

T.C.
BAŞBAKANLIK
VAKIFLAR GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
BEZM-İ ÂLEM VALİDE SULTAN
VAKIF GUREBA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
TIBBİ BİYOKİMYA BÖLÜMÜ

ŞEF: UZM. DR. AHMET RIZA URAS

**TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞUNUN SERUM SİSTATİN
C VE KREATİNİN DÜZEYLERİNE ETKİLERİ**

Biyokimya Uzmanlık Tezi

Dr. Hasan ARICI

İSTANBUL – 2008

TEŐEKKÜR

Biyokimya uzmanlık eğitimim süresince;

Bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösteren değerli hocam Biyokimya Őefi Ahmet Rıza Uras'a,

Özellikle tez çalışmam boyunca destek ve yardımlarını benden esirgemeyen asistan arkadaşlarım Ali Volkan Özdemir, Aybala Erek, Burçin Özdemir ve Onur Durmuşcan'a,

Biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarında çalışan bütün teknisyen, laborant ve diğer çalışanlara,

Tez çalışmamda kullanılan kitlerin teminini sağlayan Endüstri Medikal yetkililerine,

Destek ve sevgilerini daima yanımda hissettiğim sevgili eşim, kızım ve oğluma,

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
• GİRİŞ VE AMAÇ	1
• GENEL BİLGİLER	2
Tiroid Bezi ve Hastalıkları	2
Kreatinin	21
Sistatin C	27
• GEREÇ VE YÖNTEM	35
• BULGULAR	37
• TARTIŞMA VE SONUÇ	48
• ÖZET	53
• ABSTRACT	54
• KAYNAKLAR	54

KISALTMALAR

T₄: L-tiroksin

T₃: 3,5,3'-triiodo-L-tironin

TSH: Tirotropin, tiroid stimule edici hormon

TRH: Tirotropin saliverici hormon

FT₃: Free T₃ (Serbest T₃)

FT₄: Free T₄ (Serbest T₄)

MIT: Monoiyodotirozin

DIT: Diiyodotirozin

r T₃: Revers T₃

TBG: Tiroksin bağlayıcı globülin

TBPA: Tiroksin bağlayıcı prealbümin

FSH: Follikül stimüle edici hormon

LH: Luteinizan hormon

hCG: human chorionic gonadotropin

DNA: Deoksiribonükleik asit

mRNA: Messenger-haberci ribonükleik asit

Na-K ATPaz: Sodyum-Potasyum adenozin trifosfataz

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

tRNA: Taşıyıcı ribonükleik asit

rRNA: Ribozomal ribonükleik asit

HLA: Human lökosit antijen

TSI: Tiroid stimulating immunoglobulin

c-AMP: Siklik adenozin monofosfat

TGI: Tiroid growth-stimulating immunoglobulin

TBII: TSH-binding (bağlayan) inhibitör immunoglobulinler

CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit antijeni 4

VIP: Vazoaktif intestinal peptid

MEN: Multipl endokrin neoplazi

GFR: Glomerül filtrasyon rate (Glomerular filtration hızı)

BOS: Beyin omurilik sıvısı

MHC: Major histocompatibility complex

TGF- β : Transforming growth factor β

PACIA: Particle Counting Immunoassay

PETIA: Particle Enhanced Turbidimetric Immunoassay

PENIA: Particle Enhanced Nephelometric Immunoassay

EDTA: Etilendiamin tetraasetikasit



GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid bezi, insan vücudundaki endokrin organların en büyüğüdür. Başlıca fonksiyonu tiroid hormonlarının salgılanmasıdır. Tiroid bezinden salgılanan tiroid hormonlarının büyük kısmını L-tiroksin (T₄) oluşturur; ayrıca az miktarda da 3,5,3'-triiodo-L-tironin (T₃) salgılanır. Tiroid hormonları vücuttaki birçok metabolik süreci etkiler. Normal büyüme ve gelişmenin sürdürülmesi, enerji ve ısı üretimi başta olmak üzere çok çeşitli homeostatik mekanizmaların düzenlenmesinde rol oynar. Tiroid hormonlarının yanı sıra tiroid bezinden kalsitonin hormonu da salgılanır, vücuttaki kalsiyum dengesinin korunmasında bazı görevler yapar. Tiroid hastalıkları, tiroid boyutu ve şeklindeki değişiklikler ya da hormon salgılanmasındaki düzensizlikler sonucu ortaya çıkar. Tiroid bezinin büyümesine guatr adı verilir ve diffüz ya da nodüler şekilde oluşabilir. Tiroid hormonlarının yetersiz salgılanmasına hipotiroidi, aşırı salgılanmasına hipertiroidi adı verilir (1).

Son yıllarda, glomerül filtrasyon hızı değerlendirilmesinde ve böbrek yetmezliği tanısında sistatin C kullanılmaya başlanmıştır. Glomerül filtrasyon oranı açısından serum sistatin C değerinin serum kreatinin değerine göre daha güvenilir bir belirteç olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sistatin C, kreatininin böbrek fonksiyonunu değerlendirmede yetersiz kaldığı durumlarda bu ihtiyaca cevap verebilecek bir belirteç olarak öne çıkmaktadır. Tiroid fonksiyon bozukluğunun sistatin C ve kreatinin düzeylerini etkilediğine dair literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (2,3). Sistatin C üretimi kreatinine göre inflamatuvar hastalıklar, kas kütlesi, cinsiyet ve yaş gibi böbrek dışı faktörlerden daha az etkilenmektedir (4,5). İnflamasyon ve malignitenin serum sistatin C düzeylerini etkilemediğini gösteren çalışmaların (6) yanı sıra; glukokortikoid tedavisi, kanser ve tiroid bozukluklarının sistatin C düzeylerini etkilediğini gösteren çalışmalar da vardır (2,7).

Bu çalışmanın amacı; hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarında tedavi öncesinde ve tedavi ile ötiroid duruma geldikten sonra ölçülen sistatin C ve kreatinin düzeylerindeki değişimleri karşılaştırmaktır. Böylece, tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalarda böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için sistatin C ve kreatinin belirteçlerinin kullanılabilirliği değerlendirilmiş olacaktır.

GENEL BİLGİLER

TİROİD BEZİ VE HASTALIKLARI

Tiroid Bezi Embriyoloji, Anatomi ve Histolojisi

Tiroid bezinin embriyolojik gelişimi birinci ayda başlar. İlk olarak farinks tabanındaki epitelde bir kalınlaşma ortaya çıkar, giderek bir divertikül oluşur. Bu divertikül aşağıya trakeanın önüne doğru uzanır daha sonra bifurkasyon yaparak hücre kümeleri oluşturur. Bu kümeler sonuçta birbirine ince bir isthmusla bağlı olan iki tiroid lobuna dönüşür (1).

Fetüsün tiroid bezi, yaklaşık olarak gebeliğin onuncu haftasında iyodu konsantre ve organifiye etme yeteneği kazanır ve T₄ (tiroksin) üretmeye başlar. Pitüiter-tiroid aksının da bu sıralarda olgunlaşmaya başlayarak gebeliğin ikinci trimesterinde olgunlaşmasını sürdürdüğü kabul edilmektedir. T₄ ve TSH (tiroid stimule edici hormon, tirotropin) 10. haftadan itibaren kanda saptanır ve ikinci trimesterde artmaya devam eder. Fetal hipotalamusun olgunlaşmasıyla TRH (tirotropin-saliverici hormon) sekresyonu başlar ve TSH salgılanmasını uyarır. Fetüsün pitüiter-tiroid aksı anneden bağımsız çalışan fonksiyonel bir ünite şeklindedir. Maternal TRH plasentayı geçebilirse de, maternal TSH'ın ve maternal T₄'ün plasentayı geçişi ihmal edilebilir düzeydedir. Fetal T₃ ikinci trimesterden itibaren fetal plazmada saptanabilir, doğuma kadar düzeyi düşük kalır. Fetüsün kullandığı asıl tiroid hormonu T₄'tür (1).

