmamalarıdır. Öte yandan, tiroidite bağlı tirotoksikozu olan hastalar sıklıkla hızla gelişen semptomlardan dolayı 1 aydan daha kısa bir süre içinde doktora başvururlar.[8] Diğer bir önemli özellik de, semptomların gençlerde daha kolay fark edilmesidir. Yaşlılarda şikayetler daha siliktir ve 'apatetik tirotoksikoz' olarak adlandırılan, bazen aritminin eşlik ettiği konjestif kalp yetmezliği, bazen de nedeni bilinmeyen kilo kaybı ile doktora getiren klinik sendrom şeklinde bulgu verebilir. Yaşlıda, gençlerde olduğu gibi iştah artışı tipik değildir.[43]

2.3.2. Kardiyovasküler Sistem

Tirotoksik hastalarda kardiyovasküler işlevlerdeki değişikliklerin nedeni, kısmen, hızlanmış metabolizmanın sonucu artmış dolaşım ihtiyacı ve üretilen fazla ısının dağıtılmasıdır.[44] İstirahat sırasında, periferik vasküler direnç azalmıştır, kardiyak output artmıştır. Tiroid hormon fazlalığının ayrıca inotrop etkileri de sözkonusudur. α miyozin ağır zincirinin β'ya oranını ekspresyon düzeyinde artırarak kalp kasılması üzerinde doğrudan etkilidir. Taşikardi hemen daima vardır. Artmış sempatik aktivite ve azalmış vagal aktivitenin bir sonucudur. [45] Nabız basıncında

genişleme sistolik kan basıncında artış ve diastolik kan basıncında azalmanın bir sonucudur.[46,47] Azalmış rezistansın nedeni, dolaşımda artan nitrik oksit üretimidir.[48]

Kardiyak aritmiler hemen daima supraventriküler dir. Tirotoksikozu olan hastaların %2-20'sinde atrial fibrilasyon bildirilmiştir.[49] Başka bir neden bulunamayan atrial fibrilasyonlu olguların %15'inde tirotoksikoz olduğu bildirilmektedir.[44] Altmış yaşın üzerindeki 2000'den fazla yaşlının dahil edildiği bir çalışmada TSH düzeyinin baskılanmasının %28 oranında atrial fibrilasyon ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[50]

2.3.3. Protein Metabolizması Üzerine Etkiler

Metabolizma ve ısı üretiminin uyarılması sonucu bazal metabolik hız ve iştah artışı görülür ve sıcak intoleransı olur.[51] Fakat, bazal vücut ısısı nadiren yükselir.[52] Artmış gıda alımına karşın, metabolizma artışının derecesi ile ilişkili olarak kronik bir kalori ve beslensel yetersizlik durumu bazen görülebilir. Proteinlerin hem sentezi hem de yıkımı artmıştır. Tirotoksikozun şiddetine bağlı olarak yıkım, yapımın önüne geçebilir. Bunun sonucunda doku proteinlerinde de kayıp olur ve bunun net sonucu olarak da kilo kaybı, kas kitlesinde kayıp, proksimal kas güçsüzlüğü ve hatta hipoalbüminemi bile görülebilir.[53,54]

2.3.4. Karbohidrat Metabolizması Üzerine Etkiler

Tiroid hormonu, hepatik glukoneogenezi ve glikojenolizi uyarır, glukoz transportunda görevli GLUT-4 ve glikolizde rol alan fosfogliserat kinaz gibi genlerin ekspresyonunu up-regüle eder, böylece insülin ile sinerjistik etkiyle periferik dokularda glukozun kandan temizlenmesini ve dokularda kullanımını sağlar.

Öte yandan, temel olarak hepatik glukoneogenez artışına bağlı olarak gelişen insülin rezistansı, hipertiroidinin temel bulgusudur. Bu nedenle, diyabetik hastalarda tirotoksikoz gelişirse glukoz kontrolleri bozulur.

Tirotoksikozda, karaciğerden aşırı glukoz çıkışı glukoz intoleransına neden olur. Üstelik yüksek düzeylerdeki sT3 düzeyleri pankreasın beta hücrelerinde apopitozu artırarak serum insülin düzeylerinin düşmesine de neden olur. Diyabetik hastalarda tirotoksikoz gelişimi diyabet kontrolünü bozar, insülin ihtiyacı artar, hatta ketoasidoz bile tetiklenebilir.[55]

2.3.5. Lipid Metabolizması Üzerine Etkiler

Tirotoksikoz durumunda hem lipogenez hem lipoliz artmaktadır, fakat net etki lipoliz olmaktadır. Sonuçta serum kolesterol düzeylerinde düşüş, trigliserit düzeyinde hafif düşüş olabilmektedir. Serum kolesterol düzeylerinin bu şekilde düzenlenmesi lesitin-kolesterol-açil-transferaz enzim aktivitesinin artışı ve hepatik lipogenezin uyarılmasının bir sonucudur.[56,57]

2.3.6. Sempatik Sinir Sistemi-Adrenerjik Sistem Üzerine Etkiler

Sempatik sinir sistemi ve adrenal medullayı içeren sempatoadrenal sistem tiroid hormon ile çeşitli düzeylerde etkileşir. Her iki sistem de evrimseldir ve muhtemelen çevreye göre değişen vücut ısısını ayarlayabilen türlerde bağımsız işlevleri düzenlerler. Sıcakkanlılığın gelişimiyle, tiroid hormonu farklı bir rol üstlenmiştir. Bu rol, termojenik mekanizmaları uyarmak ve sempatoadrenal sistemle eşzamanlı çalışarak ısı üretmek ve vücut ısısını sabit tutmaktır.[58]

Tirotoksikoz durumunda, kalbin sempatik sinir sistemine duyarlılığı artmıştır.[59] Tiroid hormonları, katekolaminlere duyarlılık artışını hem kardiyomiyositlerde, hem de adipositlerde çeşitli mekanizmalarla yapmaktadırlar.[58]

2.3.7. Sinir Sistemi Üzerine Etkiler

Tirotoksikoz sinir sisteminde sinirlilik, emosyonel labilite, hiperkinezi gibi bulgulara neden olan değişiklikler yapmaktadır. Halsizlik sık görülen bir bulgudur. Hem kas güçsüzlüğü hem de uykusuzluğun bir sonucu olabilir. Ellerde, dilde ve gözkapaklarında ince tremor görülebilir.[60]

2.3.8. Kas Sistemi Üzerine Etkiler

Halsizlik ve güçsüzlük sık bir şikayet olsa da objektif bir kas hastalığına işaret eden bir durum genellikle yoktur. Ancak kilo kaybı ile ilişkili yaygın bir güçsüzlük sözkonusu olabilir. Güçsüzlük özellikle proksimal kaslarda belirgindir. Hastalar merdiven çıkmakta zorlanır, az eforla halsizlik hissedebilirler. Proksimal kas güçsüzlüğü bazen, kilo kaybıyla orantısız olarak şiddetli hissedilir (tirotoksik miyopati). Tirotoksik miyopati erkekleri kadınlara göre daha sık etkiler.[61]

Hipokalemik periyodik paralizi, tirotoksikoza eşlik edebilir ve tirotoksikozla abartılabilir.[62]

2.3.9. Göz Bulguları

Sklera kenarının gözkapağı ya da limbus arasında olması olarak kendini gösteren, üst ve alt gözkapaklarının geri çekilmesi (retraksiyonu), altta yatan nedenden bağımsız olarak tüm tirotoksikoz durumlarında görülür. Bu nedenle, tirotoksik hasta canlı bakar. Lid lag bulgusu da tirotoksikozun ortak bulgusudur. Hastaya aşağı bakması söylendiğinde hastanın üst göz kapağı göz küresinden gecikmeli olarak hareket eder. Bu iki bulgunun artmış adrenerjik tonusa bağlı olduğu kabul edilir.[63] Bu bulgular, Graves hastalığı'nda görülen ve ona özel infiltratif orbitopatiden farklıdır.

2.3.10. Cilt ve Saç Değişiklikleri

Uzun süreli tirotoksikozu olan hastalarda en belirgin cilt bulgusu, vazodilatasyon ve aşırı terleme sonucu olan sıcak, nemli deridir. Dirsekler düz ve pembe olabilir, ten gül rengindedir. Palmar eritem ve telanjiektaziler görülebilir. Saçlar ince ve kırılgandır. Tırnaklar yumuşak ve kırılgandır.[64] Otoimmün bir hastalık olan vitiligo, otoimmün tiroid hastalığına artmış sıklıkta eşlik eder.[65]

2.3.11. Solunum Sistemi Üzerine Etkiler

Ağır tirotoksikozda dispne sıktır ve çok çeşitli faktörler buna katkıda bulunur. Vital kapasite sıklıkla azalmıştır. Bu azalmanın nedeni sıklıkla solunum kaslarının zayıflığıdır. Ekzersiz sırasında, oksijen uptake artışı ile orantısız olarak, ventilasyon da artmıştır. Fakat, akciğerin difüzyon kapasitesi normaldir.[66]

2.3.12.Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkiler

Genellikle iştah artışı söz konusudur. Daha şiddetli tirotoksikoz vakalarında, artmış gıda alımı artmış kalori ihtiyacını karşılamaya yetmeyebilir ve değişen oranlarda kilo kaybı görülebilir.[67]

Barsak hareketlerinde artış söz konusudur, ancak diyare sık değildir. Ağızdan çekuma kadar olan geçiş süresi hızlanmıştır. Barsak alışkanlıklarındaki bu değişiklik sonucu yağ emilim bozukluğu da gelişebilmektedir. Bu işlevler de metabolik durum normale dönünce düzelmektedir.[68] Çölyak hastalığı ve Graves birlikteliği sıklığı artmıştır. Pernisiyöz anemi prevalansı da artmıştır.[69]

Karaciğer işlev bozukluğu da görülebilmektedir, özellikle tirotoksikoz şiddetliyse. Hipoproteinemi, serum ALT değerlerinde artış, kemik ve karaciğer alkalen fosfataz düzeylerinde artış görülebilmektedir.[70] Şiddetli ve uzamış hastalıkta hepatomegali ve sarılık görülebilir ve Graves hastalığının uygun tedavi

seçeneklerinin olmadığı dönemlerde hastalar karaciğer yetmezliğinden kaybedilebilmekteydi.

2.3.13. İskelet Sistemi: Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması üzerine Etkileri

Tirotoksikoz durumunda genellikle idrar ve dışkıda kalsiyum ve fosfor atılımı artmıştır. Kemikte demineralizasyon olur, kemik mineral yoğunluğunda azalma dikkat çeker. Patolojik kırık riski artmıştır.[71,72] Tirotoksikozda kollajen yıkım ürünlerinin idrarla atılımı artmıştır. Kinetik çalışmalar değişebilir kalsiyum havuzunun arttığını ve hem kemik yapımının hem yıkımının hızlandığını göstermektedir. Genç bireylerde, tirotoksikoz tedavi edildiğinde kemik mineral yoğunluğu normale dönmektedir. Ancak, yaşlılarda normale dönmese de kırık riskinde artış olmamaktadır.[73,74]

Şiddetli tirotoksikozu olan olgularda hiperkalsemi görülebilir. Hastaların yaklaşık dörtte birinde total serum kalsiyumu artmıştır, iyonize kalsiyum hastaların yarısında yüksektir. Isıya-hassas alkalen fosfataz ve serum osteokalsin düzeyleri sıklıkla yüksektir. Bu bulgular primer hiperparatiroidide görülenlere benzer, ancak burada parathormon düzeyleri çoğu kez düşük normaldir.[75]

2.3.14. Böbrek İşlevi: Su ve Elektrolit Metabolizması Üzerine Etkiler

Tirotoksikozda idrar yolu ile ilişkili olarak noktüriye neden olabilen hafif poliüri dışında herhangi semptom beklenmez. Bununla beraber, böbrek kan akımı, glomerüler filtrasyon, tubuler reabsorbtif ve sekretuar kapasite artmıştır.[76] Total değişebilir potasyum düzeyi azalmıştır, muhtemelen azalmış yağsız vücut ağırlığı ile ilişkili olarak. Ancak, hipokalemik periyodik paralizi tablosu dışında elektrolit düzeyleri normaldir.

2.3.15. Hematopoietik Sistem Üzerine Etkiler

Eritrositler genelde nomaldir, genel indekslerde bir değişiklik görülmez. Eritropoezdeki artışın nedeni hem tiroid hormonların kemik iliğinde eritroid hücreler üzerindeki doğrudan etkileri, hem de artmış eritropoietin yapımıdır. Eşzamanlı plazma volümünde artış olur, sonuçta normal hematokrit düzeyi korunur. Ancak, yakın tarihli çalışmalar, kronik hastalık anemisine benzer bir aneminin Graves hastalarında %22 sıklıkta görüldüğünü bildirmektedir.[77]

Graves hastalığı olan hastaların yaklaşık %3'ünde pernisiyöz anemi görülür ve diğer %3'ünde intrinsik faktöre karşı antikor vardır ancak vitamin B12 emilimi normaldir. Gastrik paryetal hücrelere karşı da otoantikor mevcut olabilir.[78,79] Bu durumda vitamin B12 ve folik asit desteği vermek gerekebilir.

Tirotoksikozda total beyaz küre sayımı azalmıştır, çünkü nötrofil sayımı azalmıştır. Mutlak lenfosit sayısı normal ya da artmış olabilir. Bu da göreceli hafif lenfositoza neden olabilir. Monosit ve eozinofil sayımı artmış olabilir. Hastaların %10 kadarında dalak büyüklüğü de görülebilir. Timus ve lenf nodu büyümesi de sıktır. Bazen mediasten kitlesi ile karışabilir.

Platelet düzeyleri ve intrinsik pıhtılaşma mekanizmaları normaldir, ancak faktör VIII düzeyleri genellikle yüksektir ve tirotoksikoz tedavi edildiğinde normale döner. Ancak, faktör VIII'deki bu artışa rağmen warfarine artmış bir duyarlılık sözkonusudur, çünkü K-vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin klerensinde bir artış sözkonusudur. Bu nedenle, paradoks gibi görünse de, tirotoksik hastalarda warfarin dozunun artırılması gerekebilir.[80] Graves hastalarında ko-insidental olarak otoimmün trombositopeni bulunabilir.

2.3.16. Üreme Sistemi Üzerine Etkiler

Tirotoksikoz yaşamın erken dönemlerinde seksüel matürasyonun gecikmesine neden olur. Puberte sonrası tirotoksikoz özellikle kadınlarda üreme sistemini etkiler.

Menstruel aralıklar kısalabilir ya da uzayabilir. Fertilite de etkilenir, eğer konsepsiyon gerçekleştiyse düşük ihtimali de artmıştır.

Bazı hastalarda oligomenore vardır ve menstrüel sikluslar anovulatuardır. Fakat çoğunlukla, sekretuar endometrium görülür ve bu ovulasyona işaret eder.

Tirotoksikozun nedeni ne olursa olsun, seks-hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyleri artmıştır. Bunun sonucu olarak, total testosteron, dihidrotestosteron, estradiol düzeyleri artmış, fakat serbest düzeyleri normal ya da geçici olarak düşüktür.[81,82]

2.4.17. Adrenal Bez Üzerine Etkiler

Bu araştırmanın konusunu oluşturması ve az sayıda çalışmanın yapılmış olması nedeniyle ayrı bir büyük başlık altında ilerleyen sayfalarda tartışılmıştır.