Tiroid bezi, birbirine isthmus ile bağlı olan iki lobdan oluşur, larinks ve trakeanın kıkırdak dokularının ön ve yan kısımlarını örter, gevşek bir bağ dokusuyla bu yapılara bağlıdır. Konnektif doku, tiroidi tümüyle çevreleyen dış ve iç iki kapsül oluşturur ve bu iki kapsül arasındaki boşlukta damarlar, sinirler ve paratiroid bezler yer alır. Tiroid isthmusunun üst kenarı krikoid kıkırdağının hemen altında bulunur ve bu şekilde bezler rahatlıkla lokalize edilebilir. Normal bireylerde tiroidin ağırlığı yaş, vücut ağırlığı, diyetle alınan iyot miktarı gibi faktörlere bağlı olmakla birlikte, yaklaşık olarak 15-20 gramdır. Her bir lobun uzunluğu 2,5-4 cm, genişliği 1,5-2 cm, kalınlığı 1-1,5 cm'dir. Tiroid ile subkütan doku arasında infrahyoid kaslar bulunur; bezin lateralinde karotid kılıf ve sternokleidomastoid kaslar yer alır, lateral loblar ve trakea arasında rekürren laringeal sinir yerleşmiştir, paratiroid bezler ise genellikle tiroidin arka yüzündedir. Tiroid bezi kan damarlarından zengindir. Başlıca arterleri eksternal karotidden çıkan superior tiroid ve tiroservikal turunkustan çıkan inferior tiroid arterlerdir. Venöz drenaj superior, lateral ve inferior tiroid venlerle olur. Tiroide olan kan akımı hızı ortalama 5 mL/gr/dk'dır. Lenfatik drenaj da fazladır. Tiroidin inervasyonu servikal ganglionlardan çıkan sempatik ve vagustan çıkan parasempatik sinirlerle olur (1).

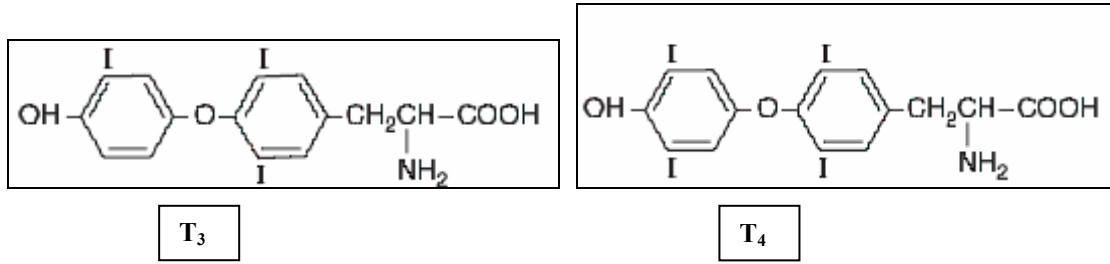
Işık mikroskobu ile bakıldığında, tiroid bezinin değişik büyüklükteki folliküllerden oluştuğu görülür. Folliküllerin içinde hematoxilen-eozin ile boyamada pembe görünen ve kolloid adı verilen protein yapısında bir madde vardır. Folliküllerin çapı ortalama 200 µm'dir. Follikül duvarı tek sıra tiroid follikül epitel hücresinden oluşur. Follikül hücreleri tiroglobülin sentezlerler. Tiroglobülin, follikül hücresi yüzeyindeki mikrovilluslar aracılığıyla follikül boşluğuna verilir. Tiroid bezinde follikül hücrelerinden başka bir hücre grubu daha vardır; bunlara parafoliküler hücreler ya da C hücreleri denilir, kalsitonin salgılayarak vücut kalsiyum dengesinin korunmasına yardımcı olurlar (1).

Tiroid Hormonlarının Fizyopatolojisi

İnsan vücudunda iyot içeren ve fizyolojik önemi olan moleküller sadece tiroid hormonlarıdır. Tiroid hormonlarının sentezi, vücuda giren iyot miktarının yeterli olması, tiroid bezi içindeki iyot metabolizmasının normal olması, iyot için reseptör bir protein olan tiroglobülinin yeterli sentezi gibi faktörlere bağlıdır. Yeterli miktarda hormon sekresyonu için ise sentezin normal olması yanı sıra tiroglobülinin aktif hormon salınımını sağlamak üzere hidrolize uğraması gerekir. Normal koşullarda iyot vücuda yenilen yiyecekler ve içilen su ile girer. İyot, gastrointestinal sistemden hızlı bir şekilde absorbe olur ve ekstrasellüler sıvıya geçer. Az miktarda iyot tükürük bezleri ve gastrointestinal bezler tarafından alınırsa da lümene salgılanır, geri emilir ve tekrar ekstrasellüler sıvıya dahil olur. İyodun ekstrasellüler sıvıdan uzaklaştırılması esas olarak tiroid bezi ve böbrekler aracılığıyla olur ve iki organ arasında plazmadaki iyot için yarışma vardır. Glomerülden süzülen iyodun önemli bir kısmı pasif olarak geri emilir, glomerül filtrasyon hızı değişikliklerinde iyodun renal klirensi de değişir, bu olaylar plazmadaki humoral faktörlerden etkilenmez. Yani böbrek iyot metabolizmasına pasif bir şekilde katılır, homeostazda aktif bir rol oynamaz. Vücuttaki iyot dengesini aktif şekilde düzenleyen organ tiroid bezidir (1).

Tiroid hormonlarının sentezi ve sekresyonu çeşitli aşamalardan geçerek gerçekleşir. İlk aşamada tiroid hücreleri iyodu plazmadan aktif transport yoluyla alırlar. Bu olayda tiroid hücre membranında bulunan, Na^+/I^- "symporter" denilen bir protein görev yapar. Tiroid bezi içine giren iyot, oksidasyona uğrar ve follikül hücresince sentezlenen glukoprotein yapısında bir molekül olan tiroglobülinin üzerindeki tirozil rezidülerine bağlanır. İyodun oksidasyonunda tiroid peroksidaz enzimi görev yapar. Bu şekilde oluşan iyodotirozin molekülleri [monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT)] hormonal yönden aktif değildir. Daha sonraki aşamada iyodotirozin molekülleri, gene tiroid peroksidaz aracılığıyla

oksidatif olarak “coupling”e (bağlanma, birleşme) uğrarlar ve hormonal yönden aktif olan iyodotironinleri oluştururlar. Bunların başlıcaları Şekil 1’de gösterilen T₃ ve T₄’tür (1,8).

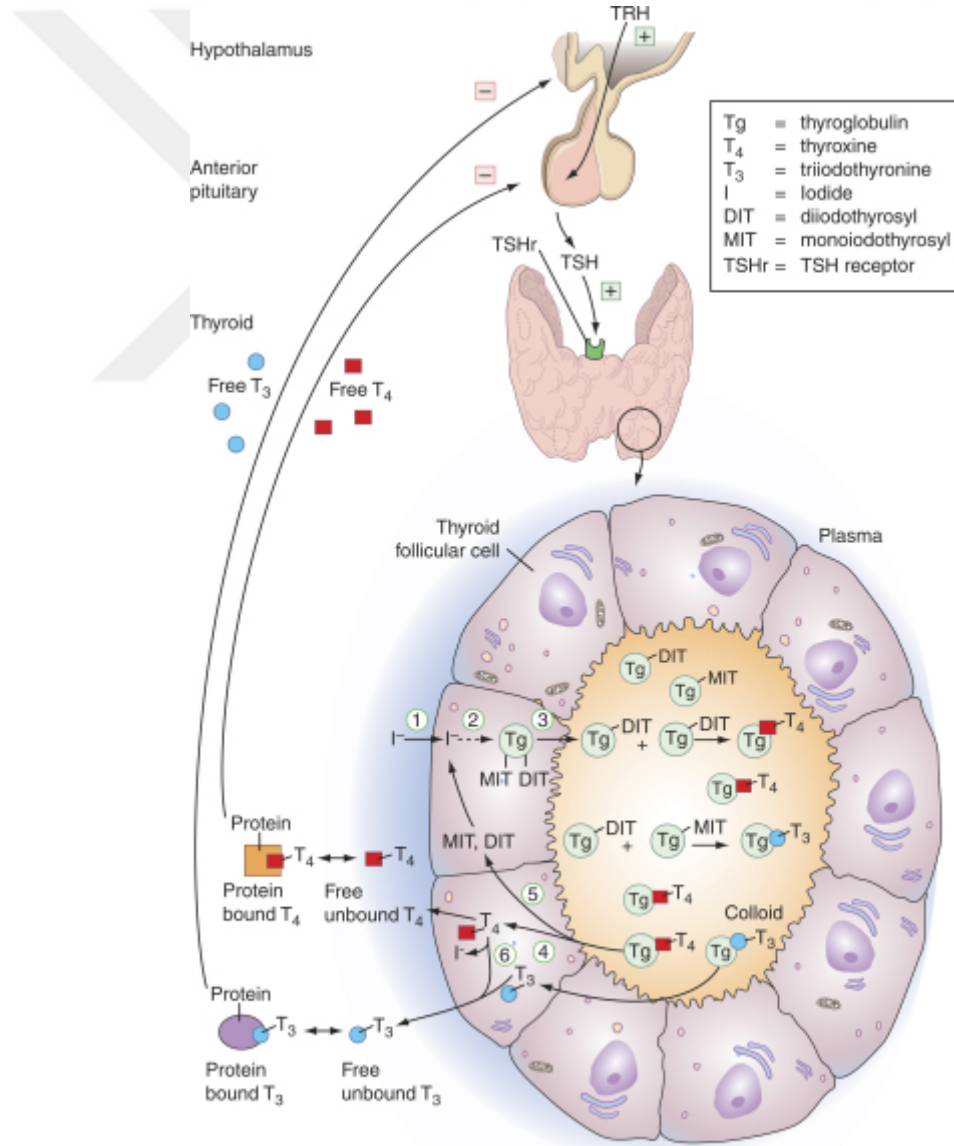


Şekil 1. Tiroid Hormonları (T₃ ve T₄) (8).

Bundan sonraki aşamalarda aktif hormonların kana salınımı gerçekleşir. Bunun için tiroglobülin, proteazlar vasıtasıyla hidrolize uğrar ve açığa çıkan serbest T₃ ve T₄ kana verilir (Şekil 2). Tiroid hormonlarının sentezi sırasında oluşan MIT ve DIT’teki iyot, intratiroidal deiodinazlar tarafından ayrılır ve daha sonra tekrar tiroid hormon sentezinde kullanılır (1,9).

Dolaşımdaki T₄’ün tamamı ve T₃’ün %20’si tiroid bezinde üretilir. T₃’ün büyük kısmı ise karaciğer, böbrek gibi dokularda 5’-deiodinaz enzimi aracılığıyla T₄’ün deiodinasyonu sonucu ortaya çıkar. T₃’ün tiroid hormon reseptörlerine olan afinitesi T₄’ten 4–10 kat daha fazladır ve tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesinin büyük kısmı T₃’ün hücrel etkileri sonucu oluşur. Tiroid hormonlarının sentezi ve sekresyonu sırasındaki reaksiyonlar çeşitli ajanlarca inhibe edilebilir. Perklorat ve tiyosiyanat iyodun aktif transportunu inhibe ederler. Tioüre ve merkaptimidazol türevleri olan yaygın kullanılan antitiroid ajanlar iyodun organifikasyonunu ve iyodotirozinlerin aktif tiroid hormonlarını oluşturmak üzere birleşmesini inhibe ederler. İyot, yüksek dozlarda ve akut olarak verildiğinde, organik bağlanma ve coupling reaksiyonlarını geçici olarak bloke eder. Bu olaya Wolff-Chaikoff etkisi denilir. Yüksek dozda iyot tiroid hormon sekresyonunu da bloke edebilir. Lityum da sekresyonu inhibe edebilen bir maddedir. Tiroid bezinin günlük normal tiroid hormon sekresyon miktarı yaklaşık 100 nmol T₄, 5 nmol T₃ ve 5 nmol’den az miktarda da metabolik olarak inaktif olan revers T₃ (r T₃)’ten oluşur. Revers T₃ de, T₃ gibi, T₄’ün deiodinasyonu ile ortaya çıkar. Deiodinasyon reaksiyonlarında rol oynayan enzimler en az üç tanedir. Tip I 5’-deiodinaz en yaygın olanıdır ve büyük ölçüde böbrek ve karaciğerde, daha az oranda da iskelet ve kalp kasları ve diğer dokularda bulunur. Plazmadaki T₃’ün oluşumunu sağlar, propiltiourasil tarafından inhibe edilir, ancak metimazolden etkilenmez. İnhibisyonu sonucunda T₄’ün T₃’e dönüşümü azalır. Çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda ve bazı

ilaçların kullanımında Tip I 5'-deiodinaz enzimi inhibe olabilir: İntrauterin dönem, gıda alımında yetersizlik, karaciğer hastalıkları, ağır sistemik hastalıklar, selenyum eksikliği, yanıklar, travma, ilerlemiş kanser, böbrek yetersizliği, miyokard infarktüsü, ateşli hastalıklar, açlık, propiltiourasil, glukokortikoidler, propranolol, iyotlu kontrast ajanlar ve amiodaron kullanımında bu inhibisyon sonucu T₄'ün T₃'e dönüşümü azalabilir. Tip II 5'- deiodinaz büyük oranda beyin ve hipofizde bulunur. Propiltiourasile dirençli, fakat dolaşımdaki T₄'e çok duyarlıdır. En önemli fonksiyonu santral sinir sisteminde intrasellüler ortamdaki T₃ düzeyini sabit tutmaktır. Serum T₄ düzeyi yükselince Tip II 5'- deiodinaz düzeyi düşer ve bu şekilde beyin hücreleri fazla miktarda T₃'e maruz kalmazlar. Tip III 5'- deiodinaz plasentada ve santral sinir sistemindeki glial hücrelerde bulunur. Fetüsü ve beyin dokusunu tiroid hormon fazlalığından korur (1,10).



Şekil 2. Hipotalamo-Pitüiter-Tiroid Aksis ve tiroid hormon sentezi (9).