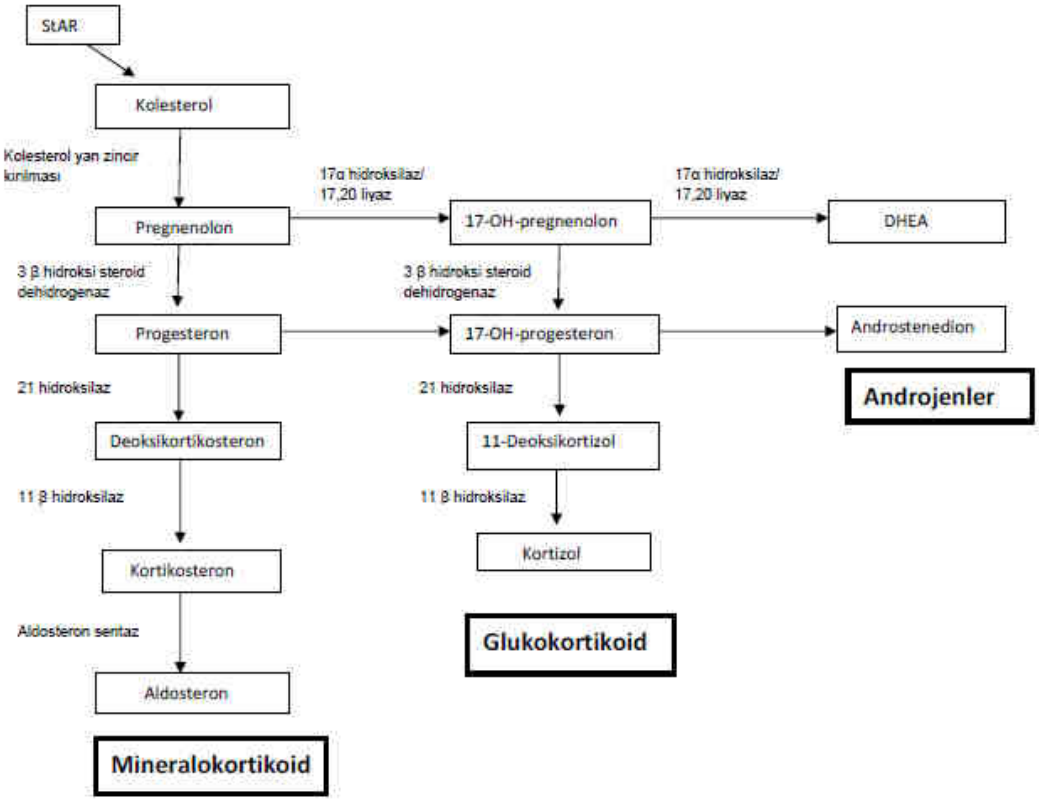
2.4 ADRENOKORTİKAL HORMONLAR ve STEROİDOGENEZ

Adrenal kortekste 3 temel hormon üretilir: Glukokortikoidler (kortizol, kortikosteron), mineralokortikoidler (aldosteron, deoksikortikosteron) ve seks steroidleri (esas olarak androjenler). Burada, mineralokortikoidler konunun kapsamı dışında olduğundan bundan sonra üzerinde durulmayacaktır.

Bütün adrenal steroidogenez için öncül madde kolesteroldür. Kolesterolün temel kaynağı dolaşımdaki düşük-dansiteli lipoproteindir (LDL).[83] Adrenal dokuda dolaşımdan hücre içine alım, hücre yüzeyinde bulunan özgül LDL reseptörleri aracılığıyladır;[84] daha sonra LDL, reseptör aracılı endositoz ile içeri alınır,[85] sonuçta oluşan veziküller lizozomlarla kaynaşır ve hidrolizi takiben serbest kolesterol açığa çıkar. Bununla beraber, adrenal kolesterolün tek kaynağı bu değildir. Örneğin, dolaşımda hemen hiç LDL bulunmayan abetalipoproteinemili hastalarda ya da LDL reseptörlerinde bozukluk olan ailevi hiperkolesterolemili hastalarda normal bazal

adrenal steroid yapımı devam etmektedir. Kolesterol, adrenal kortekste de novo olarak asetil CoA'dan sentezlenebilir. Ayrıca, adrenal bezin yeni tanımlanan SR-B1 HDL reseptörü aracılığıyla HDL'yi de kullanabildiği gösterilmiştir.[86]

Adrenal steroid yapımında rol oynayan yolaklar şekil 2.1'de gösterilmiştir. İlk hormon bağımlı hız kısıtlayıcı basamak, sitokrom p450 yan zincir kırıcı enzimle pregnenolona dönüştürülmek için, hücre içi kolesterolün dış mitokondriyal membrandan iç mitokondriyal membrana taşınmasıdır. Bu etkiye steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR) aracılık eder. StAR, ACTH'nın reseptörüne bağlanmasını takiben hücre içinde siklik adenozin monofosfat (cAMP) artışıyla uyarılır. Bu olay, adrenal steroid sentezinde ilk önemli hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur.[87]



Şekil 2.1: Adrenal Steroid sentezi. Adrenokortikal hücre içinde kolesterolün Steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR) aracılı alım sonrası, aldosteron, kortizol ve androjenlere dönüşümü. Bu olaylar, zona özgü şekilde steroidojenik çok sayıda enzim aracılığıyla gerçekleşir.

Adrenal bezde steroid sentezinde çok sayıda sitokrom p450 enziminin ardışık şekilde rol alması sözkonusudur. Kolesterol yan zincir kırıcı enzim ve CYP11B enzimleri mitokondriyalar üzerindedir ve elektron taşıyıcı sistemi gereksinirler. Bu taşıyıcı sistem arenoredoksin/adrenodoksin redüktaz aracılığıyla temin edilir ve bu sistemle steroidler okside edilir.[88,89] 17α hidroksilaz ve 21α hidroksilaz mikrozomal/endoplazmik retikulum fraksiyonunda yerleşiktir ve p450 oksidoredüktaz (P450 OR) enzim aracılığıyla NADPH'den elektron transferi gereksinirler.[89, 90] Ek olarak, 17α hidroksilaz aktivitesi, allosterik kolaylaştırıcı olarak görev alan bir flavoprotein b5'e de bağımlıdır.

Kolesterol mitokondriyaya alındıktan sonra, p450 kolesterol yan zincir kırıcı enzimle pregnenolona dönüşür. Stoplazmada, pregnenolon 3β hidroksisteroid dehidrogenaz tip II izozimi ile progesterona dönüşür.[91] 17α hidroksilaz aktivitesi ile progesteron 17OH-progesterona dönüşür. 17-hidroksilasyon, glukokortikoid için öncüldür ve şarttır. Zona glomerulozada 17α hidroksilaz aktivitesi yoktur. CYP17 aynı zamanda 17,20 liyaz aktivitesi de gösterir ve bununla C19 adrenal androjenler olan dehidroepiandrosteron ve androstenedion üretilir.[92] Bununla beraber, insanda 17-OH progesteron CYP17 için etkili bir substrat değildir ve 17-OH progesteronun androstenediona dönüşümü ihmal edilebilir düzeydedir. Adrenal androstenedion sekresyonu, dehidroepiandrosteronun 3β hidroksisteroid dehidrogenaz aracılığıyla androstenediona dönüşümüne bağımlıdır. Bu enzim, aynı zamanda 17-OH pregnenolonu 17-OH-progesterona çevirecektir, ancak tercih edilen substrat pregnenolondur.

Progesteron (zona glomeruloza) ya da 17-OH-progesteronun (zona fasikülata) 21-hidroksilasyonu, CYP21A2 geninin ürünü olan 21 hidroksilaz aracılığıyla olur ve sırasıyla deoksikortikosteron ve 11-deoksikortizol sentezlenir.[93] Kortizol biyosentezinde son basamak mitokondriyada olur. CYP11B1, 11β hidroksilazın 11-deoksikortizolü kortizole çevirmesiyle gerçekleşir. Bununla beraber, CYP11B2 ya da aldosteron sentaz da bu reaksiyonu gerçekleştirebilir. Aldosteron sentaz, aynı zamanda 18-OH kortikosteron aracılığıyla kortikosteronun aldosterona dönüşümü için de gereklidir.[94,95] Böylece, CYP11B2 11β hidroksilayon, 18-hidroksilasyon ve 18-metil oksidasyon yapabilir.

2.5. ADRENOKORTİKAL HORMON SENTEZİNİN DÜZENLENMESİ

Glukokortikoidler nispeten yüksek miktarlarda (10-20 mg/gün kortizol), ACTH kontrolünde zona fasikülatadan salınırlar. Mineralokortikoidler, düşük miktarlarda (100-150 μg/gün aldosteron), temel olarak anjiyotensin II'nin kontrolünde zona glomerulozadan salınırlar. Adrenal androjenler (DHEA, DHEA-S, androstenedion), sınıf olarak, adrenal bezden en yüksek miktarda salınan steroidlerdir (>20 mg/gün).

2.5.1. Glukokortikoid Salınımı-Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksı

ACTH adrenal glukokortikoid biyosentez ve salınımını uyaran temel hormondur. ACTH, 39 aminoasit yapısındadır. Ancak, 241 aminoasit yapısında bir öncül molekül olan pro-opiomelanokortin (POMC)'in bir parçası olarak ön hipofizden salınır. ACTH'nın ilk 24 aminoasit yapısı bütün türlerde ortaktır. Sentetik ACTH 1-24 (Synacthen) ticari olarak mevcuttur ve bununla hipotalamo-hipofiz-adrenal aksı ve dolayısıyla adrenal rezervi değerlendirmek mümkündür.

POMC salınımı çok sayıda etmenin sıkı kontrolündedir. Bunların en önemlileri, kortikotropin salıcı hormon (CRH) ve arjinin vazopressindir (AVP). Diğerleri endojen sirkadiyan ritm, stres ve kortizolün kendisinin neden olduğu feedback inhibisyondur.

CRH, hipotalamusun paraventriküler nukleus nöronlarında sentezlenen 41 aminoasit yapısında bir hormondur. İnsan ve farelerde CRH yapısı aynıdır, fakat koyun türünde 7 aminoasit yapısı ile farklıdır. İnsanda, insan CRH'sından daha potent olarak ACTH salınımını uyarır ve yarı ömrü daha uzundur. Bu nedenle, tanısal amaçla kullanılır.

CRH, ACTH'nın temel uyarıcısıdır.[96] AVP, V1B reseptörü aracılığıyla protein kinaz C'yi aktive eder ve CRH aracılı salınımı artırıcı özelliği vardır.[97] Öte yandan, anjiyotensin II, kolesistokinin, ANF, vazoaktif peptidler de muhtemelen CRH kontrolü üzerinden ACTH salınımını artırırlar.[98]

Proinflamatuar sitokinler, özellikle IL-1, IL-6 ve TNF-α, doğrudan ya da CRH üzerinden ACTH salınımını artırırlar.

Fiziksel stres, ateş, cerrahi,[99] yanık,[100] hipoglisemi,[101] hipotansiyon ve ekzersiz[102] durumlarında da ACTH ve kortizol yanıtı artar. Bütün bu durumlar, strese karşı normal bir karşıt düzenleyici yanıt olarak değerlendirilebilir. Akut psikolojik stres, kortizol düzeylerini yükseltir, fakat salınım hızı kronik anksiyete durumlarında ve altta yatan psikotik hastalık varsa normal kalmaktadır. Bununla beraber, depresyonda kortizol düzeyleri yüksektir.

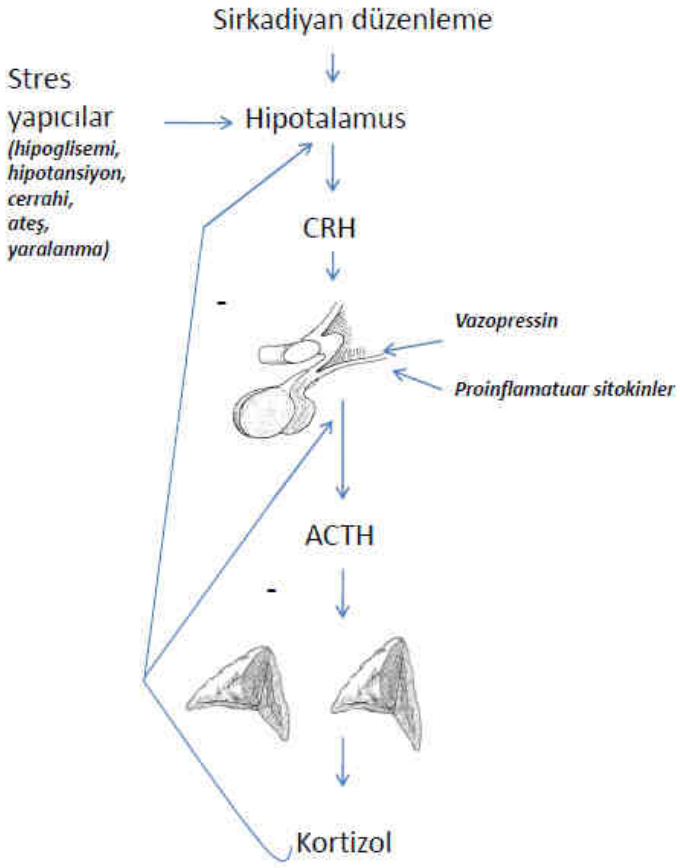
ACTH sirkadiyan bir ritm ile pulsatil özellikte salınır ve uyanmayla en yüksek değerlere ulaşır, gün içinde giderek seviyeleri düşerek akşam en düşük düzeylere iner.[103] ACTH puls sıklığı normal erişkin erkekte kadına göre daha fazladır (24 saatte 18'e karşılık 10 puls). Ayrıca puls amplitüdü sabah 05.00-09.00 saatleri arasında en yüksek, 18.00-24.00 saatleri arasında en düşüktür.[104, 105] Yemek yenmesi, ACTH salınımı için ek bir uyarandır. Sirkadiyan ritm hem gece-gündüz hem uyku-uyanıklık paternlerinden etkilenir. Gece-gündüz çalışma vardiyalarında ve zaman farkı bulunan uzak mesafe yolculuklarında patern değişir. Tekrar sirkadiyan ritmin düzene girmesi 2 hafta alabilir.

2.5.2. Adrenal Androjen Salınımı

Adrenal androjenler premenopozal kadınlarda dolaşımdaki androjenlerin önemli bir bölümünü (>%50) oluşturur.[106] Erkeklerde temel olarak androjenler testislerden kaynaklandıklarından, adrenal bezin bu katkısı çok daha azdır. Ancak, adrenal androjen fazlalığı, bazen erkekte bile, klinik öneme sahip olabilir (örneğin, konjenital adrenal hiperplazi). Erişkin adrenal bez yaklaşık 4 mg/gün DHEA, 7-15 mg/gün DHEA-S, 1.5 mg androstenedion ve 0.05 mg/gün testosteron üretir. DHEA olmazsa olmaz insan cinsiyet steroid biyosentez öncülüdür ve 3β-HSD aktivitesi ile dönüşerek androjenik ya da österojenik etki gösterir. 3β-HSD, β-HSD izozimleri ve aromataz süperailesindir ve periferik hedef dokularda eksprese edilir. Yalnızca sulfatlanmış DHEA daha ileri çevrilir ve biyolojik olarak aktiftir.

ACTH, androjen salınımını uyarır. DHEA ve androstenedion, kortizole benzer şekilde sirkadiyan ritm gösterir.[107] DHEA'nın yarı-ömrü 1-3 saat iken, DHEA-S'nin yarı ömrü 10-20 saattir. Bu nedenle DHEA-S böyle bir sirkadiyen ritm göstermez.[108] Bununla beraber, adrenal androjen ve glukokortikoid salınımı arasında

çok farklılıklar da vardır. Yakın zamanda bu nedenle, 'kortikal androjen-uyarıcı hormon' (CASH) önerisi getirilmiştir.[109] Çok sayıda CASH öne sürülmüştür: POMC'yi oluşturan peptidler, prolaktin, IGF-1 gibi. Fakat, kesin bir sonuca varılmamıştır. Etkili bir adrenal steroidogenez ve androjen sentezi, 3βHSD ve 17-α hidroksilaz görece aktivitelerine bağlıdır. 17-hidroksillenmiş substratların, 17-OH pregnenolon ve 17-OH-progesteron, glukokortikoid oluşturmak üzere 21 hidroksilasyona mı, yoksa 17-α hidroksilaz ile yan zincir kırılmasına uğrayarak DHEA ve androstenedion oluşturmaya mı gideceği henüz çözümlenmemiştir.



Şekil 2.2: Adrenal glukokortikoid salınımının normal regülasyonu**.** ACTH, ön hipofizden 2 temel salıcının (CRH ve AVP) etkisiyle salınır. Diğer salıcılar örneğin sitokinler de rol oynar. CRH salınımı, içeriden belirlenen bir sirkadiyan ritm ve ek stres yapıcılarca belirlenir ve hipotalamustan olur. Hem ACTH hem CRH'nın salınımı, kortizol ile inhibe olur. Bu da negatif feedback mekanizmasının önemini ortaya koyar.