T_4 ve T_3 dolaşıma salındıktan sonra üç tane plazma proteinine bağlanarak taşınabilirler: tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), transtiretin (tiroksin bağlayıcı prealbümin) ve albümin. Tiroid hormonlarına afinitesi en fazla olan taşıyıcı protein TBG'dir; ancak bağlama kapasitesi düşüktür. Albüminin ise tiroid hormonlarına afinitesi oldukça düşüktür, buna karşılık bağlama kapasitesi en fazla olanıdır. Proteine bağlı olan tiroid hormonlarının inaktif olduğu kabul edilmektedir. Tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak biyolojik aktivite oluşumunu sağlayan serbest hormon fraksiyonudur. Normal koşullarda T_4 'ün %0,03'ü ve T_3 'ün %0,5'i serbesttir. Tiroksini bağlama kapasitesi en yüksek olan albümindir, en düşük olan TBG'dir. Bununla birlikte fizyolojik koşullarda tiroksin bağlanma afinitesi en yüksek olan TBG'dir dolayısıyla dolaşımdaki T_4 'ün çoğu fizyolojik koşullarda TBG'e bağlıdır (% 67). Daha az oranda tiroksin bağlayıcı prealbümin (TBPA) (% 20) ve albümine (% 13) bağlanmıştır. TBPA'nın yarı ömrü 2 gün, TBG'in yarı ömrü 5 gün ve albümininki 13 gündür. Normalde plazma tiroksininin % 99,97'si bağlıdır, yarı ömrü uzundur (yaklaşık 6-7 gün). Triiyodotironin % 99,5'i proteinlere bağlıdır (% 46'sı TBG'e % 53'ü albümine, % 1'i TBPA'ye bağlanır). Triiyodotironinin, proteinlere daha az oranda bağlanması, yarı ömrünün T_4 'den daha kısa olması ve dokudaki etkisinin daha hızlı olması önemli özelliğidir. rT_3 de TBG'e bağlanır (1,10).

Tiroid hormon transport proteinlerinin yapı ve üretimindeki değişiklikler kalıtsal ya da sonradan edinilmiş nedenlere bağlı olarak oluşabilirler. Bunların sonucunda proteine bağlı olan T_4 ve T_3 miktarları değişirse de, genellikle serbest hormon düzeyleri değişmeden kalır ve hastanın metabolik durumu normaldir. Bununla birlikte, transport proteinlerindeki değişiklikler serum total tiroid hormon konsantrasyonlarını etkileyerek tanı güçlüğüne ve uygun olmayan tedavilerin verilmesine yol açabilir. Gebelik, östrojen, klofibrat, tankilizanlar, eroin kullanımı, infeksiyöz ya da kronik aktif hepatitler TBG düzeyinde artışa yol açarlar; androjen ve yüksek dozda glukokortikoid kullanımı, danazol, L-asparajinaz, nefrotik sendrom, kronik karaciğer hastalıkları ve ağır sistemik hastalıklarda TBG düzeyinde azalma olabilir. Ayrıca nadiren kalıtsal olarak da TBG düzeyi yüksek ya da düşük olabilir. Bunların sonucunda serum total hormon düzeylerinde artma ya da azalma görülebilir, ancak serbest hormon düzeyleri genellikle normaldir (1,10).

Tiroid Hormon Sekresyonunun Düzenlenmesi

Tiroid fonksiyonu primer olarak hipofizden salgılanan TSH tarafından düzenlenir. TSH sekresyonu hipotalamustan salgılanan TRH tarafından artırılır. TSH, tiroid bezinden serbest T₃ ve T₄ sekresyonunu artırır. Dolaşımdaki serbest T₃ ve serbest T₄ ile TSH sekresyonu arasında negatif feedback ilişkisi vardır. TSH sekresyonu stresle de inhibe olur (TRH'nın inhibisyon yoluyla). TSH soğukta artar ve sıcakta azalır. Dopamin, somatostatin, glukokortikoidler TSH sekresyonunu inhibe etmektedir (10,11).

Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Eksen

Hayvan deneyleri ve insanlardaki çalışmalarla elde edilen bulgular sonucu tiroid ile hipofiz ve hipotalamus arasında işlevsel olarak yakın bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Diğer bazı endokrin bezlerde olduğu gibi, tiroid, hipofiz ve hipotalamus arasında da "feedback" ilişki söz konusudur. Bu gözlemler sonucunda bu eksenle stimülasyonu yapan TSH ve TRH'nın izolasyonu gerçekleştirilmiş, özellikleri belirlenmiştir. TRH ön hipofize etki ederek TSH'nın sentez ve salınımını stimüle etmekte, TSH ise tiroide etki ederek hücre büyümesi ve tiroid hormon salınımını uyarmaktadır. Tiroid hormonları ise hipofizde TSH sentez ve salınımını inhibe ederler, ayrıca hipotalamusta TRH sentez ve salınımı üzerine de inhibitör etkileri vardır. TSH sekresyonunun "feedback" kontrolünden sorumlu olan primer faktörün tiroid hormonları olduğu, TRH'nın da "set point" belirleyici bir işlev gördüğü düşünülmektedir (1,9).

TRH hipotalamusta supraoptik ve supraventriküler nükleustaki nöronlarca sentezlenen tripeptid yapısında bir hormondur. Hipotalamustaki median eminansta depolanır ve buradan hipofizer portal venöz sisteme girerek pitüiter sapı geçer ve ön hipofize ulaşarak etkisini gösterir. Ön hipofizde ise TRH, tirotrop hücreler prolaktin salgılayan hücrelerin üzerindeki spesifik membran reseptörlerine bağlanarak TSH ve prolaktinin sentez ve salınımını uyarır. Tiroid hormonları pitüiter TRH reseptörleri sayısında yavaş bir azalma yaparak TRH yanıtını küçültürler, östrojen ise TRH reseptörleri sayısını artırarak TRH'a karşı olan pitüiter duyarlılığı artırır (1).

TRH stimülasyonu ile oluşan TSH sekresyonu pulsatildir. Sirkadiyen ritim vardır, gece 24.00–04.00 arasında TSH en yüksek düzeydedir. Bu ritim uyku, yemek yeme ya da diğer hipofiz hormonlarının sekresyonundan bağımsızdır. TSH glukoprotein yapıda bir hormondur, ön hipofizdeki tirotrop hücrelerden salgılanır. α ve β şeklinde adlandırılan iki subüniteden oluşmaktadır. α subünite glukoprotein yapıdaki tüm hormonlarda [TSH, FSH (Folikül

stimüle edici hormon), LH (Luteinizan hormon), hCG (human chorionic gonadotropin)] ortaktır. β subünite ise her glukoprotein hormonda farklıdır ve hormonun spesifik özelliklerini belirler. TSH, tiroid hücre büyümesini ve tiroid hormon sentez ve sekresyonunu kontrol eden primer faktördür. Tiroid hücresinde tiroglobülin resorbsiyonunu hızlandırır, hücre boyutlarında ve tiroid vaskülaritesinde artışa neden olur, iyot metabolizmasını hızlandırır (1).

Tiroid Hormonlarının Etkileri

Tiroid hormonları hücre zarından geçer ve çekirdekdeki reseptörlere T_3 kuvvetli, T_4 daha zayıf olarak bağlanır. Daha sonra tiroid hormon-reseptör kompleksi DNA (Deoksiribonükleik asit)'ya bağlanır ve spesifik genlerin ekspresyonunu artırır. Sonuçta oluşan mRNA (messenger-haberci ribonükleik asit) çeşitli enzimlerin ortaya çıkmasına neden olur. T_3 , T_4 'e göre plazma proteinlerine daha az bağlandığı ve reseptörlere afinitesi daha çok olduğu için etkisi daha çoktur (10).

Tiroid hormonları metabolik olarak aktif dokuların hemen hemen hepsinde oksijen tüketimini artırır. İstisna olan dokular, erişkin beyni, testisler, uterus, lenf nodülleri, dalak ve adenohipofizdir. T_4 muhtemelen TSH sekresyonunu inhibe etmesinden ötürü, adenohipofizin oksijen tüketimini azaltır (10).

Kalorijenik etkiler: Tiroid hormonları oksijen tüketimi ve ısı üretimini arttırmalar. Bu etkinin Na-K ATPaz (Sodyum-Potasyum adenzin trifosfataz) enziminin stimülasyonu ile bağlantılı olduğu sanılmaktadır. Beyin, dalak, testis, uterus, lenf nodülleri ve adenohipofiz dışındaki tüm dokularda kalorijenik etki görülür. Tiroid hormonları süperoksit dismutaz enzim düzeyini düşürerek serbest radikal üretiminde artışa neden olurlar (1,10).

Karbonhidrat metabolizmasına etkisi: Tiroid hormonu karbonhidrat metabolizmasının her aşamasını stimüle eder. Gastrointestinal kanaldan glikoz absorpsiyonunu artırır. Glikoliz, hepatik glukoneogenez ve glikojenolizi artırır. Glikozun hücreler tarafından kullanımını artırır. İnsülin düzeyinin artışına yol açar. Hipertiroidizmde karbonhidrat alımından sonra kan glikoz düzeyi önce artar daha sonra insülin etkisiyle azalır (1,10,11).

Lipit metabolizmasına etkisi: Tiroid hormonları lipolizi arttırarak yağ dokusunu mobilize eder ve kanda serbest yağ asitlerinin artışına neden olur. Aynı zamanda serbest yağ asitlerinin hücreler tarafından kullanılmasını sağlar. Karaciğerde LDL (Düşük yoğunluklu lipoprotein) reseptör sayısını arttırarak kan kolesterol seviyesinin azalmasına neden olur. Kolesterol dışında kan fosfolipid ve trigliserid seviyesini azaltır (1,10,11).

Protein metabolizmasına etkisi: Tiroid hormonları protein sentezini ve özgül enzimlerin sentezini artırır; bunlar da diğer metabolik olayları hızlandırırlar. Tiroid hormonlarının protein metabolizmasına etkisi, hormon verilen bireyin metabolik durumuna ve hormon dozuna göre değişir. mRNA, tRNA (taşıyıcı ribonükleik asit) ve rRNA (ribozomal ribonükleik asit) sentezini artırarak, azot dengesi üzerinde pozitif etki gösterir. Bu etki ile büyüme hormonu uyarılarak sentezi artırılır (12).

Vitamin metabolizmasına etkisi: Tiroid hormonları birçok enzim miktarını ve aktivitesini arttırdığı için bu enzimlerde kofaktör olarak rol alan vitaminlerde eksiklik görülür. Hipertiroidizmde, suda eriyen vitaminlerden tiyamin, riboflavin, B₁₂ ve C vitaminlerine ihtiyaç artar. Hipertiroidili hayvanlarda nikotinamid'ten piridin nükleotidlerin (NAD ve NADP'nin) sentezi aksar. Vitaminlerden bazı koenzimlerin sentezi için tiroid hormonu gereklidir. Örneğin, karotenden vitamin A sentezi ve vitamin A'nın retinen'e dönüştürülmesi için tiroid hormonuna ihtiyaç vardır (10–12).

Bazal metabolizma üzerine etkisi: Tiroid hormonu beyin, retina, dalak, testis, akciğer, uterus, adenohipofiz dışında vücudun büyük kısmında metabolizma hızını artırır (11).

Vücut ağırlığına etkisi: Tiroid hormonu fazlalığı iştah artışı yapmasına karşın vücut ağırlığında azalmaya neden olur (11).

Kardiyovasküler sisteme etkisi: Tiroid hormonlarının artışıyla doku metabolizmasının yükselmesi sonucu oksijen tüketimi artar ve metabolik son ürünlerin artışına yol açar. Bunun sonucunda dokulara giden kan akımı hızlanır ve artan vücut ısısını azaltmak için vazodilatasyon olur. Vazodilatasyonun etkisiyle ekstrasellüler mesafeye sıvı geçişi sonucunda intravasküler ortamdaki kan miktarı azalır (11).

Tiroid hormonlarının etkisiyle kalpteki β reseptör sayısı artarak kalbin kontraktilite hızında ve kuvvetinde artışa yol açar (Pozitif inotrop ve kronotrop etki). Çok aşırı artan tiroid hormonları, protein katabolizmasına bağlı olarak ve kalp hızının artması sonucu diastolik zamanın azalmasının etkisiyle kalp fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Tiroid hormonları sistolik basıncın yükselmesine, diastolik basıncın azalmasına neden olarak nabız basıncının artışına yol açar (1,11).

Solunum sistemine etkisi: Metabolizma artışı sonucu oksijen tüketimi artar, karbondioksit üretimi artar. Bunların sonucunda solunum frekans ve derinliği artar. Tiroid hormonları solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye normal cevabın sürdürülmesini sağlarlar, ağır hipotiroidilerde mekanik ventilasyon gerektirecek derecede hipoventilasyon oluşur (1,11).

Hematopoetik etkiler: Hipertiroidide artmış olan oksijen ihtiyacını karşılamak üzere eritropoez hızlanır, ancak hemodilüsyon ve eritrosit “turnover”ında hızlanma nedeniyle kan volümünde artış olmaz. Tiroid hormonları eritrosit 2–3 difosfogliserat miktarını arttırarak dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırırlar (1).

Gastrointestinal kanala etkisi: İştah artışına, sindirim sekresyonlarının ve motilitenin artışına neden olur. Hipertiroidide diyare, hipotiroidide konstipasyon oluşur (1,11).

Kemik metabolizmasına etkisi: Kemik rezorbsiyonunu ve az miktarda da formasyonunu arttırarak kemik “turnover”ını arttırırlar. Bu etkilerle uzun süreli hipertiroidilerde osteopeni, hafif hiperkalsemi ve hiperkalsiüri olur, idrarda hidroksiprolin ve piridinolin artar (1).

Nöropsikiyatrik sisteme etkisi: İleri derecede sinirlilik, anksiyete, aşırı endişe veya paronaya gibi psikonörotik davranışlar görülür. Tiroid hormonları sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Fetal dönemde tiroid hormon yetersizliği mental retardasyona yol açar. Erişkinlerde hipertiroidi hiperaktiviteye, hipotiroidi hareketlerde yavaşlamaya yol açar. Tiroid hormonları β adrenerjik reseptör sayısını arttırırlar ve katekolaminlerin postreseptör etkilerini şiddetlendirirler. Hipertiroidide katekolaminlere duyarlılık belirgin şekilde artar (1,11).

Kaslar üzerine etkisi: Tiroid hormonları yapısal proteinlerin sentezini arttırırsa da, hipertiroidide protein “turnover”ı artar ve kas dokusunda kayıp olur. Kas kasılması ve gevşemesi hipertiroidide hızlanır, hipotiroidide yavaşlar. Tiroid hormonlarının aşırı artışı kaslarda kuvvetsizliğe neden olur. İnce kas tremorunun oluşmasına yol açar (1,11).

Diğer endokrin bezlere etkisi: Diğer endokrin bezlerin sekresyonunda artışa yol açar (11).

Seksüel fonksiyonlara etkisi: Hipertiroidi; impotans, libido azalması, oligomenore, amenore, polimenore gibi bozukluklara yol açar. Benzer bulgular hipotiroidi de görülebilir (11).