2.6. ADRENOKORTİKAL HORMON YETERLİLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Primer ya da sekonder adrenal yetmezlik şüphesinde endokrin değerlendirme için seçilecek ilk test co-syntropin uyarı testidir. 1966-2002 yılları arasında literatürün tarandığı bir çalışmada 250 mikrogram ve 1 mikrogram co-syntropin testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü ROC (receiver-operating characteristics) eğrileri çizilerek ve ardından eğri altında kalan alan hesaplama yöntemleri kullanılarak karşılaştırılmıştır.[110] %95 özgüllük değerinde, primer adrenal yetmezlik için 250 µg ACTH'nın duyarlılığı %97, sekonder adrenal yetmezlik için 250 µg ACTH'nın duyarlılığı %57 ve sekonder adrenal yetmezlik için 1 µg ACTH'nın duyarlılığı %61 olarak bulunmuştur. Yüksek doz ACTH uyarısı için eğri altında kalan alan, primer adrenal yetmezlik için sekonder adrenal yetmezliğe göre belirgin olarak daha büyük bulunmuştur. Fakat 1 µg için farklılık bulunmamıştı. Yine %95 özgüllük değerinde, ROC analizinin özeti 250 µg ACTH uyarısının sekonder adrenal yetmezlik için pozitif olabilirlik oranı (likelihood ratio) 11.5 (%95 güven aralığında 8.7-14.2) ve negatif olabilirlik oranı 0.45 (%95 güven aralığında 0.3-0.6) olarak bulunmuştur.[110]

Yakın tarihte, benzer bir çalışma 1965-2007 tarihleri arasında yayınlanmış çalışmaları tarayarak yine primer ve sekonder adrenal yetmezlikte 250 ve 1 µg ACTH uyarı testlerini karşılaştırmıştır.[111] Bu çalışmada, sekonder adrenal yetmezlik için 1 µg ACTH uyarı testinin 250 µg'ye göre daha duyarlı olabileceği, ancak primer adrenal yetmezlikte yüksek dozun duyarlılığının daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada araştırıcılar, stres altında olmayan bireylerde 1 µg ACTH uyarısından 30 dakika sonra tayin edilen kortizol düzeylerinin 18-20 µg/dL sınır değer olarak alındığında sekonder adrenal yetmezlik tanısı için günümüzde en uygun tanı testi olabileceğini iddia etmişlerdir.[111] Yine aynı çalışmada, kritik hastalarda kortizol düzeyinin <25 µg/dL ya da başlangıca göre 9 µg/dl'den daha az bir artışın adrenal yetmezlik tanısı lehine alınması gereğini belirtmişlerdir. Yüksek doz ACTH uyarı testinin sekonder adrenal yetmezlikte duyarlılığının düşük olmasının nedeni, hipofizer yetersizliğin adrenal atrofiye neden olacak kadar yeterli ve uzun zaman almamış olma ihtimalidir. Fakat piyasada i.v uygulanabilen 1 µg'lık ACTH ampülleri bulunmadığı da akılda tutulmalıdır.

Bu testler dışında metirapon, insülin hipoglisemi ve CRH gibi kortizol salınımını uyaracak testler de vardır. İnsülin ve metiraponun hipotalamik-hipofizer-adrenal aks üzerinde avantajları vardır, ancak riskleri de diğer testlere göre fazladır.[112] Özellikle insülin hipoglisemi testi epilepsi, aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü olan yaşlı bireylerde kontrendikedir.

2.7. TİROTOKSİKOZ VE ADRENOKORTİKAL HORMONLAR

Tirotoksik hastaların otopsilerinde adrenal bezlerin büyüdüğünü ilk kez Holst 1935'de bildirmiştir.[3] Graves Hastalığında adrenal bezlerin büyüdüğü bilgisayarlı tomografi ile görülebilir.[2] Tirotoksikozda serum ACTH düzeylerinde artış olur ve ciltte hiperpigmentasyon görülür. Bununla birlikte, bu konuda yeterli veri yoktur. Hilton ve arkadaşları, tirotoksikozda ACTH-benzeri aktivitede artış bildirmişlerdir.[113] Daha sonraları, Graves hastalarında antitiroid ilaç tedavisi sonrası normale dönen, başlangıçta hafif bir ACTH yüksekliği bildirilmiştir.[3, 114] Adrenal bezde büyüme ve buna eşlik eden ACTH yüksekliği, tirotoksikozda hipofiz-adrenal aksının uyarıldığını düşündürür.

Tirotoksikoz durumunda 5α/5β-redüktazları ve 11 β-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimlerinin artmış aktivitesi ve kortizolün karaciğerde yıkımı hızlanmıştır. Bu nedenlerle, kortizolün dolaşımdan uzaklaştırılması hızlanmıştır. Fakat, aynı zamanda salınım hızı da artmıştır.[5] Dolayısıyla net etki olarak, plazma kortizol konsantrasyonlarının normal kalması beklenir.

Literatürde tirotoksikoz durumunda vücuttaki kortizol reservini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Farklı tanı yöntemleri ile yapılan bu araştırmaların sonuçları tirotoksikozda kortizol yetersizliği prevalansını %11 ile %22 arasında bildirmişlerdir.[1-3] Bu çalışmaların ortak noktası tirotoksikoz şiddeti ile kortizol yetmezliği arasındaki ilişkidir. Bir diğer ortak nokta da, tirotoksikoz tedavi edilince adrenal yetmezliğin de kendiliğinden düzelmesidir.[4]

Dinamik testlerle kortizol rezervinin değerlendirildiği bu az sayıdaki çalışma dışında tirotoksikozda adrenal krize kadar giden birkaç vaka raporu da bildirilmiştir. Ancak bunların bazılarında otoimmün adrenalit,[115] ya da fark edilmemiş non-klasik 21-hidroksilaz eksikliği bildirilmiştir. Bazı tiroid fırtınası olgularında da subklinik adrenal yetmezlik rapor edilmiştir.[116,117]

Hayvan çalışmalarında, deneysel olarak oluşturulmuş hipertiroidide, gerek kısa süreli gerekse de uzun süreli hipertiroidi durumunda, bazal kortikosteron ve kortikosteron bağlayıcı globülinin arttığı gösterilmiştir. Yazarlar, hipertiroidi oluşturulmuş ratlarda, hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın aktive olduğunu ileri sürmüşlerdir.[118]

İnsanlarda androjen ve östrojen yapımı büyük oranda adrenal öncüller olan DHEA ve DHEA-S'a bağlıdır.[119,120] Graves hastalığında DHEA-S düzeylerinin arttığı, ancak DHEA düzeylerinin sabit kaldığı öne sürülmüştür.[121] Aynı araştırıcılar, bir diğer çalışmada toksik nodüler guatra bağlı hipertiroidizmli vakalarda DHEA-S düzeylerinin normal kaldığını ya da hafif düşük olabileceğini ileri sürmüşlerdir.[122] Bir diğer çalışmada, Tagawa ve arkadaşları, hipertiroidizmli hastalarda DHEA düzeylerinin değişmediğini, DHEA-S düzeylerinin arttığını rapor etmişlerdir.[123]

2.8. ÇALIŞMANIN AMACI

Tirotoksikozu olan hastalarda adrenal korteksten salınan hormonlar olan kortizol ve DHEA-S düzeylerini ve yeterliliklerini tayin etmek ve bunlara etki eden faktörleri saptamaktır. Bunun ortaya konması, hayati önemi olabilen kortizol yetmezliğinin erken tanınmasına ve klinikte gerekli durumlarda, gerekli şekilde gerekli önlemlerin alınmasına zemin hazırlayacak bilgiler verebilir. DHEA-S olası eksikliğinin ortaya konması da yine olası yaşam kalitesini düşürebilen bir durumun önceden bilinmesine ve önlem alınmasına olanak tanıyabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA EVRENİ

Çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ünitesi'ne başvuran tirotoksikoz (Graves hastalığı, toksik nodüler guatr, toksik adenom ve hipertiroidisiz tirotoksikoz) tablosundaki hastalardan çalışmaya uygun olabilecek adaylar belirlendi. Hastalıklarının ayırıcı tanısı ve tedavi planına yönelik yapılması gereken tetkikler (tiroid ultrasonografisi, tiroid otoantikorları, tiroid sintigrafisi ve bazı olgularda radyoaktif iyot uptake, tam kan, karaciğer enzimleri, açlık plazma glukozu) istendi. Tirotoksikoz tablosunda olan bu olgulardan 18-75 yaş arasında olup dışlama kriterlerinin (Tablo 3.1) hiçbirine sahip olmayanlar, çalışma için uygun adaylar olarak kabul edilerek çalışmaya katılım için davet edildi.

Tablo 3.1: Çalışma dışı bırakılma nedenleri

1	Adrenokortikal yetmezlik öyküsü
2	Hipofizer yetmezlik öyküsü
3	Synacthen'e alerji öyküsü
4	Gebelik
5	Cushing sendromu
6	Malignansi
7	Son 1 yıl içinde 1 haftadan uzun süreli orta-yüksek doz glukokortikoid kullanım öyküsü
8	Aşikar Tip 2 Diabetes Mellitus varlığı
9	Aşikar glukortikoid gereksimi (Tip II amiodaron-ilişkili tirotoksikoz, bazı subakut tiroiditler)
10	18 yaşından küçük olma
11	75 yaşından büyük olma

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların başlangıç boy, vücut ağırlığı, vücut yağ oranı, yağsız vücut ağırlığı tayin edildi. Rutin biyokimya tetkikleri (böbrek ve karaciğer fonksiyonları, açlık lipid profili) ile başlangıç ACTH, kortizol, DHEA-

S, sürrenal otoantikor varlığı tayin edildi. Ayrıca, hastaların adrenokortikal rezervlerini değerlendirmek üzere ACTH uyarı testi yapıldı.

Hastalara tirotoksikoza yönelik tedavi öncesi bu değerlendirme yapıldıktan sonra, güncel tıbbın gerekleri doğrultusunda hastalıklarına yönelik tedavileri başlandı. Tedavileri için antitiroid tedavi tercih edilen hastalar başlangıçta 2-3 haftada bir, sonrasında ayda bir aralıklarla kontrole çağrılarak almakta oldukları antitiroid tedavinin dozu ayarlanmaya çalışıldı. Radyoaktif iyot tedavisi tercih edilenler ise radyoaktif iyot dozunu aldıktan 3 ay sonra kontrole çağrıldı. Düşük uptake'li tirotoksikozlu hastalar ayda bir kontrole çağrıldı. Tiroidektomiye giden olgular 6 haftada bir kontrole çağrıldı.

Hastalar ortalama 3 ay izlenerek ötiroid ya da hipotiroid duruma gelince adrenokortikal rezervlerini değerlendirmek üzere yukarıda tarif edildiği şekliyle ACTH, kortizol, DHEA-S, düzeyleri tayin edildi ve hastaların adrenokortikal rezervlerini değerlendirmek üzere ACTH uyarı testi yapıldı (Kontrol grubu).

Başlangıç ve kontrol kan örnekleri soğuk zincirle laboratuara ulaştırıldı. Santrifüj edilerek -80 C'de donduruldu ve çalışma bitiminde hastaların tüm serum örnekleri birlikte (ACTH, kortizol, DHEA-S, sürrenal otoantikor) çalışıldı.

3.2. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

Prospektif, kesitsel ve gözlemsel bir çalışma planlandı. Olgulara tedavi bağlamında değil, fakat tetkik kapsamında müdahale yapıldı. Müdahale çalışması olması nedeniyle, tüm olgulardan yazılı onam formu alındı. Üniversite etik kurulunun onayı alındı (Etik Kurul Görüşme Tarihi: 01.03.2010, Karar no: LUT 08-131).

3.3. ÖLÇÜMLER

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan tüm olgularda şu ölçümler yapıldı:

- *Vücut Ağırlığı (kg):* Olgular üzerinde yalnızca iç çamaşırı var ve ayakkabısız iken (yaklaşık 0.1 kg), çalışma boyunca aynı cihazla tartıldı.

- *Boy (cm):* Olguların dik dururken ve sırtları duvara yaslı iken kafa-ayak tabanı mesafesi (yaklaşık 0.5 cm hata payı), çalışma boyunca aynı mezur kullanılarak ölçüldü.

- *Beden-Kitle indeksi (kg/m^2):* BKİ=Boy/(vücut ağırlığı)^2 formülü ile hesaplandı.

- *Vücut yağ oranı, Yağ kitlesi, yağsız vücut ağırlığı:* Tanita BC 420 MA marka cihazla ölçüldü Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'nde rutin kullanımda olan bu cihaz, elektrik biyoimpedans esasına göre çalışır. Maksimum 270, minimum 2 kg ağırlığı ölçebilir. e=0.1 kg, T= -10 kg, body fat range: %3.0-%75.0, body fat increments: %0.1, operation temperature range: 0^0C/+35^0C

- *Serum lipid düzeyleri (HDL-K, LDL-K ve Trigliserid)* Beckman Coulter DXC 600 kimyasal analizörü ile çalışılmıştır (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Merkez Laboratuarı'nda).

HDL-K : Bu analizörle direk homojen ölçüm yöntemiyle,

LDL-K : Trigliserid <400 mg/dl ise hesaplama yöntemiyle (total kolesterol=LDL+HDL+VLDL), Trigliserid ≥400 mg/dl ise bu analizörle direk ölçüm yöntemiyle

Trigliserid : Thrunder reaksiyonuyla ölçülmüştür.

- *TSH, sT4, sT3, anti-TPO, anti-tg: Beckman Coulter DXI 800 cihazı ile kemilüminesans yöntemiyle çalışılmıştır* (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Merkez Laboratuarı'nda).

- *TSH-reseptör antikoru:* Riazen TSH-R antikor kiti ile radyoreseptör yöntemiyle (RRA) kantitatif olarak ölçüldü (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Endokrinoloji Laboratuarı'nda)

- *Anti-adrenal antikor:* IFA yöntemiyle ölçüldü (Bio-Diagnostics, Düzen Laboratuarı'nda çalışıldı)

Kortizol : ELİSA (DRGCortisol Enzyme Immunoassay Kit)

ACTH : ELİSA (DRG ACTH ELİSA)

DHEA-S : ELİSA (DRG DHEA-S Enzyme Immunoassay Kit)

3.4. TANIMLAR

Tirotoksikoz *:* sT3 ve sT4 düzeylerinin yüksek ve TSH düzeyinin baskılı olduğu klinik durum

Hipotiroidi *:* sT3 ve/veya sT4 düzeylerinin düşük olduğu klinik tablo

Ötiroidi *:* TSH, sT3 ve sT4 düzeylerinin tümünün normal sınırlarda olması durumu

Overweight (kilolu) *:* Olgunun vücut kitle indeksinin 25.0-29.9 kg/m^2 arasında olması

Obez (şişman) *:* Olgunun vücut kitle indeksinin $\geq$ 30.0 kg/m^2 olması

Hipertiroidisiz tirotoksikoz: Halihazırda tirosit hücrelerinde aşırı tiroid hormon yapımının olmadığı, ancak dolaşımda sT3 ve sT4 düzeylerinin yüksek olduğu klinik tablo. Bu durumda, tirosit hücreleri radyoaktif iyodu düşük oranda tutarlar ve ölçülen uptake düşüktür.

Yüksek uptake'li tirotoksikoz: Halihazırda tirosit hücrelerinde otonom aşırı tiroid hormon yapımı devam etmektedir, dolaşımda sT3 ve sT4 düzeyleri yüksektir. Bu durumda, tirosit hücreleri radyoaktif iyodu yüksek oranda tutarlar ve ölçülen uptake yüksektir .

ACTH uyarı testi : Hastalardan gece 8-10 saatlik açlığı takiben sabah saat 0800-0900 arasında ACTH, kortizol ve DHEA-S için kan örneği alındı. Sonrasında 0,25 mg ACTH (Synacthen®, Novartis) intravenöz uygulandı. Uygulamadan 60. dakika sonra serum kortizol ve DHEA-S tayini için kan örneği alındı.

Uyarılmış kortizol düzeyi: ACTH uyarısından sonra 60. Dakikada ölçülen serum kortizol düzeyi

*Yetersiz kortizol yanıtı:*Uyarılmış kortizol düzeyinin <18 mcg/dl olmasıdır.