Büyüme gelişme üzerine etkisi: Hipotiroidi durumunda büyüme önemli ölçüde geri kalır. Hipertiroidide aşırı iskelet büyümesi ve boy uzaması olur. Büyüme sırasında epifizler erken yaşta kapandığı için erişkin dönemde boy kısa kalabilir. Tiroid hormonları postnatal dönemin ilk birkaç yılında beynin büyüme ve gelişmesini sağlar. Tiroid hormonlarının büyüme artıran etkisi protein sentezini arttırmasına bağlıdır. Ancak tiroid hormonlarının aşırı miktarı, protein sentezinden daha hızlı protein yıkımına yol açar (11).

Tiroid Bezi Hastalıkları

Tiroid hastalıkları gelişimsel, iltihabi, hiperplastik ve neoplastik olarak gruplanır. Başka bir sınıflandırma şu şekilde yapılabilir: Tiroid hormonunun eksikliği (hipotiroidizm) ile ilgili durumlar, tiroid hormonunun aşırı salınımı (hipertiroidizm) ile ilgili durumlar ve tiroidin kitle lezyonları (13–15).

□ Hipotiroidizm

Hipotiroidizme yeterli düzeyde tiroid hormon yapımını engelleyen herhangi bir yapısal ya da fonksiyonel bozukluk neden olur. Hipertiroidizmde olduğu gibi bu durumda da tiroid bezinin kendi hastalığına bağlı olanlar primer, hipotalamus ya da pitüiter bezleri hastalıklarına bağlı olanlar sekonder olmak üzere ikiye ayrılabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Hipotiroidizm sebepleri (13)

Primer

Cerrahi ya da radyoyodin tedavisi ile tiroidin yok edilmesi

Primer idiopatik hipotiroidizm

Hashimoto tiroiditi*

İyot eksikliği*

Kojenital biyosentetik defekt (dishormonogenetik guatr)*

Sekonder

Pitüiter ya da hipotalamik yetmezlik

* Tiroid büyümesi-genişlemesi ile birlikte olan ("goutrous hipotiroidizm")

Hipotiroidizmin klinik belirtileri kretenizm ve miksödemdir. Kretenizm, infantil ya da erken çocukluk döneminde gelişen hipotiroidizm tablosudur. Geçmişte bu durum diyetteki iyot eksikliğinin endemik olduğu Himalayalar, Çin'in iç kesimleri, Afrika ve diğer dağlık bölgelerde oldukça sık görülmekteydi. Günümüzde, yiyeceklere iyot eklenmesi sonucu görülme sıklığı çok azalmıştır. Kretenizm ender olarak normal düzeyde tiroid hormon sentezini engelleyen enzim eksiklikleri gibi doğuştan metabolizma bozuklukları sonucunda gelişebilir (Sporadik kretenizm). Kretenizmin klinik özellikleri mental retardasyon, kısa yapı, kaba yüz hatları, dışa çıkan dil ve umbilikal herni gibi iskelet ve santral sinir sistemi gelişimsel bozukluklarını içerir. Doğum öncesinde, uterus içinde tiroid eksikliğinin başlama zamanının kretenizmdeki mental retardasyonun şiddetini direk olarak etkilediği görülmektedir. Normalde T₃ ve T₄ dahil olmak üzere maternal hormonlar plasentayı geçerler ve bunların olması fetüsün

beyinsel gelişimi için şarttır. Fetüsün tiroid bezi gelişimi başlamadan önce anne tiroid hormonu eksikliği varsa mental retardasyon şiddetlidir. Bunun aksine, fetüsün tiroid bezi geliştikten sonra, hamileliğin daha ileri dönemlerinde maternal tiroid hormonlarında azalma olması fetüsün normal beyin gelişimini etkilemez (13).

Daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde gelişen hipotirodizm miksödem denilen durumla sonlanır. Miksödem ya da diğer adıyla Gull hastalığının tiroid fonksiyon bozukluğu ile olan ilişkisine ilk defa 1873 yılında Sir William Gull yetişkinlerde kretenoid durumun gelişmesini açıklayan makalesinde dikkati çekmiştir. Miksödemin belirtileri erken dönemde depresyonu taklit eden genel bir halsizlik ve mental olarak ilgisizlik halidir. Miksödemli hastalar huzursuzdur, soğuğa toleransları yoktur ve genellikle şişmandırlar. Deride, deri altı dokularda ve birçok iç organda mukopolisakkaritten zengin ödem sıvısı birikir. Bu durum yüz hatlarının genişlemesi ve kabalaşmasına, dilin büyümesine ve sesin kalınlaşmasına yol açar. Barsak hareketlerinin azalması kabızlığa eden olur. Perikardiyal efüzyon sıktır. İleri evrelerde kalp genişler ve kalp yetmezliği gelişebilir (13).

Semptomların spesifik olmayışından ötürü hipotiroidizm kuşkusu olan hastalarda laboratuvar değerlendirme önemli rol oynar. Serum TSH düzeyinin ölçülmesi bu bozukluk için en hassas tarama testidir. Primer hipotiroidizmde tiroid hormonları azaldıkları için hipotalamustan salgılanan TRH ve hipofizden salgılanan TSH üzerindeki feedback etkileri kaybolmuştur ve bu da serum TSH düzeyinin artmasına neden olmuştur. Primer hipotalamik ya da pitüiter hastalığı olanlarda ise TSH düzeyi artmamıştır. Hipotiroidizmin nedeni ne olursa olsun serum T₄ düzeyi azalmıştır (13).

❑ Hipertiroidizm

Tirotoksikozis, dolaşımda bulunan serbest T₃ ve T₄ düzeylerinin artışına bağlı hipermetabolik durumdur. Tirotoksikozis sebepleri Tablo 2'de gösterilmiştir. En sık tiroid bezinin aşırı fonksiyon görmesine bağlı olarak geliştiği için bu duruma sıklıkla hipertiroidizm denilir. Fakat bazı tiroidit tiplerinde olduğu gibi dolaşımdaki hormon fazlalığı daha önce yapılmış olan hormonunun dolaşıma aşırı salınımına bağlı olabilir ve bezin aşırı fonksiyon görmesi ile ilişkili olmayabilir.

Tablo 2. Tirotoksikozis sebepleri (13)

Hipertiroidizm ile birlikte olanlar

Primer

Graves hastalığı

Hiperfonksiyonel (“toksik”) multinodüler guatr

Hiperfonksiyonel (“toksik”) adenom

Sekonder

TSH salgılayan pitüiter adenom (ender)*

Hipertiroidizm ile birlikte olmayanlar

Subakut granümatöz tiroidit (ağrılı)

Subakut lenfositik tiroidit (ağrısız)

Struma ovarii (ektopik tiroid içeren over teratomu)

Yalancı tirotoksikozis (dışarıdan tiroksin alınımı)

* TSH yüksekliği ile birlikte; diğer tüm tirotoksikozis sebepleri TSH düşüklüğü ile birlikte.

Katı anlamda hipertiroidizm, tirotoksikozisin en sık olanı da olsa nedenlerinden yalnızca biridir. Bu gerçeği göz ardı etmeden bundan sonra genel uygulamada olduğu gibi hipertiroidizm ve tirotoksikozis birbirinin yerine geçen terimler olarak kullanılacaktır (13).

Tirotoksikozisin klinik belirtileri, aşırı tiroid hormonunun yarattığı hipermetabolik durumla ilgili değişiklikler ve sempatetik sinir sisteminin aşırı aktivasyonu ile ilgili değişiklikleri içerir.