3.5. İSTATİSTİK

Değişkenler: Sürekli değişkenler sıklık, ortalama ya da ortanca şeklinde belirtilmiştir. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma (mean±SD), normal dağılıma uymayan değişkenler ortanca ve çeyreklikler arası fark 25 ve 75 (IQR 25 ve 75) olarak verilmiştir. Normal dağılıma uygunluk *Kolmogorov-Smirnov* testi ile değerlendirilmiştir.

Karşılaştırma testleri: Ortalama ve standart sapma ile verilen değerler için (karşılaştırılan grup sayısına göre) *t-test ya da tek yönlü ANOVA*, ortanca ile verilen değerler için *Mann-Whitney U test* ya da *Kruskal-Wallis test*leri seçilmiştir. Sıralı değişkenler ise ki-kare testi, örneklem büyüklüğüne göre de gerektiğinde *Fischer kesin test*leri kullanılmıştır. Çift gözlü tablolarda $p<0.05$ değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir.

İlişki (korrelasyon) analizi: Sürekli ölçümle belirtilen tüm değişkenler arasında doğrusal ilişki aranmıştır. Normal dağılıma uyanlarda Pearson, uymayanlarda Spearman korelasyon katsayıları dikkate alınmıştır. İlişki katsayısı 'r' ile, önemlilik değeri ise 'p' ile belirtilmiştir. Kategorik değişkenler (örneğin, cinsiyet) ile sürekli değişkenlerin (örneğin, TSH, LDL-K, vs) ilişkisi *student t-testi* ile değerlendirilmiştir.

Çok değişkenli regresyon analizi: Bağımlı değişkeni hangi bağımsız değişkenlerin etkilediğinin tayini için tek değişkenli analizde p-değeri <0.15 olanlarla, bağımlı değişkeni etkilemesi akla yatkın olanlar '*geriye doğru eleme (backward selection*)' modeline dahil edilmişlerdir. Sonuçta denklemde kalması gereken değişkenler ve katsayıları hesaplanarak sonuçları verilmiştir. Bağımsız değişkenlerin bağımlı değişkeni yüzde ne kadar tanımlayabildiklerini gösteren tanımlayıcılık katsayısı R^2 ile ifade edilmiştir. Bağımlı değişkende olan değişimin ne kadarının hangi bağımsız değişken tarafından ortaya çıkarıldığı β katsayısı ile verilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. OLGULARA AİT ÖZELLİKLER

Çalışmaya 30 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, önceki hipertiroidi öyküleri ve tedavi şekilleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir. Olguların yaklaşık dörtte üçü Graves hastalığına bağlı tirotoksikoz tablosunda idi. Yaklaşık %13'ü otoimmün olmayan mekanizmalarla gelişen primer hipertiroidi tablosunda iken, geri kalan yaklaşık %13'lük kısmı da düşük uptake'li tirotoksikoza bağlı şikayetlerle doktora başvurdu.

Tablo 4.1: Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın demografik özellikleri

Yaş	47.3±13.2
Cinsiyet, K/E	16/14 (%53.3)
Tanılar	
Graves Hastalığı	22 (%73.3)
Toksik nodüler guatr	4 (%13.3)
Subakut tiroidit	3 (%10.0)
Hashitoksikoz	1 (%3.3)
Daha önce hipertiroidi hikayesi	5 (%16.7)
Tedavi şekli	
Graves Hastalığı	8 antitiroid 11 radyoaktif iyot 2 önce antitiroid, sonra radyoaktif iyot 1 tiroidektomi
Toksik nodüler guatr	4 radyoaktif iyot
Subakut tiroidit	3 asetil salisilik asit
Hashitoksikoz	Semptomatik tedavi

Hastalar tirotoksikoz nedenine göre çeşitli özellikleri bakımından Tablo 4.2'de karşılaştırılmıştır. Graves Hastalığı gençlerde ve kadınlarda daha sık iken, toksik nodüler guatr yaşlı ve erkeklerde daha sık görülmekteydi. Düşük uptake'li tirotoksikozlar az sayıda hastayı etkilemekle birlikte nispeten daha genç hastalarda görülmekteydi.

Tablo 4.2: Tanılara göre hastaların Tedavi öncesi bazı özellikleri

	Graves (n=22)	**Toksik nodüler guatr (n=4)**	**Subakut tiroidit (n=3)**	**Hashitoksikoz (n=1)**
Yaş	45.4±12.2	65.2±1.7	36.0±9.5	51
Cinsiyet, kadın (n, %)	13 (59.1)	1 (25.0)	2 (66.7)	0
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	26.7±4.4	25.5±4.1	22.4±3.1	25.2
Yağsız vücut ağırlığı (kg)	49.0±7.6	48.0±8.6	49.1±15.5	61.0
Yağ kitlesi, %	28.3±10	29.8±11.3	18.7±13.6	20.0
TSH (0.34-5.6 mcIU/ml)	0.02 (0.01-0.04)	0.02 (0.01-0.12)	0.02 (0.02-0.07)	0.02
sT4 (7-16 pmol/l)	30.2 (18.8-40.9)	23.4 (14.6-27.7)	38.9 (23.1-63.2)	23.2
sT3 (3.8-6 pmol/l)	11.1 (9.5-18.3)	6.9 (6.2-8.4)	7.4 (6.2-28.1)	7.54
Anti-tpo (0-9 IU/ml)	157 (51-364)	1.3 (0.2-2.5)	3.6 (0.5-18.4)	580
Anti-tg (0-4 IU/ml)	5 (0.1-40.3)	0.1 (0.1-0.1)	2 (0.1-4)	25.6
TSH-reseptör antikoru (0-9 U/l)	29 (18-74)	0.2 (0.2-2)	6.3 (2.6-7.4)	1
RAIU 4. Saat	35.7 (22.5-56.4)	21.4 (8.7-46.3)	0.8 (0.5-1.2)	0.8
RAIU 24. Saat	53.2 (39.4-60.8)	38.9 (23.4-63.4)	0.2 (0.1-0.3)	0.1
Anti-adrenal antikor pozitifliği	0	0	0	0
ALT (<45 U/l)	36±28	25±7	25±19	50
AST (<41 U/l)	35±19	27±8	21±11	37
Cre (mg/dl)	0.6±0.1	0.8±0.1	0.5±0.1	0.8
AKŞ (mg/dl)	95±12	85±9	88±1	87

Tanı anında Graves hastalığı olanlarda ve düşük uptake'li tirotoksikozlu hastalarda sT4 (p=0.255) ve sT3 (p=0.023) düzeyleri, toksik nodüler guatra bağlı tirotoksikozu olan hastalara göre daha yüksekti. Graves hastalığı olanların karaciğer enzimleri başlangıçta hafif daha yüksekti. Ancak, bu farklar istatistiksel anlamlı değildi (p>0.20).

Hastaların hiçbirinde sürrenal otoantikoru müspet değildi.

4.2. OLGULARIN BAŞLANGIÇ VE TEDAVİ SONRASI LABORATUAR ÖZELLİKLERİ

Hastalara ilk ACTH uyarı testinden sonra en kısa sürede uygun tedavi seçeneği başlandı. Tedaviye başladıktan ortalama 3 ay sonra (en kısa 10, en uzun 14 hafta sonra) hastalar ötiroid ya da hipotiroid iken diğer testlerle birlikte ACTH uyarı testleri de tekrarlandı. Başlangıç ve kontrol karşılaştırmaları Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3: Hastaların başlangıç ve tedavi sonrası laboratuar özellikleri

	Başlangıç=vaka grubu (n=30)	**Kontrol (n=30)**	**p-değeri**
Vücut ağırlığı (kg)	67.2±11.1	72.8±14.1	0.128
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	25.3±3.6	27.8±5.3	***0.067***
FFM (kg)	49.1±8.9	50.8±9.1	0.283
FM (%)	25.8±9.8	29.0±10.4	0.520
TSH (0.34-5.6 mcIU/ml)	0.02 (0.01-0.04)	2.3 (0.5-12.4)	***<0.001***
sT4 (7-16 pmol/l)	29.7 (23.1-43.5)	8.3 (3.8-10.4)	***<0.001***
sT3 (3.8-6 pmol/l)	10.9 (8.4-19.4)	4.4 (3.2-5.7)	***<0.001***
AKŞ (mg/dl)	93±11	91±11	0.409
LDL (mg/dl)	72±27	111±38	***<0.001***
HDL (mg/dl)	45±10	60±22	***0.002***
TG (mg/dl)	106±59	110±43	0.803
Total kolesterol (mg/dl)	138±33	193±48	***<0.001***
Albümin (g/dl)	4.1±0.4	4.4±0.4	***0.028***
Cre (mg/dl)	0.63±0.15	0.78±0.20	***0.006***
ALT (<45 U/l)	34±25	30±15	0.557
AST (<41 U/l)	33±17	31±11	0.752

Hastaların tiroid işlevlerindeki düzelme (sT4 ve sT3 düşmesi, TSH yükselmesi) ile birlikte hastaların kilo almaya meylettikleri, ancak bunun bu süre zarfında istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı görüldü. Vücut yağ oranında da bir artış eğilimi olmasına karşın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Bunun yanında lipid profilinde hem LDL-K, hem HDL-K ve dolayısıyla total kolesterolde belirgin bir yükselme olduğu dikkat çekti. Ancak, trigliserit düzeylerinde bir değişiklik saptanmadı.

Serum albümin ve kreatinin değerlerinde de belirgin bir yükselme olduğu görüldü.

Karaciğer enzimlerinde belirgin bir değişiklik gözlenmedi.

4.3. OLGULARIN ADRENOKORTİKAL REZERVİ DEĞERLENDİRMEK İÇİN YAPILAN DİNAMİK TESTLER

Hastaların tirotoksikoz tedavi öncesi (başlangıç) ve tedavi sonrası olmak üzere sabah ACTH, kortizol, DHEA-S düzeyleri ile ACTH uyarı testine 60. Dakikada kortizol ve DHEA-S yanıtları Tablo 4.4'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 4.4: Hastaların adrenal rezervi değerlendirmek için yapılan dinamik testler

	Başlangıç (vaka grubu)	**Tedavi sonrası (kontrol grubu)**	**p-değeri**
ACTH	15.6 (8.8-33.8)	13.4 (5.2-24.1)	0.489
Kortizol, dakika 0	10.5±5.4	12.2±5.0	0.229
Kortizol, dakika 60	24.7±5.4	27.3±4.2	***0.042***
Kortizol değişimi	13.6 (10.2-18.1)	15.1 (12.4-17.9)	0.544
DHEA-S, dakika 0	131.7±80.0	147.0±89.0	0.498
DHEA-S, dakika 60	151.7±90.0	159.6±94.0	0.745
DHEA-S değişimi	0.0 (10.0-20.0)	0.20 (10.0-30.0)	0.107

Bazal (sabah) kortizol düzeyleri tedavi öncesi (vaka grubu) ile tedavi sonrası (kontrol grubu) farklı olmasa da, uyarılmış kortizol düzeyi (60. Dakika) tedavi öncesi belirgin daha düşüktü. Tedavi öncesi hastaların 4'ünde (%13.3) uyarılmış kortizol düzeyi 18 µg/dl'nin altında idi. 19 hastada 18-29.9 mcg/dl, 7 hastada ise ≥30 mcg/dl idi. Bazı yazarların önerdiği gibi sınır değer eğer 20 mcg/dl olarak alınırsa başlangıçta 6 olgunun (%20) relatif adrenal yetmezliği olduğu görüldü. Kontrol grubunun tamamında uyarılmış kortizol düzeyi 20 mcg/dl düzeyinin üzerindeydi.

Ne bazal ne de uyarılmış DHEA-S düzeyi vaka ve kontrol gruplarında farklılık göstermedi.

Ancak, kontrol grubunda uyarılmış DHEA-S düzeyi istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da daha fazla yükselme eğiliminde idi (DHEA-S değişimi).

Bu durum, hastalar cinsiyetlerine göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde sonuç değişmedi. Kadın cinsiyet premenopoz ve postmenopoz olarak ayrılıp analiz yapıldığında da sonuçlar yine değişmedi.

4.4. SERBEST T4 VE T3 DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELER

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın tedavi öncesi (vaka) ve tedavi sonrası (kontrol) tiroid hormon düzeyleri (sT3 ve sT4) değişimleri ile bazı diğer özelliklerinin değişimi arasındaki ilişki Tablo 4.5'de verilmiştir.

Tablo 4.5: Laboratuar değişimleri-korelasyon (30 hastanın başlangıç ve kontrol değerleri birlikte)

	sT4		sT3	
	r katsayısı	***p-değeri***	**r katsayısı**	***p-değeri***
sT4	**-**	**-**	***0.888***	***<0.001***
sT3	***0.888***	***<0.001***	**-**	**-**
LDL	***-0.569***	***<0.001***	***-0.451***	***<0.001***
HDL	***-0.401***	***0.002***	***-0.273***	***0.042***
TG	-0.181	0.177	-0.092	0.498
Total kolesterol	***-0.626***	***<0.001***	***-0.472***	***<0.001***
VKİ	-0.204	0.160	-0.088	0.546
FFM	0.012	0.935	0.008	0.958
FM	-0.171	0.251	-0.052	0.728
Cre	-0.132	0.538	-0.001	0.995
ALT	***0.508***	***0.007***	***0.673***	***<0.001***
AST	0.317	0.150	***0.501***	***0.021***
Albümin	***-0.413***	***0.011***	-0.256	0.131
Açlık plazma glukozu	-0.066	0.629	-0.057	0.681
ACTH	0.201	0.170	0.201	0.175
Kortizol, dakika 0	-0.209	0.119	-0.191	0.159
Kortizol, dakika 60	***-0.449***	***0.001***	***-0.395***	***0.002***
DHEA-S, dakika 0	0.092	0.498	0.053	0.696
DHEA-S, dakika 60	0.058	0.667	0.029	0.834
Kortizol değişimi	-0.176	0.191	-0.174	0.200
DHEA-S değişimi	-0.139	0.303	-0.108	0.428

Beklendiği gibi sT3 ve sT4 değişimleri oldukça güçlü bir korelasyon göstermekteydi.

LDL-K, HDL-K, total kolesterol ve uyarılmış kortizol düzeyi sT3 ve sT4 düzeyleri ile ters yönde güçlü bir korelasyon gösterdi.

Öte yandan, ALT ve AST tiroid hormon değeri artışlarıyla paralellik göstermekteydi.

Albümin ise sT4 ile ters ve güçlü bir korelasyon gösterirken, sT3 ile anlamlı bir korelasyon göstermedi.

4.5. KORTİZOL VE DHEA-S DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELER

Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın tedavi öncesi (vaka) ve tedavi sonrası (kontrol) uyarılmış kortizol ve DHEA-S düzeyleri ile bazı diğer özelliklerinin değişimi arasındaki ilişki Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6: Kortizol ve DHEA-S cevabı ile ilişki parametreler (30 hastanın başlangıç ve kontrol değerleri birlikte)

	Kortizol, 60.dakika		**DHEA-S, 60. dakika**	
	r katsayısı	***p-değeri***	**r katsayısı**	***p-değeri***
Kortizol, 60.dakika	**-**	**-**	-0.124	0.537
DHEA-S, 60. dakika	-0.124	0.537		
sT4	***-0.449***	***0.001***	0.058	0.667
sT3	***-0.395***	***0.002***	0.029	0.834
Cre	-0.194	0.364	0.139	0.538
ALT	-0.362	0.063	0.101	0.630
AST	-0.236	0.290	0.100	0.674
LDL	***0.347***	***0.008***	0.300	0.129
HDL	0.193	0.151	-0.054	0.788
TG	0.057	0.672	0.028	0.891
Total kolesterol	***0.351***	***0.007***	0.234	0.239
VKİ	0.238	0.100	0.127	0.575
FFM	***-0.482***	***0.001***	0.335	0.174
FM	***0.411***	***0.004***	0.022	0.925
ACTH	***-0.341***	***0.018***	0.191	0.394
Albümin	0.211	0.211	0.238	0.394

Uyarılmış kortizol düzeyi, sT3, sT4, yağsız vücut ağırlığı, ACTH düzeyleri ile ters, LDL, total kolesterol, yağ kitlesi ile doğru orantı gösterdi.

Uyarılmış DHEA-S düzeyi ise hiçbir ölçümle anlamlı bir korelasyon göstermedi.

Vaka grubunda göreceli adrenal yetersizliği olan 4 olgu ile diğerlerinin bazı özellikleri Tablo 4.7'de karşılaştırılmıştır. Tüm kontrol grubunun kortizol yanıtı yeterliydi.