- Yapısal semptomlar: Tirotoksik hastaların derileri yumuşak, ılık ve pembe olma eğilimindedir; ısıya tahammülsüzlük ve aşırı terleme sık görülür. Artan sempatetik aktivite ve hipermetabolizm iştahın artmasına rağmen kilo kaybına neden olurlar.
- Gastrointestinal: Barsakların uyarılması hipermotilite, malabsorbsiyon ve ishale yol açar.
- Kardiyak: Çarpıntı ve taşikardi siktir. Yaşlı hastalarda daha önce var olan kalp hastalığının kötüleşmesi sonucu konjestif kalp yetmezliği gelişebilir.
- Nöromuskuler: Hastalar sıklıkla sinirlilik, titreme ve aşırı uyarılmadan yakınır. Hastaların %50 kadarında proksimal kas zayıflığı (tiroid myopati) gelişir.
- Oküler belirtiler: Levator palpebra superior kasının aşırı uyarılması hastalarda geniş, dik bakışa ve göz kapaklarının aralık kalmasına yol açar.
- Tiroid fırtınası: Şiddetli hipertiroidizmin ani başladığı durumu tanımlar. Bu durum en sık alta yatan Graves hastalığı olanlarda görülür ve büyük olasılıkla stres sırasında olduğu gibi katekolamin düzeylerinin akut yükselmesine bağlıdır.
- Apatetik hipertiroidizm: Yaşlı hastalarda, ileri yaş ve hastada var olan diğer hastalıkların fazla tiroid hormonunun genç hastalarda yarattığı tipik belirtileri gölgelediği tirotoksikozis tablosunu tanımlar. Bu hastalarda tirotoksikozis tanısı genellikle izah edilemeyen kilo

kaybı ya da kötüleşen kardiyovasküler hastalığın araştırılması sırasında yapılan laboratuvar tetkikler ile konulur (13).

Hipertiroidizmin tanısı klinik özelliklerine ve laboratuvar verilere dayanılarak konulur. Hassas TSH ölçüm metodları kullanılarak serum TSH konsantrasyonunun ölçülmesi hipertiroidizm için en yararlı tarama testidir. Bunun nedeni hastalığın klinik olarak belirti vermediği en erken dönemlerinde bile serum TSH düzeyinin azalmış olmasıdır. Ender görülen, hipofiz ya da hipotalamusla ilişkili (sekonder) hipertiroidizm olgularında TSH düzeyleri normal ya da yükselmiştir. Serbest T₄ değeri tahmin edilebileceği gibi artmıştır ve düşük TSH değeri serbest T₄ ölçümü ile desteklenir. Bazı hastalarda, hipertiroidizme dolaşımda yüksek düzeyde T₃ bulunuşu yol açabilir (toksikozis). Bu tür olgularda serbest T₄ düzeyleri azalmış olabilir ve serum T₃ değerinin direk ölçümü yararlı olabilir. TSH ve serbest tiroid hormon düzeylerinin ölçülmesi ile tirotoksikozis tanısından emin olunduktan sonra tiroid bezi tarafından radyoaktif iyot tutulumunun ölçülmesi etiyolojinin belirlenmesinde değerli bir testtir. Örneğin tüm bezde diffüz olarak artmış radyoaktif iyot tutulumu olabilir (Graves hastalığı), tek bir nodülde artmış tutulum olabilir (toksik adenom) ya da azalmış tutulum olabilir (tiroidit) (13).

□ Graves Hastalığı

Robert Graves kadınlarda şiddetli ve uzun süren çarpıntılarının genişlemiş tiroid bezi ile birlikteliğini gözlemlemiş ve bu gözlemini 1835 yılında rapor etmiştir. Graves hastalığı endojen hipertiroidizmin en sık görülen nedenidir. Üç belirti ile karakterizedir:

- Hastaların hepsinde tiroid bezinin diffüz genişlemesi ve aşırı fonksiyonun neden olduğu tirotoksikozis vardır.
- Hastaların %40 kadarında ekzoftalmiyle sonuçlanan infiltratif oftalmopati vardır.
- Hastaların az bir kısmında lokalize, bazen pretibial miksödem olarak da adlandırılan infiltratif dermopati görülür.

Graves hastalığı en fazla 20–40 yaşları arasında olmak üzere genç yetişkinlerde görülür. Kadınlar erkeklerden yedi kat daha fazla bu hastalığa tutulurlar. Hastaların aile fertleri arasında Graves hastalığı insidansı artmıştır ve tek yumurta ikizlerinin her ikisinde birden hastalık görünme oranı %50'dir. Bu hastalık human lökosit antijen (HLA)-DR3 kalıtımı ile kuvvetli birliktelik gösterir (13).

Patogenezis: Graves hastalığı serumda çeşitli otoantikörlerin bulunduğu otoimmün bir hastalıktır. Bu otoantikörler TSH reseptörlerine, tiroid peroksizomlarına ve tiroglobüline karşı oluşan antikörleri içerirler. Bunlar arasında TSH reseptörü kendisine karşı otoantikör gelişen

en kritik otoantijendir. Oluşan otoantikörün etkisi kendisine karşı geliştiği TSH reseptör epitopuna göre değişir. Örneğin, tiroid stimulating immunoglobulin (TSI) adlı böyle bir antikör TSH reseptörüne bağlanarak adenilat siklaz/c-AMP (siklik adenozin monofosfat) yolunu uyarır ve bu da tiroid hormon salınımında artışla sonuçlanır. Yine TSH reseptörüne karşı yönlendirilmiş bir diğer antikörler sınıfı olan tiroid growth-stimulating immunoglobulinler (TGI) tiroid folliküler epitelinin çoğalmasından sorumlu tutulmaktadır. Yine bir diğer, TSH-binding (bağlayan) inhibitör immunoglobulinler (TBII) olarak adlandırılan antikörler TSH'ın tiroid epiteliyal hücrelerindeki reseptörlerine normal olarak bağlanmasını engellerler. Böyle yaparak TBII'nin bazı formları TSH'ın etkisini taklit ederek tiroid epiteliyal hücrelerinin aktivitesinin uyarılmasına yol açarken diğer formları tiroid hücre fonksiyonunu gerçekten inhibe ederler. Aynı hastanın serumunda uyarıcı ve baskılayıcı antikörlerin birlikte bulunması çok da ender rastlanan bir durum değildir. Bu durum, bazı Graves hastalarında gelişen hipotiroidizm epizodlarını açıklayabilir (13).

Graves hastalığının oluşumunda antikörlerin rolü belirlenmiş olmakla birlikte B hücrelerini otoantikör yapmaya iten sebepler açık değildir. B hücreleri tarafından antikör salınımını tiroide çok sayıda bulunan CD4+ helper T hücrelerin tetiklediği konusunda şüphe yoktur. Tiroide bulunan hepler T hücreler aynı zamanda tirotropin reseptörüne karşı duyarlı (sensitize) olmuşlardır ve interferon- γ ve tümör nekrozis faktör gibi soluble faktörleri salgırlar. Bunlar da tiroid epiteliyal hücreleri üzerindeki T hücreleri uyaran molekülleri ve HLA klas II moleküllerin ifadesini sağlarlar ve böylece tiroide ait antijenlerin diğer T hücrelere sunumuna izin verirler. Bu durum tiroid içindeki TSH-reseptör spesifik hücrelerin aktivasyonunun devamlılığını sağlar. Tiroid otoimmünitesinde hepler T hücre önemi ile uyumlu olarak Graves hastalığında bazı HLA-DR allelleri ve sitotoksik T lenfosit antijeni 4 (CTLA-4) polimorfizmi görülür. CTLA-4 aktivasyonu normal olarak T hücre yanıtını ortadan kaldırır ve bazı allellerin otoantijenlere karşı kontrolsüz T hücre aktivasyonuna izin vermesi de olasıdır (13).