Kortizol yanıtı yetersiz olan olguların yeterli olanlara göre sT4, sT3 ve yağsız vücut ağırlıkları daha yüksek, LDL-K, HDL-K ve total kolesterol değerleri daha düşüktü.

Tablo 4.7: Başlangıçta yetersiz kortizol cevabı olanlarla yeterli olanların bazı özeliklerinin karşılaştırılması

	Kortizol <18mcg/dl (n=4)	***Kortizol ≥18mcg/dl (n=26)***	**p-değeri**
Kortizol, 60. dakika	*16.8±0.9*	*26.3±4.4*	*<0.001*
DHEA-S, 60. dakika	*200±139*	*155±81*	*0.355*
Cinsiyet, kadın (n=16)	1 (%25.0)	15 (%57.7)	0.249
Graves hastalığı olanlar (n=22)	3 (%75.0)	19 (%73.1)	0.716
sT4	***53.7 (39.1-69.8)***	***25.5 (20.8-33.2)***	***0.004***
sT3	***24.6 (18.7-36.8)***	***9.8 (7.5-11.7)***	***0.003***
Kreatinin	0.6±0.1	0.6±0.1	0.689
ALT	***57±33***	***30±22***	***0.050***
AST	41±18	31±17	0.302
LDL	***57±11***	***77±29***	***0.031***
HDL	***39±3***	***49±14***	***0.009***
TG	104±21	109±60	0.744
Total kolesterol	***117±13***	***148±34***	***0.007***
Vücut ağırlığı	74±7	68±12	0.383
VKİ	25.0±3.0	26.2±4.2	0.427
FFM	***58.4±8.1***	***47.5±7.6***	***0.018***
FM	20.8±9.1	28±10.5	0.222
ACTH	33.8 (21.6-36.3)	13.5 (4.4-33.1)	0.151
Albümin	4.2±0.1	4.1±0.1	0.716

4.6. KORTİZOL DÜZEYLERİNİ BELİRLEYEN PARAMETRELER

Uyarılmış kortizol ile korelasyon gösteren çok sayıda değişken olması ve bu değişkenlerin bazılarının birbirleriyle ilişkili olması nedeniyle çok değişkenli regresyon analizi yapıldı. Akla yatkın en uygun 2 model Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8a: Model 1: Uyarılmış kortizol için çok değişkenli regresyon analizi

Değişkenler	Beta katsayısı	t katsayısı	%95 güven aralığı	p-değeri	VIF
		R^2=0.700, F=10.770, p=0.001			
LDL	-0.351	-2.079	(-2.182)-(0.034)	0.057	1.320
FFM	-0.607	-3.485	(-6.529)-(-1.554)	0.004	1.405
sT4	-0.435	-2.257	(-3.010)-(-0.077)	0.041	1.718

Bağımlı değişken : Uyarılmış = 60. dakika kortizolü;
Bağımsız değişkenler : sT4, yaş, LDL, HDL, kreatinin, vücut yağ oranı, yağsız vücut ağırlığı, ALT

Tablo 4.8b: Model 2: Uyarılmış kortizol için çok değişkenli regresyon analizi

Değişkenler	Beta katsayısı	t katsayısı	%95 güven aralığı	p-değeri	VIF
		R^2=0.555, F=19.942, p<0.001			
FFM	-0.745	-4.466	(-7.314)-(-2.605)	<0.001	1.000

Bağımlı değişken : Uyarılmış=60. dakika kortizolü;
bağımsız değişkenler : sT3, yaş, LDL, HDL, kreatinin, vücut yağ oranı, yağsız vücut ağırlığı, ALT

Model 1 ve model 2 arasındaki fark sT3 ve sT4'ün çok güçlü korelasyon göstermelerinden dolayı oluşturulmuş olmalarıdır. Model 1'de R^2 değeri oldukça yüksek olup uyarılmış kortizol düzeyi ile LDL, yağsız vücut ağırlığı ve sT4 arasında bağımsız ilişki dikkat çekmiştir. Model 2'de de R^2 değeri güçlü olmasına rağmen belirleyiciliği model 1'e göre daha düşüktür, ancak burada yine yağsız vücut ağırlığı ile uyarılmış kortizol düzeyi arasında bağımsız ilişki dikkat çekmiştir.

4.7. UYARILMIŞ VE BAZAL DHEA-S DÜZEYLERİNİ BELİRLEYEN PARAMETRELER

Hem uyarılmış DHEA-S, hem de bazal DHEA-S ile ilişkili olabilecek bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla çok değişkenli regresyon analizi yapıldı. Akla yatkın en uygun 2 model sırasıyla Tablo 4.9 ve 4.10'da verilmiştir.

Gerek model 1, gerekse de model 2'de uyarılmış DHEA-S düzeyi ile ilişkili faktörlerin yaş, LDL-K, HDL-K ve kreatinin olduğu görüldü. sT3 ve sT4 ile ilişki bulunmamıştır. Modellerin R^2 değerleri de oldukça yüksek bulunmuştur (Tablo 4.9a ve 4.9b).

Benzer şekilde bazal DHEA-S düzeyleri ile ilişkili parametreler de aynı bulunmuştur (Tablo 4.10a ve Tablo 4.10b).

Tablo 4.9a: Model 1: Uyarılmış DHEA-S için

Değişkenler	Beta katsayısı	t katsayısı	%95 güven aralığı	p-değeri	VIF
		R^2=0.733, F=8.916, p=0.001			
Yaş	-0.824	-5.375	(-0.092)-(-0.039)	<0.001	1.145
LDL	-0.328	-2.113	(-0.036)-(0.000)	0.050	1.175
HDL	0.393	2.540	0.007-0.088	0.025	1.167
Kreatinin	0.362	2.330	0.180-4.773	0.037	1.176

Bağımlı değişken: uyarılmış=60. dakika DHEA-S;
bağımsız değişkenler: sT4, yaş, LDL, HDL, kreatinin, vücut yağ oranı, yağsız vücut ağırlığı, ALT

Tablo 4.9b: Model 2: Uyarılmış DHEA-S için

Değişkenler	Beta katsayısı	t katsayısı	%95 güven aralığı	p-değeri	VIF
		R^2=0.733, F=8.916, p=0.001			
Yaş	-0.824	-5.375	(-0.092)-(-0.039)	<0.001	1.145
LDL	-0.328	-2.113	(-0.036)-(0.000)	0.050	1.175
HDL	0.393	2.540	0.007-0.088	0.025	1.167
Kreatinin	0.362	2.330	0.180-4.773	0.037	1.176

(Bağımlı değişken: uyarılmış=60. dakika DHEA-S;
bağımsız değişkenler: sT3, yaş, LDL, HDL, kreatinin, vücut yağ oranı, yağsız vücut ağırlığı, ALT)

Tablo 4.10a. Model 1 Bazal DHEA-S için çok değişkenli regresyon analizi

Değişkenler	Beta katsayısı	t katsayısı	%95 güven aralığı	p-değeri	VIF
		R^2=0.750, F=9.750, p=0.001			
Yaş	-0.802	-5.404	(-0.085)-(-0.036)	<0.001	1.145
LDL	-0.377	-2.505	(-0.036)-(-0.003)	0.026	1.175
HDL	0.451	3.010	0.015-0.088	0.010	1.167
Kreatinin	0.345	2.292	0.128-4.334	0.039	1.176

Bağımlı değişken : Bazal DHEA-S;
Bağımsız değişkenler : sT4, yaş, LDL, HDL, kreatinin, vücut yağ oranı, yağsız vücut ağırlığı, ALT

Tablo 4.10b. Model 2 Bazal DHEA-S için çok değişkenli regresyon analizi

Değişkenler	Beta katsayısı	t katsayısı	%95 güven aralığı	p-değeri	VIF
		R^2=0.750, F=9.750, p=0.001			
Yaş	-0.802	-5.404	(-0.085)-(-0.036)	<0.001	1.145
LDL	-0.377	-2.505	(-0.036)-(-0.003)	0.026	1.175
HDL	0.451	3.010	0.015-0.088	0.010	1.167
Kreatinin	0.345	2.292	0.128-4.334	0.039	1.176

Bağımlı değişken : Bazal DHEA-S;
Bağımsız değişkenler : sT3, yaş, LDL, HDL, kreatinin, vücut yağ oranı, yağsız vücut ağırlığı, ALT

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza katılan hastaların yaklaşık dörtte üçünde Graves Hastalığı mevcuttu. Hastaların geri kalanların yarısı (altıda bir) toksik nodüler guatr, diğer altıda biri de hipertiroidisiz tirotoksikoz ile başvurmuştu. Graves hastalığı kadınlarda ve nispeten daha genç yaşta görülürken, toksik nodüler guatr daha ileri yaşlarda görülmekteydi.

Günümüzde Graves Hastalığı tirotoksikozun klinikte en sık rastlanan nedenidir. Toksik nodüler guatra daha çok hayatın ileri dönemlerinde rastlanmaktadır. Verilerimiz, güncel literatürle uyum içindedir.

Tirotoksikoz tedavisi ile total kolesterol, LDL-K, HDL-K, serum albümin düzeyleri ve serum kreatinin düzeylerinde belirgin bir artış görüldü. Vücut kitle indeksinde de artış eğilimi dikkat çekti. Ancak, serum trigliserit düzeylerinde bir değişiklik olmadığı görüldü.

Tirotoksikoz durumunda hem lipogenez hem lipoliz artmaktadır, fakat net etki lipoliz olmaktadır. Sonuçta serum kolesterol düzeylerinde düşüş olabilmektedir.[124] Serum albümin düzeyleri de hipertiroidi döneminde artmış metabolizma ile ilişkili olarak daha düşük ölçülebilmektedir.[123]

Tirotoksikoz döneminde uyarılmış kortizol düzeyleri, aynı bireylerin tirotoksikozları tedavi edilmiş döneme göre belirgin daha düşük bulunmuştur. Üstelik sınır değer 18 µg/dl olarak alınırsa tirotoksikozu olan hasta populasyonumuzda tirotoksikoz döneminde %13,3, sınır değer 20 µg/dl olarak alınırsa %20 civarında adrenal yetmezlik olduğu görülür. Ancak, ek müdahale gerekmeden ortalama 3 ay sonra hastalar tekrar değerlendirildiğinde tirotoksikoz tablosunun düzelmesiyle bu tablonun normale döndüğü görülmektedir.

Uyarılmış kortizol düzeyleri ile ilişkili parametreler olarak sT4, sT3, yağsız vücut ağırlığı, ACTH (ters yönde), LDL ve total kolesterol düzeyleri bulunmuştur.

Çoklu regresyon analizinde bağımsız değişkenler olarak sT4 ve yağsız vücut ağırlığının uyarılmış kortizol düzeyi ile bağımsız ilişki gösterdiği, LDL-K düzeyinin de istatistiksel anlamlılığa yakın bir bağımsız ilişki gösterdiği dikkat çekmiştir. Seçilen modelde R^2 değerinin 0.700 olduğu göz önüne alındığında bağımlı değişken olarak seçilen uyarılmış kortizol düzeylerini etkilemesi olası bağımsız değişkenlerin büyük oranda kortizol düzeyini tayin eden değişkenler olduğu söylenebilir. Yine bu modelde yaş, HDL, serum kreatinin, ALT vücut yağ oranının bağımsız değişkenler olarak dahil edildiği, ancak kortizol düzeyi ile bağımsız ilişki göstermedikleri dikkati çekmektedir. Bir diğer deyişle, tirotoksikoz hastalarında böbrek ya da karaciğer fonksiyonları serum kortizol düzeyini bağımsız olarak etkilememektedir. Hastanın yaşının ya da tirotoksikoz nedeninin de kortizol düzeyiyle ilişkili olmadığı görülmektedir. Bir diğer önemli nokta, olası otoimmün adrenalit serum anti-adrenal antikoru bakılarak dışlanmıştır.

Literatürde tirotoksikozda kortizol rezervlerini inceleyen az sayıda çalışma bulunmakla birlikte sonuçlarımız önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Klinik endokrinolojide yapılmış belki de ilk önemli çalışma 1959'da Felber ve arkadaşlarının hem hipertiroidili hem miksödemli hastalarda 48-saatlik intravenöz ACTH uyarı testine yanıtı rapor ettikleri çalışmadır. Çalışmaya aldıkları 12 hipertiroidi hastasına o zaman için standart olan 48-saatlik intravenöz ACTH uyarı testine ilk 24 saatte idrarda hafif bir 17-hidroksiketosteroid artışı gözlerken, ikinci gün bu artışı gözlememişler. Çalışma sonunda, adrenokortikal rezervde bir miktar bozulmanın olduğunu bildirmişlerdir.[125]

Diğer bir çalışma 1970'li yılların başında 4 ciddi hipertiroidisi olan olgu ile yapılmıştır. Hastalardan 20 dakikada bir, 24 saat boyunca kan örnekleri alınarak ve kortizol ve kortizolle yarışabilen protein düzeyleri ölçülerek yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları 1) normalden daha çok kortizol salınım epizodları mevcuttu. 2) Günün 24 saatinin çoğunda adrenal salınım aktivitesi devam etmekteydi 3) Plazma kortizol yarı ömrü oldukça kısalmış ve bununla ilişkili olarak kortizol üretimi de artmıştır. 4) Fonksiyonel adrenal kapasite, birim zaman olarak ele alındığında normale kıyasla yaklaşık 2 kat artmıştır. Bu çalışmanın sonunda yazarlar, kortizolün periferde hızlanmış metabolizması ve bunun sonucu kısalmış yarı ömrü ve idrarla

artmış 11-keto metabolitlerin atılımının tiroid hormon fazlalığının enzimatik aktiviteler üzerindeki etkilerine atfetmişlerdir.[126]

Hoshiro ve arkadaşları 21 Graves hastalığına bağlı tirotoksikozu olan hastayı yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş sağlıklılarla karşılaştırdıkları çalışmada hipertiroidili hastalarda idrar 17-hidroksiketosteroid, tetrahidrokortizon ve allo-tetrahidrokortizol düzeylerini daha yüksek bulmuşken, idrar serbest kortizol ve idrar serbest kortizon düzeylerini her iki grupta benzer bulmuşlardır. Çalışmanın sonunda, tiroid hormonlarının *total 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz* (allo-tetrahidrokortizol+tetrahidrokortizol/tetrahidrokortizon oranı) aktivitesi üzerindeki etkisinin *böbrek 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz* (idrar serbest kortizol/idrar serbest kortizon oranı) aktivitesi üzerindeki etkilerinden daha güçlü olduğunu öne sürmüşlerdir. *5-alfa redüktaz* aktivitesinin (allo-tetrahidrokortizol/tetrahidrokortizol oranı) de tirotoksikozda arttığını ileri sürmüşlerdir.[5]

Goswami ve arkadaşları 1998'de yayınladıkları çalışmada; 22 aktif Graves hastalığı olan, 13 karbimazol ile ötiroid hale getirilmiş ve 10 kontrol çalışma hastasının başlangıç kanları alındıktan sonra, standart doz (250 mcg) ACTH bireylere uygulamışlar ve 60. dakikadaki ve delta kortizol yanıtlarına bakmışlardır. Aktif Graves hastalığı olanlarda ortalama bazal kortizol düzeyi, diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. %22 (5/22) hastada Synachten'e yetersiz kortizol cevabı rapor edilmiştir.[2] Diğer gruplarda hastaların hiçbirinde yetersiz yanıta rastlanmamış. Serum tiroid hormon düzeyleri arttıkça ACTH'ya kortizol yanıtının en yüksek değerinin düştüğü gözlenmiştir. Adrenokortikal otoantikor varlığı ile adrenal yetersizlik arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızın sonuçları bu çalışmaya oldukça benzerlik göstermektedir. Ancak adrenal yetmezlik insidansı bu çalışmada biraz daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada, kortizol yetersizliği için sınır değer belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda eğer sınır değer 20 µg/dL olarak alınırsa bizim hastalarımızın %20'sinde de (6/30) tirotoksikoz döneminde adrenal yetmezlik olduğu görülür.

Bir diğer çalışmada, Tsatsoulis ve arkadaşları 10 tirotoksikoz (6 Graves, 4 toksik nodüler guatr) tablosundaki hastanın düşük-doz ACTH'ya olan kortizol

yanıtındaki değişimleri incelemişlerdir. Ortalama tepe değer ve delta kortizol yanıtının, aynı hastalar ötiroid hale geldikten sonraki test tekrarlandığındaki tabloya göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Ağır tirotoksikoz tablosundaki 2 hastada (%20) yetersiz kortizol cevabı rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi, kortizol yanıtları tirotoksikozun nedeninden bağımsız olarak bulunmuştur.[1]

Literatürdeki en büyük çalışma, Mishra ve arkadaşlarının 2007'de yayınlanan çalışmalarıdır. Tirotoksikozu olan 49 hastayı dahil ettikleri çalışmada karbimazol tedavisi öncesi ve sonrası hasta serumlarında ACTH, kortizol bağlayıcı globülin ölçümü yapmışlar ve 29 hastada adrenokortikal rezervi değerlendirmek için 250 µg ve 1 µg ACTH uyarı testi yapmışlardır. Ötiroid hale geldikten sonra bu testleri 24 hastada tekrarlamışlardır. Tirotoksik hastalarda bazal plazma ACTH ve serbest kortizol indeksini daha yüksek, kortizol bağlayıcı globülin düzeyini daha düşük bulmuşlardır. 250 µg ACTH uyarısı ile 29 hastanın 10'unda (%34.4), 1 µg ACTH uyarısı ile ise 29 hastanın 14'ünde (%48.2) uyarılmış (tepe) kortizol düzeyini 18 µg/dl'nin altında bulmuşlardır. Ancak, uyarılmış serbest kortizol indeksini dikkate aldıklarında tirotoksik hastaların %11 kadarında adrenal yetersizlik olduğunu ve bunun bazal yüksek ACTH ve serbest kortizol indeksine rağmen görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonunda yazarlar, kortizol bağlayıcı globülindeki değişikliklerden dolayı, tirotoksikoz tablosunda serbest kortizol indeksinin kullanılmasını önermektedirler. Ancak, bu yöntemle ve en düşük bulunan adrenal yetmezlik sıklığı %11 olarak bildirilmiştir.[3]

Karl ve arkadaşları 2009 yılında şiddetli hipertirodisi olan (sT4 >6 µg/dL) iki Graves Hastalığı'na bağlı tirotoksikoz olgusunda semptomatik adrenokortikal yetmezlik bildirmişlerdir. Uzun süredir Graves hastalığı olan ve antitiroid tedaviyi düzenli almayan 37 ve 43 yaşındaki bu iki olgu halsizlik, bulantı, kusma, yaygın karın ağrısı ve hipotansiyon ile başvurmuşlardır. Tirotoksikoz tablosu düzelince adrenal yetmezlik tablosu da kendiliğinden düzelmiştir.[4]

Bütün bu çalışmaların sonuçlarıyla birlikte verilerimiz tirotoksikozun şiddetiyle birlikte artan kortizol üretiminin dahi, artmış kortizol yıkımının gerisinde kalarak adrenal yetmezliğe yol açabileceğini akla getirmektedir. Çalışmamızda

tirotoksikoz dönemi ve kontrol dönemi arasında uyarılmış kortizol yönünden fark saptanırken, bazal kortizol yönünden fark bulunmamıştı. Bunun nedeni, büyük olasılıkla, -araştırmamızın kapsamı dışında olan, ancak daha önceki bir çalışmada gösterilmiş olan- günün 24 saatinin çoğunda adrenal salınım aktivitesinin devam etmesidir.[126]

Çalışmamızın bir diğer ilginç bulgusu da uyarılmış kortizol düzeyi ile yağsız vücut ağırlığı arasındaki bağımsız ilişkidir. Bu ilişki literatürde net olarak tanımlanmış bir ilişki değildir. Ancak, tirotoksikozda meydana gelen karışık olaylar zincirinin bir neticesi olabilir. Yakın tarihte 24 kişide endojen kortizol üretimiyle vücut yağ kompozisyonu ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada stabil izotop yöntemi ve 24-saatlik örneklem kullanılarak günlük kortizol üretim oranları, serbest kortizol düzeyleri ve metabolik klerens oranları; bilgisayarlı tomografi kullanılarak intraabdominal ve subkutan yağ dokuları ölçülmüş; intravenöz glukoz tolerans testiyle insülin duyarlılığı hesaplanmıştır. Sekiz birey kilo verdikten sonra ölçümler tekrarlanmıştır. İntraabdominal yağ dokusu arttıkça günlük kortizol üretim oranları ve serbest kortizol düzeylerinin arttığı, ancak subkutan yağ dokusu ile ilişki göstermediği görülmüştür. Altı ay sonunda kilo kaybı ile birlikte intraabdominal yağ dokusunda (İAYD) %51, subkutan yağ dokusunda %34 azalma görülürken, yağsız vücut ağırlığı (FFM) nispeten korunmuştur (başlangıca göre %6'lık bir azalma). Başlangıca göre günlük kortizol üretim oranları (KÜO) çeşitli düzeltmeler yapılarak hesaplandığında, kilo kaybıyla birlikte KÜO/İAYD oranının %100 oranında arttığını, ancak KÜO/FFM oranının değişmediğini bildirmişlerdir.[127] Diğer çalışmalar, insanda günlük kortizol üretimini asıl belirleyen dokunun yağsız vücut ağırlığı olduğunu öne sürmüşlerdir.[128,129] Çalışmamızda, hastaların tirotoksikozun beklenen bulgusu hızlı kilo vermeleri ve bunu Purnell'in çalışmasındaki kontrollü kilo vermeden farklı olarak, hem yağ dokusu hem de protein katabolizması sonucu yağsız vücut ağırlıklarını da kaybederek sağlamaları sonucu, tirotoksikoz dönemi öncesine göre büyük olasılıkla günlük kortizol üretimleri de göreceli olarak olumsuz etkilenmektedir.

Tirotoksikozda gerek bazal gerekse de uyarılmış DHEA-S düzeyleri ile bağımsız ilişki gösteren değişkenlerin aynı olduğu ve bunların yaş, LDL-K (ters yönde), HDL-K ve serum kreatinin düzeyleri olduğu görülmüştür. sT4 ve sT3 ile DHEA-S düzeyleri arasında herhangi korelasyon saptanmamıştır. Bunun yanında, DHEA-S düzeyleri, karaciğer fonksiyonlarından, vücut yağ oranı ya da yağsız vücut ağırlığından etkileniyor görünmemektedir.

Tirotoksikoz durumunda DHEA-S düzeylerinin nasıl değiştiğini araştıran yine az sayıda ve çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur. Faldes 1983'teki ilk çalışmasında Graves Hastalığı'na bağlı tirotoksikozu olan hastalarda DHEA-S düzeylerinin arttığını bildirirken, aynı araştırmacı 1997'deki bir diğer çalışmasında toksik nodüler guatrlı postmenopozal kadınlarda daha düşük DHEA-S düzeyleri bildirmiştir.[121,122]

Tagawa ve arkadaşları 22 hipertiroidili olguyu 43 sağlıklı bireyle karşılaştırdıklarında serum DHEA-S ve pregnenolon sülfat düzeylerini daha yüksek, DHEA düzeylerini benzer bulmuşlardır. Çalışma sonunda, tiroid hormonlarının sulfotransferaz aktivitesini artırıyor olabileceğini bildirmişlerdir.[123]

Yamakita ve arkadaşları 2001'de Graves hastalığı olan 18 hastaya tirotoksikoz döneminde ve ötiroid dönemde hCRH ve farklı bir günde 0.5 µg ACTH uyarı testi yapmışlar. Hipertiroidi döneminde DHEA-S düzeyini ötiroidi döneme göre daha yüksek bulurken, DHEA/DHEA-S oranını hipertiroidi döneminde ötiroidi döneme göre daha düşük bulmuşlardır. ACTH uyarı testiyle değerlendirmede hipertiroidi ve ötiroidi döneminde DHEA düzeylerini benzer bulmuşlardır. Çalışma sonunda, hipertiroidi döneminde DHEA ve DHEA-S arasındaki dengenin DHEA-S yönüne kaydığını öne sürmüşlerdir.[114]

DHEA-S ile ilgili sonuçlarımız, literatürde de olduğu gibi, kortizol ile ilgili olanlar kadar net değildir. Bunun birkaç nedeni olabilir: Adrenal bezde androjen üretim yolaklarındaki çok sayıdaki enzimlerden (P-450 zincir kırıcı enzim, 17-alfa hidroksilaz, C17,10 liyaz sulfotransfreaz), tirotoksikozda hangisinin daha fazla etkilendiği net bilinmemektedir. Bir diğer olası neden, DHEA-S'ın serumda %90'dan fazla oranda albümine bağlanması, fakat SHBG'e bağlanmamasıdır.[130-132] Ayrıca,

DHEA'nin klerensi yaklaşık 2000 L/gün iken, DHEA-S'nin yaklaşık 13 L/gündür.[132] Bunun sonucu olarak DHEA'nın yarı ömrü 1-3 saat iken, DHEA-S'nin yarı ömrü 10-20 saat kadar olmaktadır.[108] Dolayısıyla, tayin ettiğimiz DHEA-S düzeyleri normalden yüksek ölçülmüş olabilir.

Bazal ve ACTH ile uyarıldıktan 60 dakika sonra bakılan DHEA-S düzeyleri arasında fark olmaması DHEA-S'nin uzun yarı ömrü ile ilişkili olabilir.[108]

DHEA-S düzeyleri ile yaş ve LDL-K düzeyleri arasında bağımsız ve ters yönlü ilişki olduğu görüldü. Adrenal androjen salınımının yaşla azaldığı[133] ve steroid hormon yapımı için kolesterolün öncül madde olduğu bilinmektedir.[134] Çalışmamız, bu gerçeklerle örtüşmektedir.

DHEA-S düzeyleri ile HDL-K ve serum kreatinin düzeyleri arasında bağımsız aynı yönde ilişki mevcuttu. DHEA-S klerensi temel olarak böbreklerden olmaktadır ve yarı ömrü kreatinin klerensinden etkilenmektedir. Bu ilişkinin buradan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Öte yandan, HDL ile olan ilişki ise HDL'nin DHEA-S'ye olan değil, androjen olan DHEA-S'nin lipid profili üzerindeki olumlu bir etkisi olabileceği düşünülmüştür.[135]

Bütün bunların ötesinde, sağlıklı kadınlarda bile ACTH uyarısına adrenokortikal dehidroepiandrosteron yanıtının çok değişken olduğu akılda tutulmalıdır.[136]

Çalışmamızda Mishra ve arkadaşlarının önerdiği kortizol bağlayıcı globülin düzeylerini doğrudan ölçmedik. Bu, kortizol bağlanma derecesini etkiler. Tirotoksikoz durumunda serum proteinlerinde bazı değişiklikler olduğu bilinmektedir. Örneğin, sex-hormon bağlayıcı globülin (SHBG) artarken, kortizol bağlayıcı globülin (CBG) ve albümin düzeyleri azalmaktadır.[137,138] Her ne kadar CBG'nin tirotoksikozdaki değişimi konusundaki veriler yetersiz olsa da çalışma olanağı bulsaydık çalışmamıza değer katabilirdi. Çalışmamızda hastaların albümin düzeyleri tirotoksikoz döneminde, ötiroidi/hipotiroidi döneme göre daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları adrenal yetmezlik ile tirotoksikoz şiddeti (sT4 ve sT3 değeri) arasında bağımsız bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, hangi sınır değer konusunda bilgi vermek hasta sayısı nedeniyle mümkün olmamıştır. Daha büyük çalışmalarla sınır değerlerin saptanması ve hangi değerden itibaren kortizol yetmezliğinin klinik önemi olabileceğinin araştırılması önerilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

* Tirotoksikoz şiddeti arttıkça adrenokortikal yetmezlik riski artmaktadır

* Ciddi tirotoksikozu olan hastalarda erken dönemde primer adrenokortikal yetmezlik riski artmıştır, bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

* Ancak, tirotoksikoz tedavisiyle, glukokortikoid eksikliği kendiliğinden düzelmektedir.

* Belirtilen adrenokortikal yetmezlik altta yatan tirotoksikoz nedeninden bağımsızdır, hipertiroidili ya da hipertiroidisiz olmaktan etkilenmemektedir. Eşlik eden otoimmün adrenalit bizim hasta grubumuzda hiç yoktu.

* Serum LDL-K ve yağsız vücut ağırlığı adrenokortikal rezervi belirleyen faktörler olarak dikkat çekmiştir.

* Serum DHEA-S düzeyi tiroid hormon düzeylerinden etkilenmemektedir. Daha çok yaş, LDL-K (ters yönde), HDL-K ve serum kreatinin düzeyiyle ilişkili bulunmuştur.

* Daha büyük çalışmalarla adrenal yetmezliğin sT4'ün hangi sınır değerle başladığını araştırmak ve verilecek glukokortikoid replasman tedavisinin süresinin belirlenmesi bundan sonraki çalışmaların araştırma hedefi olabilir.

7.ÖZET

Ağbaht, K. Tirotoksikozda Adrenokortikal Rezerv ve bu Rezerv ile İlişkili Parametreler. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2010.

Arka Plan: Tirotoksikoz, sıklıkla hipertiroidilerin (otoimmün nedenle gelişen Graves hastalığı ya da otonomi kazanmış tiroid nodüller) bir sonucu olmakla beraber, düşük uptake'li ve geçici nedenlerle de görülebilir. Ancak, klinik tablo ortaktır. Dolaşımda artan tiroid hormonlar genel metabolizmayı etkiler, birçok proteinin yapım ve yıkımını hızlandırır, hipolipidemiye yol açar, sempatoadrenal sistemi hızlandırır. Ancak, tirotoksikozda adrenokortikal rezervin nasıl etkilendiğine dair net veriler bulunmamaktadır. Tirotoksikoz durumunda 5α/5β redüktazlar ve 11-beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzimlerinin aktivitesi artar ve karaciğerde kortizolün yıkımı hızlanır. Bu nedenlerle, dolaşımdan uzaklaştırılması hızlanmıştır. Öte yandan, salınım hızı da artmıştır. Literatürde az sayıda klinik çalışma mevcuttur.

Amaç: Tirotoksikoz durumunda uyarılmış adrenokortikal rezervi değerlendirmek ve bu rezervi etkileyen değişkenleri ortaya koymaktır.

Yöntem: 18-75 yaş arasında, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan primer hipertiroidili ya da düşük uptake'li tirotoksikoz olgularına tirotoksikoz döneminde (vaka) ACTH uyarı testi yapıldı. Tirotoksikoz durumları düzelince bu test tekrarlandı (kontrol). Sabah ACTH, kortizol, DHEA-S ve uyarılmış (250 µg ACTH i.v. injeksiyonundan 60 dakika sonra bakılan) kortizol ve DHEA-S düzeyleri için kan örnekleri alındı

Sonuçlar: Çalışmaya 30 hasta (yaş: 47.3±13.2 yıl, %53.3'ü kadın, 22 Graves, 4 toksik nodüler guatr, 4 düşük uptake'li tirotoksikoz) dahil edildi. Başlangıçta, ortalama 3 ay sonraki (10-14 hafta) ötiroid/hipotiroid dönemdeki değerlendirmeye göre TSH ($p<0.001$), LDL-K ($p<0.001$), HDL-K ($p=0.002$), total kolesterol ($p<0.001$), serum albümin ($p=0.028$), kreatinin ($p<0.028$) ve uyarılmış kortizol (0.042) değerleri daha düşük, sT3 ($p<0.001$), sT4 ($p<0.001$) değerleri daha yüksek idi. DHEA-S değerlerinde bir farklılık yoktu. Korelasyon analizinde uyarılmış

kortizol sT4, sT3, yağsız vücut ağırlığı, ACTH ile ters, LDL-K, total kolesterol, yağ kitlesi ile doğru ilişki gösterdi. Vaka grubunun 4'ünde (%13.3) adrenokortikal yetmezlik vardı. Bu olguların sT3, sT4 ve yağsız vücut ağırlıkları daha yüksek, LDL-K, HDL-K ve total kolesterol değerleri daha düşük idi. Etyolojik açıdan ve sürrenal otoantikor müspetliği açısından adrenokortikal yetmezliği olanlarla olmayanlar arasında fark yoktu. Kontrol grubunda hiç adrenokortikal yetmezlik yoktu. Çok değişkenli regresyon analizinde uyarılmış kortizol düzeyi ile sT4 ve yağsız vücut ağırlığı arasında bağımsız (ters yönlü) ilişki saptanırken; hem bazal hem uyarılmış DHEA-S ile yaş, LDL-K (ters yönlü), HDL-K ve serum kreatinin (aynı yönlü) bağımsız bir ilişki saptandı.

Tartışma: Tirotoksikoz göreceli adrenokortikal yetersizlik nedenidir ve hastaların yaklaşık %15'ini etkilemektedir. Serum tiroid hormon düzeyleri arttıkça hipokortizolemi riski artmaktadır. Yağsız vücut ağırlığının fazla olması da kortizol eksikliğini bağımsız öngörmektedir. DHEA-S düzeyleri ise tiroid hormon düzeylerinden etkilenmemekte, LDL-K ve yaşla azalmakta, serum kreatinin ve HDL-K düzeylerindeki artışa artışla eşlik etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tirotoksikoz, Graves Hastalığı, düşük uptake'li tirotoksikoz, adrenokortikal yetmezlik, LDL-K, HDL-K, ACTH uyarı testi, uyarılmış kortizol, DHEA-S, yağsız vücut ağırlığı, vücut yağ oranı

8.ABSTRACT

Agbaht, K. Adrenocortical Reserve in Thyrotoxicosis, and Parameters Associated with this Reserve. Ankara University, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolic Diseases Thesis, Ankara, 2010.

Background: Thyrotoxicosis is mostly associated with hyperthyroidism (Graves disease or autonomously functioning thyroid nodules/adenoma), although thyrotoxicosis without hyperthyroidism is not rare. On the other hand, the clinical picture usually is not different in thyrotoxicosis either with or without hyperthyroidism. Increased serum thyroid hormone levels influence overall metabolism, increase both protein synthesis and degradation, lead to decreased serum cholesterol levels, and exaggerated responses to catecholamines. Explicit data regarding the changes in adrenocortical reserve in thyrotoxicosis does not exist. In thyrotoxicosis, activities of 5α/5β reductases and 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase increase and hepatic degradation of cortisol accelerates. Therefore, clearance of cortisol is accelerated. On the other hand, production of cortisol is also increased.

Aim: To document the capability (response) of adrenal gland to secrete cortisol and DHEA-S (defined as the serum cortisol level at the 60th minute following intravenous ACTH injection), and to document factors associated with these responses.

Methods: 18-75 years old patients with thyrotoxicosis (with hyperthyroidism or without hyperthyroidism), who fullfilled the inclusion criteria were involved. ACTH stimulation test (250 μg, i.v) was performed before thyrotoxicosis treatment (case) and after treatment to the same patients, when they were euthyroid/hypothyroid (control).

Results: 30 patients (47.3±13.2 years old, 53.3% female, 22 Graves disease, 4 toxic nodular goiter, 4 thyrotoxicosis without hyperthyroidism) were included in the study. Baseline TSH ($p<0.001$), LDL-C ($p<0.001$), HDL-C ($p=0.002$), total cholesterol ($p<0.001$), serum albumin ($p=0.028$), creatinine ($p<0.028$) and stimulated cortisol

responses (p=0.042) were lower, whereas fT3 (p<0.001), fT4 (p<0.001) were higher compared to the control group (mean follow-up 12 weeks, 10-14 weeks). DHEA-S measurements did not differ in case and control groups. Correlation analysis revealed an inverse association between stimulated cortisol response and fT4, fT3, FFM, ACTH; while a parallel association between stimulated cortisol response and LDL-C, total cholesterol, and fat mass existed. Four of the 30 cases (13.3%) had adrenal insufficiency at baseline. fT3, fT4 and FFM of these 4 cases were higher, and their LDL-C, HDL-C, total cholesterol levels were lower compared to patients who do not have adrenal insufficiency. The etiology of thyrotoxicosis and adrenal autoantibody positivity did not differ in cortisol sufficient and insufficient patients. All control cases have sufficient cortisol response. In multivariate regression analysis, stimulated cortisol response was independently associated with fT4, FFM (negative association). Both basal and stimulated DHEA-S independently associated with age, LDL-C (negative association), HDL-C and serum creatinine levels (positive association).

Discussion: Thyrotoxicosis is a cause of relative adrenal insufficiency and effects about 15% of the patients. As serum thyroid hormone levels increase, risk of hypocortisolemia increases. Increased fat free mass also independently predicts the risk of hypocortisolemia. On the other hand**,** DHEA-S levels are not influenced by thyroid hormone levels, but are decreasing by age and low LDL-C levels, and are associated with elevated serum creatinine and HDL-C levels.

Keywords: Thyrotoxicosis, Graves Disease, thyrotoxicosis without hyperthyroidism, adrenocortical insufficiency, LDL-C, HDL-C, ACTH stimulation test, stimulated cortisol response, DHEA-S, fat-free mass, fat mass.

9. KAYNAKLAR

1 Tsatsoulis, A., Johnson, E.O., Kalogera, C.H., Seferiadis, K. & Tsolas, O. (2000) The effect of thyrotoxicosis on adrenocortical reserve. *Eur J Endocrinol* **142**, 231-235.

2 Goswami, R. & Kochupillai, N. (2001) Adrenocortical reserves in patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol* **144**, 85.

3 Mishra, S.K., Gupta, N. & Goswami, R. (2007) Plasma adrenocorticotropin (ACTH) values and cortisol response to 250 and 1 microg ACTH stimulation in patients with hyperthyroidism before and after carbimazole therapy: case-control comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* **92**, 1693-1696.

4 Karl, M., Onumah, B.M., Cole, J., Golding, J., Burman, K.D. & Wartofsky, L. (2009) Hypocortisolemia in Graves hyperthyroidism. *Endocr Pract* **15**, 220-224.

5 Hoshiro, M., Ohno, Y., Masaki, H., Iwase, H. & Aoki, N. (2006) Comprehensive study of urinary cortisol metabolites in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* **64**, 37-45.

6 Kendall-Taylor, P. (1995) Investigation of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* **42**, 309-313.

7 Brent, G.A. (2008) Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* **358**, 2594-2605.

8 Nayak, B. & Hodak, S.P. (2007) Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* **36**, 617-656, v.

9 Fisher, J.N. (2002) Management of thyrotoxicosis. *South Med J* **95**, 493-505.

10 Bogazzi, F., Bartalena, L. & Martino, E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* **95**, 2529-2535.

11 Beck-Peccoz, P., Persani, L., Mannavola, D. & Campi, I. (2009) Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **23**, 597-606.

12 Hollowell, J.G., Staehling, N.W., Flanders, W.D., Hannon, W.H., Gunter, E.W., Spencer, C.A. & Braverman, L.E. (2002) Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* **87**, 489-499.

13 Vanderpump, M.P., Tunbridge, W.M., French, J.M., Appleton, D., Bates, D., Clark, F., Grimley Evans, J., Hasan, D.M., Rodgers, H., Tunbridge, F. & et al. (1995) The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* **43**, 55-68.

14 Davies, T.F., Ando, T., Lin, R.Y., Tomer, Y. & Latif, R. (2005) Thyrotropin receptor-associated diseases: from adenomata to Graves disease. *J Clin Invest* **115**, 1972-1983.

15 Chistiakov, D.A. & Turakulov, R.I. (2003) CTLA-4 and its role in autoimmune thyroid disease. *J Mol Endocrinol* **31**, 21-36.

16 Tomer, Y. & Huber, A. (2009) The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun* **32**, 231-239.

17 Jacobson, E.M. & Tomer, Y. (2007) The genetic basis of thyroid autoimmunity. *Thyroid* **17**, 949-961.

18 Bolton, J., Sanders, J., Oda, Y., Chapman, C., Konno, R., Furmaniak, J. & Rees Smith, B. (1999) Measurement of thyroid-stimulating hormone receptor autoantibodies by ELISA. *Clin Chem* **45**, 2285-2287.

19 Costagliola, S., Morgenthaler, N.G., Hoermann, R., Badenhoop, K., Struck, J., Freitag, D., Poertl, S., Weglohner, W., Hollidt, J.M., Quadbeck, B., Dumont, J.E., Schumm-Draeger, P.M., Bergmann, A., Mann, K., Vassart, G. & Usadel, K.H. (1999) Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* **84**, 90-97.

20 Smith, B.R., Bolton, J., Young, S., Collyer, A., Weeden, A., Bradbury, J., Weightman, D., Perros, P., Sanders, J. & Furmaniak, J. (2004) A new assay for thyrotropin receptor autoantibodies. *Thyroid* **14**, 830-835.

21 Krohn, K., Fuhrer, D., Bayer, Y., Eszlinger, M., Brauer, V., Neumann, S. & Paschke, R. (2005) Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev* **26**, 504-524.

22 Biondi, B. & Kahaly, G.J. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nat Rev Endocrinol* **6**, 431-443.

23 Tonacchera, M., Chiovato, L., Pinchera, A., Agretti, P., Fiore, E., Cetani, F., Rocchi, R., Viacava, P., Miccoli, P. & Vitti, P. (1998) Hyperfunctioning thyroid nodules in toxic multinodular goiter share activating thyrotropin receptor mutations with solitary toxic adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* **83**, 492-498.

24 Arturi, F., Scarpelli, D., Coco, A., Sacco, R., Bruno, R., Filetti, S. & Russo, D. (2003) Thyrotropin receptor mutations and thyroid hyperfunctioning adenomas ten years after their first discovery: unresolved questions. *Thyroid* **13**, 341-343.

25 Murakami, M., Kamiya, Y., Yanagita, Y. & Mori, M. (1999) Gs alpha mutations in hyperfunctioning thyroid adenomas. *Arch Med Res* **30**, 514-521.

26 Roti, E. & Uberti, E.D. (2001) Iodine excess and hyperthyroidism. *Thyroid* **11**, 493-500.

27 Conn, J.J., Sebastian, M.J., Deam, D., Tam, M. & Martin, F.I. (1996) A prospective study of the effect of nonionic contrast media on thyroid function. *Thyroid* **6**, 107-110.

28 Martin, F.I., Tress, B.W., Colman, P.G. & Deam, D.R. (1993) Iodine-induced hyperthyroidism due to nonionic contrast radiography in the elderly. *Am J Med* **95**, 78-82.

29 Yoshimura, M. & Hershman, J.M. (1995) Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid* **5**, 425-434.

30 Hershman, J.M. (2004) Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **18**, 249-265.

31 Goodwin, T.M., Montoro, M., Mestman, J.H., Pekary, A.E. & Hershman, J.M. (1992) The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* **75**, 1333-1337.

32 Grun, J.P., Meuris, S., De Nayer, P. & Glinoer, D. (1997) The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)* **46**, 719-725.

33 Lazarus, J.H. (2005) Thyroid disease in pregnancy and childhood. *Minerva Endocrinol* **30**, 71-87.

34 Stagnaro-Green, A. (2004) Postpartum thyroiditis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **18**, 303-316.

35 Desailloud, R. & Hober, D. (2009) Viruses and thyroiditis: an update. *Virol J* **6**, 5.

36 Slatosky, J., Shipton, B. & Wahba, H. (2000) Thyroiditis: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician* **61**, 1047-1052, 1054.

37 Tsang, W. & Houlden, R.L. (2009) Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review. *Can J Cardiol* **25**, 421-424.

38 Pearce, E.N., Farwell, A.P. & Braverman, L.E. (2003) Thyroiditis. *N Engl J Med* **348**, 2646-2655.

39 Papi, G., Carapezzi, C. & Corsello, S.M. (2002) [The management of thyrotoxicosis: a schematic approach]. *Minerva Endocrinol* **27**, 119-126.

40 Hedberg, C.W., Fishbein, D.B., Janssen, R.S., Meyers, B., McMillen, J.M., MacDonald, K.L., White, K.E., Huss, L.J., Hurwitz, E.S., Farhie, J.R. & et al. (1987) An outbreak of thyrotoxicosis caused by the consumption of bovine thyroid gland in ground beef. *N Engl J Med* **316**, 993-998.

41 Dunzendorfer, T., deLas Morenas, A., Kalir, T. & Levin, R.M. (1999) Struma ovarii and hyperthyroidism. *Thyroid* **9**, 499-502.

42 Paul, S.J. & Sisson, J.C. (1990) Thyrotoxicosis caused by thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* **19**, 593-612.

43 Boelaert, K., Torlinska, B., Holder, R.L. & Franklyn, J.A. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* **95**, 2715-2726.

44 Kahaly, G.J. & Dillmann, W.H. (2005) Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev* **26**, 704-728.

45 Burggraaf, J., Tulen, J.H., Lalezari, S., Schoemaker, R.C., De Meyer, P.H., Meinders, A.E., Cohen, A.F. & Pijl, H. (2001) Sympathovagal imbalance in hyperthyroidism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **281**, E190-195.

46 Fazio, S., Palmieri, E.A., Lombardi, G. & Biondi, B. (2004) Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* **59**, 31-50.

47 Kahaly, G.J., Wagner, S., Nieswandt, J., Mohr-Kahaly, S. & Ryan, T.J. (1999) Stress echocardiography in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **84**, 2308-2313.

48 Napoli, R., Biondi, B., Guardasole, V., Matarazzo, M., Pardo, F., Angelini, V., Fazio, S. & Sacca, L. (2001) Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation* **104**, 3076-3080.

49 Northcote, R.J., MacFarlane, P., Kesson, C.M. & Ballantyne, D. (1986) Continuous 24-hour electrocardiography in thyrotoxicosis before and after treatment. *Am Heart J* **112**, 339-344.

50 Sawin, C.T., Geller, A., Wolf, P.A., Belanger, A.J., Baker, E., Bacharach, P., Wilson, P.W., Benjamin, E.J. & D'Agostino, R.B. (1994) Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* **331**, 1249-1252.

51 Freake, H.C. & Oppenheimer, J.H. (1995) Thermogenesis and thyroid function. *Annu Rev Nutr* **15**, 263-291.

52 Silva, J.E. (2003) The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. *Ann Intern Med* **139**, 205-213.

53 Ruff, R.L. & Weissmann, J. (1988) Endocrine myopathies. *Neurol Clin* **6**, 575-592.

54 Iglesias, P., Devora, O., Garcia, J., Tajada, P., Garcia-Arevalo, C. & Diez, J.J. Severe hyperthyroidism: aetiology, clinical features and treatment outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* **72**, 551-557.

55 Potenza, M., Via, M.A. & Yanagisawa, R.T. (2009) Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. *Endocr Pract* **15**, 254-262.

56 Cachefo, A., Boucher, P., Vidon, C., Dusserre, E., Diraison, F. & Beylot, M. (2001) Hepatic lipogenesis and cholesterol synthesis in hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 5353-5357.

57 Ribeiro, M.O. (2008) Effects of thyroid hormone analogs on lipid metabolism and thermogenesis. *Thyroid* **18**, 197-203.

58 Silva, J.E. & Bianco, S.D. (2008) Thyroid-adrenergic interactions: physiological and clinical implications. *Thyroid* **18**, 157-165.

59 Palmieri, E.A., Fazio, S., Palmieri, V., Lombardi, G. & Biondi, B. (2004) Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: acute effects of beta1-adrenergic blockade. *Eur J Endocrinol* **150**, 757-762.

60 Mistry, N., Wass, J. & Turner, M.R. (2009) When to consider thyroid dysfunction in the neurology clinic. *Pract Neurol* **9**, 145-156.

61 Kung, A.W. (2007) Neuromuscular complications of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* **67**, 645-650.

62 Kung, A.W. (2006) Clinical review: Thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab* **91**, 2490-2495.

63 Gruters, A. (1999) Ocular manifestations in children and adolescents with thyrotoxicosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **107 Suppl 5**, S172-174.

64 Jabbour, S.A. (2003) Cutaneous manifestations of endocrine disorders: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* **4**, 315-331.

65 Spritz, R.A. Shared genetic relationships underlying generalized vitiligo and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* **20**, 745-754.

66 Wang, Y.T. & Poh, S.C. (1986) Lung function and respiratory muscle strength after propranolol in thyrotoxicosis. *Aust N Z J Med* **16**, 496-500.

67 Rojdmark, S., Calissendorff, J., Danielsson, O. & Brismar, K. (2005) Hunger-satiety signals in patients with Graves' thyrotoxicosis before, during, and after long-term pharmacological treatment. *Endocrine* **27**, 55-61.

68 Ebert, E.C. The thyroid and the gut. *J Clin Gastroenterol* **44**, 402-406.

69 Boelaert, K., Newby, P.R., Simmonds, M.J., Holder, R.L., Carr-Smith, J.D., Heward, J.M., Manji, N., Allahabadia, A., Armitage, M., Chatterjee, K.V., Lazarus, J.H., Pearce, S.H., Vaidya, B., Gough, S.C. & Franklyn, J.A. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med* **123**, 183 e181-189.

70 Gurlek, A., Cobankara, V. & Bayraktar, M. (1997) Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy. *J Clin Gastroenterol* **24**, 180-183.

71 Wakasugi, M., Wakao, R., Tawata, M., Gan, N., Inoue, M., Koizumi, K. & Onaya, T. (1994) Change in bone mineral density in patients with hyperthyroidism after attainment of euthyroidism by dual energy X-ray absorptiometry. *Thyroid* **4**, 179-182.

72 Wakasugi, M., Wakao, R., Tawata, M., Gan, N., Koizumi, K. & Onaya, T. (1993) Bone mineral density in patients with hyperthyroidism measured by dual energy X-ray absorptiometry. *Clin Endocrinol (Oxf)* **38**, 283-286.

73 Wejda, B., Hintze, G., Katschinski, B., Olbricht, T. & Benker, G. (1995) Hip fractures and the thyroid: a case-control study. *J Intern Med* **237**, 241-247.

74 Hallengren, B., Elmstahl, B., Berglund, J., Christensen, S.B., Elmstahl, S., Johnell, O. & Thorngren, K.G. (1999) No increase in fracture incidence in patients treated for thyrotoxicosis in Malmo during 1970-74. A 20-year population-based follow-up. *J Intern Med* **246**, 139-144.

75 Iqbal, A.A., Burgess, E.H., Gallina, D.L., Nanes, M.S. & Cook, C.B. (2003) Hypercalcemia in hyperthyroidism: patterns of serum calcium, parathyroid hormone, and 1,25-dihydroxyvitamin D3 levels during management of thyrotoxicosis. *Endocr Pract* **9**, 517-521.

76 Woodward, A., McCann, S. & Al-Jubouri, M. (2008) The relationship between estimated glomerular filtration rate and thyroid function: an observational study. *Ann Clin Biochem* **45**, 515-517.

77 Gianoukakis, A.G., Leigh, M.J., Richards, P., Christenson, P.D., Hakimian, A., Fu, P., Niihara, Y. & Smith, T.J. (2009) Characterization of the anaemia associated with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* **70**, 781-787.

78 Hemminki, K., Li, X., Sundquist, J. & Sundquist, K. The epidemiology of Graves' disease: evidence of a genetic and an environmental contribution. *J Autoimmun* **34**, J307-313.

79 Ness-Abramof, R., Nabriski, D.A., Braverman, L.E., Shilo, L., Weiss, E., Reshef, T., Shapiro, M.S. & Shenkman, L. (2006) Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *Am J Med Sci* **332**, 119-122.

80 Erem, C., Ersoz, H.O., Karti, S.S., Ukinc, K., Hacihasanoglu, A., Deger, O. & Telatar, M. (2002) Blood coagulation and fibrinolysis in patients with hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* **25**, 345-350.

81 Meikle, A.W. (2004) The interrelationships between thyroid dysfunction and hypogonadism in men and boys. *Thyroid* **14 Suppl 1**, S17-25.

82 Krassas, G.E., Poppe, K. & Glinoer, D. (2010) Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* **31**, 702-755.

83 Gwynne, J.T. & Strauss, J.F., 3rd (1982) The role of lipoproteins in steroidogenesis and cholesterol metabolism in steroidogenic glands. *Endocr Rev* **3**, 299-329.

84 Faust, J.R., Goldstein, J.L. & Brown, M.S. (1977) Receptor-mediated uptake of low density lipoprotein and utilization of its cholesterol for steroid synthesis in cultured mouse adrenal cells. *J Biol Chem* **252**, 4861-4871.

85 Goldstein, J.L., Anderson, R.G. & Brown, M.S. (1979) Coated pits, coated vesicles, and receptor-mediated endocytosis. *Nature* **279**, 679-685.

86 Landschulz, K.T., Pathak, R.K., Rigotti, A., Krieger, M. & Hobbs, H.H. (1996) Regulation of scavenger receptor, class B, type I, a high density lipoprotein receptor, in liver and steroidogenic tissues of the rat. *J Clin Invest* **98**, 984-995.

87 Stocco, D.M. & Clark, B.J. (1996) Regulation of the acute production of steroids in steroidogenic cells. *Endocr Rev* **17**, 221-244.

88 Lisurek, M. & Bernhardt, R. (2004) Modulation of aldosterone and cortisol synthesis on the molecular level. *Mol Cell Endocrinol* **215**, 149-159.

89 Miller, W.L. (2005) Minireview: regulation of steroidogenesis by electron transfer. *Endocrinology* **146**, 2544-2550.

90 Arlt, W., Walker, E.A., Draper, N., Ivison, H.E., Ride, J.P., Hammer, F., Chalder, S.M., Borucka-Mankiewicz, M., Hauffa, B.P., Malunowicz, E.M., Stewart, P.M. & Shackleton, C.H. (2004) Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450 oxidoreductase and human androgen synthesis: analytical study. *Lancet* **363**, 2128-2135.

91 Lorence, M.C., Murry, B.A., Trant, J.M. & Mason, J.I. (1990) Human 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5----4isomerase from placenta: expression in nonsteroidogenic cells of a protein that catalyzes the dehydrogenation/isomerization of C21 and C19 steroids. *Endocrinology* **126**, 2493-2498.

92 Bradshaw, K.D., Waterman, M.R., Couch, R.T., Simpson, E.R. & Zuber, M.X. (1987) Characterization of complementary deoxyribonucleic acid for human adrenocortical 17 alpha-hydroxylase: a probe for analysis of 17 alpha-hydroxylase deficiency. *Mol Endocrinol* **1**, 348-354.

93 White, P.C., New, M.I. & Dupont, B. (1984) Cloning and expression of cDNA encoding a bovine adrenal cytochrome P-450 specific for steroid 21-hydroxylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **81**, 1986-1990.

94 Curnow, K.M., Tusie-Luna, M.T., Pascoe, L., Natarajan, R., Gu, J.L., Nadler, J.L. & White, P.C. (1991) The product of the CYP11B2 gene is required for aldosterone biosynthesis in the human adrenal cortex. *Mol Endocrinol* **5**, 1513-1522.

95 Mornet, E., Dupont, J., Vitek, A. & White, P.C. (1989) Characterization of two genes encoding human steroid 11 beta-hydroxylase (P-450(11) beta). *J Biol Chem* **264**, 20961-20967.

96 Rivier, C., Rivier, J. & Vale, W. (1982) Inhibition of adrenocorticotropic hormone secretion in the rat by immunoneutralization of corticotropin-releasing factor. *Science* **218**, 377-379.

97 Hauger, R.L. & Aguilera, G. (1993) Regulation of pituitary corticotropin releasing hormone (CRH) receptors by CRH: interaction with vasopressin. *Endocrinology* **133**, 1708-1714.

98 Watanabe, T., Oki, Y. & Orth, D.N. (1989) Kinetic actions and interactions of arginine vasopressin, angiotensin-II, and oxytocin on adrenocorticotropin secretion by rat anterior pituitary cells in the microperifusion system. *Endocrinology* **125**, 1921-1931.

99 Udelsman, R., Norton, J.A., Jelenich, S.E., Goldstein, D.S., Linehan, W.M., Loriaux, D.L. & Chrousos, G.P. (1987) Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. *J Clin Endocrinol Metab* **64**, 986-994.

100 Vaughan, G.M., Becker, R.A., Allen, J.P., Goodwin, C.W., Jr., Pruitt, B.A., Jr. & Mason, A.D., Jr. (1982) Cortisol and corticotrophin in burned patients. *J Trauma* **22**, 263-273.

101 Fish, H.R., Chernow, B. & O'Brian, J.T. (1986) Endocrine and neurophysiologic responses of the pituitary to insulin-induced hypoglycemia: a review. *Metabolism* **35**, 763-780.

102 Luger, A., Deuster, P.A., Kyle, S.B., Gallucci, W.T., Montgomery, L.C., Gold, P.W., Loriaux, D.L. & Chrousos, G.P. (1987) Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. Physiologic adaptations to physical training. *N Engl J Med* **316**, 1309-1315.

103 Weitzman, E.D., Fukushima, D., Nogeire, C., Roffwarg, H., Gallagher, T.F. & Hellman, L. (1971) Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **33**, 14-22.

104 Horrocks, P.M., Jones, A.F., Ratcliffe, W.A., Holder, G., White, A., Holder, R., Ratcliffe, J.G. & London, D.R. (1990) Patterns of ACTH and cortisol pulsatility over twenty-four hours in normal males and females. *Clin Endocrinol (Oxf)* **32**, 127-134.

105 Veldhuis, J.D., Iranmanesh, A., Johnson, M.L. & Lizarralde, G. (1990) Amplitude, but not frequency, modulation of adrenocorticotropin secretory bursts gives rise to the nyctohemeral rhythm of the corticotropic axis in man. *J Clin Endocrinol Metab* **71**, 452-463.

106 Longcope, C. (1986) Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab* **15**, 213-228.

107 McKenna, T.J., Fearon, U., Clarke, D. & Cunningham, S.K. (1997) A critical review of the origin and control of adrenal androgens. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* **11**, 229-248.

108 Rosenfeld, R.S., Rosenberg, B.J., Fukushima, D.K. & Hellman, L. (1975) 24-Hour secretory pattern of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate. *J Clin Endocrinol Metab* **40**, 850-855.

109 Marouliss, G.B. & Triantafillidis, I.K. (2006) Polycystic ovarian disease: the adrenal connection. *Pediatr Endocrinol Rev* **3 Suppl 1**, 205-207.

110 Dorin, R.I., Qualls, C.R. & Crapo, L.M. (2003) Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* **139**, 194-204.

111 Magnotti, M. & Shimshi, M. (2008) Diagnosing adrenal insufficiency: which test is best--the 1-microg or the 250-microg cosyntropin stimulation test? *Endocr Pract* **14**, 233-238.

112 Nieman, L.K. (2003) Dynamic evaluation of adrenal hypofunction. *J Endocrinol Invest* **26**, 74-82.

113 Hilton, J.G., Black, W.C., Athos, W., Mc, H.B. & Westermann, C.D. (1962) Increased ACTH-like activity in plasma of patients with thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* **22**, 900-905.

114 Yamakita, N., Murai, T., Kokubo, Y., Hayashi, M., Akai, A. & Yasuda, K. (2001) Dehydroepiandrosterone sulphate is increased and dehydroepiandrosterone-response to corticotrophin-releasing hormone is decreased in the hyperthyroid state compared with the euthyroid state. *Clin Endocrinol (Oxf)* **55**, 797-803.

115 Hunt, J.P. (1974) Addison's disease and thyrotoxicosis. *Proc R Soc Med* **67**, 322.

116 Kawaguchi, M., Iwata, S., Kamiya, Y., Hayakawa, F., Fujii, T., Ito, J., Sakuma, N. & Fujinami, T. (1992) Thyroid storm associated with probable subclinical hypoadrenocorticism in an elderly woman. *Intern Med* **31**, 1236-1238.

117 De Keulenaer, B.L., Lahaye, F.J., Schepens, D.R., Daelemans, R. & Wilmer, A. (2002) Thyroid storm presenting with no fever and an absolute adrenal insufficiency. *Intensive Care Med* **28**, 1192.

118 Johnson, E.O., Kamilaris, T.C., Calogero, A.E., Gold, P.W. & Chrousos, G.P. (2005) Experimentally-induced hyperthyroidism is associated with activation of the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur J Endocrinol* **153**, 177-185.

119 Kroboth, P.D., Salek, F.S., Pittenger, A.L., Fabian, T.J. & Frye, R.F. (1999) DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol* **39**, 327-348.

120 Labrie, F., Belanger, A., Simard, J., Van, L.-T. & Labrie, C. (1995) DHEA and peripheral androgen and estrogen formation: intracinology. *Ann N Y Acad Sci* **774**, 16-28.

121 Foldes, J., Feher, T., Feher, K.G., Kollin, E. & Bodrogi, L. (1983) Dehydroepiandrosterone sulphate (DS), dehydroepiandrosterone (D) and "free" dehydroepiandrosterone (FD) in the plasma of patients with thyroid diseases. *Horm Metab Res* **15**, 623-624.

122 Foldes, J., Lakatos, P., Zsadanyi, J. & Horvath, C. (1997) Decreased serum IGF-I and dehydroepiandrosterone sulphate may be risk factors for the development of reduced bone mass in postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* **136**, 277-281.

123 Tagawa, N., Tamanaka, J., Fujinami, A., Kobayashi, Y., Takano, T., Fukata, S., Kuma, K., Tada, H. & Amino, N. (2000) Serum dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and pregnenolone sulfate concentrations in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Chem* **46**, 523-528.

124 Abrams, J.J. & Grundy, S.M. (1981) Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. *J Lipid Res* **22**, 323-338.

125 Felber, J.P., Reddy, W.J., Selenkow, H.A. & Thorn, G.W. (1959) Adrenocortical response to the 48-hour ACTH test in myxedema and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **19**, 895-906.

126 Gallagher, T.F., Hellman, L., Finkelstein, J., Yoshida, K., Weitzman, E.D., Roffwarg, H.D. & Fukushima, D.K. (1972) Hyperthyroidism and cortisol secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* **34**, 919-927.

127 Purnell, J.Q., Kahn, S.E., Samuels, M.H., Brandon, D., Loriaux, D.L. & Brunzell, J.D. (2009) Enhanced cortisol production rates, free cortisol, and 11beta-HSD-1 expression correlate with visceral fat and insulin resistance in men: effect of weight loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **296**, E351-357.

128 Strain, G.W., Zumoff, B., Kream, J., Strain, J.J., Levin, J. & Fukushima, D. (1982) Sex difference in the influence of obesity on the 24 hr mean plasma concentration of cortisol. *Metabolism* **31**, 209-212.

129 Strain, G.W., Zumoff, B., Strain, J.J., Levin, J. & Fukushima, D.K. (1980) Cortisol production in obesity. *Metabolism* **29**, 980-985.

130 Plager, J.E. (1965) The Binding of Androsterone Sulfate, Ethiocholanolone Sulfate, and Dehydroisoandrosterone Sulfate by Human Plasma Protein. *J Clin Invest* **44**, 1234-1239.

131 Wang, D.Y. & Bulbrook, R.D. (1967) Binding of the sulphate esters of dehydroepiandrosterone, testosterone, 17-acetoxypregnenolone and pregnenolone in the plasma of man, rabbit and rat. *J Endocrinol* **39**, 405-413.

132 Longcope, C. (1996) Dehydroepiandrosterone metabolism. *J Endocrinol* **150 Suppl**, S125-127.

133 Vermeulen, A. (1995) Dehydroepiandrosterone sulfate and aging. *Ann N Y Acad Sci* **774**, 121-127.

134 Miller, W.L. (2002) Androgen biosynthesis from cholesterol to DHEA. *Mol Cell Endocrinol* **198**, 7-14.

135 Bernini, G.P., Sgro, M., Moretti, A., Argenio, G.F., Barlascini, C.O., Cristofani, R. & Salvetti, A. (1999) Endogenous androgens and carotid intimal-medial thickness in women. *J Clin Endocrinol Metab* **84**, 2008-2012.

136 Azziz, R., Fox, L.M., Zacur, H.A., Parker, C.R., Jr. & Boots, L.R. (2001) Adrenocortical secretion of dehydroepiandrosterone in healthy women: highly variable response to adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 2513-2517.

137 Caron, P., Bennet, A., Barousse, C., Nisula, B.C. & Louvet, J.P. (1989) Effects of hyperthyroidism on binding proteins for steroid hormones. *Clin Endocrinol (Oxf)* **31**, 219-224.

138 Dumoulin, S.C., Perret, B.P., Bennet, A.P. & Caron, P.J. (1995) Opposite effects of thyroid hormones on binding proteins for steroid hormones (sex hormone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin) in humans. *Eur J Endocrinol* **132**, 594-598.