TSH reseptörlerine karşı olan otoantikörlerin Graves hastalığının karakteristik özelliği olan infiltratif oftalmopatinin gelişiminde rol oynaması da olasıdır. Orbitadaki fibroblastlar gibi bazı tiroid dışı dokuların yüzeylerinde aberan olarak TSH reseptörü bulunduğu öne sürülmüştür. Dolaşımda bulunan anti-TSH reseptör antikörleri ve lokal ortamdaki diğer sitokinlere yanıt olarak bu fibroblastlar matur adipositlere ayrımlaşrlar ve aynı zamanda interstisyuma hidrofilik glikozaminoglikanları salgırlarlar. Bunların her ikisi de Graves oftalmopatisinde görülen orbitanın dışa doğru çıkıntı yapmasına (ekzoftalmus) katkıda bulunur. Graves dermopatisinin gelişimi de benzer mekanizmayla açıklanmaya çalışılmıştır.

Bu durumda da TSH reseptörü taşıyan pretibiyal fibroblastların uyarıcı otoantikolar ve sitokinlere yanıt olarak glikozaminoglikanları salgıladıkları öne sürülmüştür (13).

Tiroidin otoimmün hastalıkları bir spektrum oluştururlar. Spektrumun bir ucunda tiroidin aşırı fonksiyonu ile karakterize Graves hastalığı, diğer ucunda ise hipotiroidizm ile kendini belli eden Hashimoto hastalığı yer alırlar. Tiroid antijenlerine karşı antikolar her iki durumda da sıktır. Fakat bunların spesifik epitoplari farklıdır ve bu nedenle fonksiyonel sonuçları da farklıdır. Çeşitli tiroid otoimmün hastalıklarının histolojik bulgularının (karakteristik olarak tiroid içinde germinal merkez oluşturan lenfoid hücre infiltrasyonu oluşu) çakışması da şaşırıcı değildir. Her iki hastalıkta da sistemik lupus eritematozus, pernisiyöz anemi, tip I diabet ve Addison hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıkların birlikte görülme sıklığı artmıştır (13).

❑ Diffüz Nontoksik Guatr ve Multinodüler Guatr

Guatr, ya da tiroid bezinin basit genişlemesi tiroidin en sık görülen hastalığıdır. Bu bozukluk dünyanın belli bölgelerinde endemiktir ve sporadik olarak da görülebilir. Sporadik ya da endemik olsun, guatr bulunuşu genellikle diyetdeki iyot eksikliği sonucu tiroid hormonunun yetersiz sentezlendiğini gösterir. Tiroid hormonu sentezindeki bozulma serum TSH düzeyinde yükselmeye yol açar. Bu da folliküler hücrelerde hipertrofi ve hiperplaziye ve sonuçta tiroid bezinin genişlemesine yol açar (13).

Endemik guatr toprak, su ve yiyeceklerde iyot düzeyinin düşük olduğu bölgelerde görülür. Endemik terimi, bir bölge nüfusunun %10'undan fazlasında guatr bulunduğunda kullanılır. Bu gibi durumlar Ant dağları ve Himalayalar gibi dünyanın dağlık bölgelerinde yaygındır. Diyetle iyot kullanımının artışı ile birlikte endemik guatr sıklığı ve hastalığın şiddeti önemli ölçüde azalmıştır. Sporadik guatr endemik guatrdan daha seyrek görülür. Bu durum kadınlarda erkeklerden daha sıktır ve tiroksin hormonuna fizyolojik ihtiyacın arttığı puberte ve genç yetişkin dönemlerinde görülme sıklığı artar. Sporadik guatra birçok durum yol açabilir. Bunlar *Brassica* ve *Cucifera* grubuna ait lahana, karnabahar, Brussel sproutu ve şalgam gibi sebzeler ve aşırı kalsiyum gibi tiroid hormon sentezini etkileyen maddeler olabilir. Guatr, tiroid hormon sentezini etkileyen enzimlerin kalıtsal eksikliği sonucunda da gelişebilir. Fakat olguların çoğunda sporadik guatrın sebebi belli değildir (13).

Klinik özellikler: Guatrın en belirgin klinik bulguları bezin yarattığı kitle etkisine bağlı olanlardır. Boyunda bulunan büyük kitlenin yarattığı kozmetik etki yanı sıra guatr boyunda ve üst toraksta bulunan büyük damarlara ve hava yollarına bası yapabilir. Hava yolu tıkanması ve disfaji olabilir. Hastaların pekte azımsanmayacak bir kısmında guatr içerisinde

hipertiroidizm ile sonuçlanan aşırı fonksiyon gören nodül gelişebilir. Plummer sendromu olarak bilinen bu duruma Graves hastalığındaki gibi infiltratif oftalmopati ve dermopati eşlik etmez. Guatrlı hastalarda daha az sıklıkla hipotiroidizm olabilir. Guatr, tiroidte oluşan neoplastik hastalıkları maskeleyesi ya da taklit etmesi nedeniyle de klinik önem taşır (13).

□ Tiroidit

Tiroid bezinin inflamasyonu (tiroidit) çeşitli farklı tablolarda ortaya çıkar. Tiroidit başlığı altında toplanan antitelerin çoğunluğu iki kriterin birlikte kullanılması ile birbirlerinden ayırt edilebilirler: 1- hastalığın başlama hızı ve süresi (akut, subakut ya da kronik) ve 2- baskın olan inflamatuvar yanıt (polimorfonükleer lökositler, lenfositler ya da granüloematöz). Mikroorganizmaların neden olduğu ve polimorfonükleer inflamasyonun görüldüğü akut supuratif tiroidit sık görülmez.

1. Akut tiroidit: Polimorfonükleer inflamasyonun görüldüğü akut supuratif tiroidit nadir görülür. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus* ve *Haemophilus influenza* gibi mikroorganizmalar tarafından oluşturulur. Hastalarda immunosupresyon veya piriform sinüs fistülü gibi bölgesel enfeksiyon odağı nedeniyle oluşan bu tabloda tiroid bezinde ağrı, şişlik ve ateş vardır. Histolojik incelemede tiroid foliküllerinde yıkım ile birlikte nötrofil infiltrasyonu mevcuttur (13–15).

2. Kronik lenfositik (Hashimoto) tiroiditi: Struma lenfomatoza olarak ta bilinir. Hashimoto tiroiditi hipotiroidizmin en sık görülen nedenidir. Bu tiroidin otoimmün inflamatuvar bir hastalığı olup, Graves hastalığında olduğu gibi bu hastalarda da sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklıkları artmıştır (13).

Patogenezis: Esas olarak T hücrelerinin defekti neden olmakla birlikte patogenezinde hem hücrel hem de hümorale yanıt rol oynar.

- Başlangıçta, tiroid spesifik CD4+ T hücrelerinin aktivasyonu CD8+ sitotoksik T hücreler ve otoantikörlerin oluşmasını uyarır. Parenkimal yıkımdan esas olarak sitotoksik T hücreler sorumludurlar.
- Ek olarak, duyarlı hale gelmiş B hücreler TSH etkisini engelleyen inhibitör anti-TSH reseptör antikörlerini salgırlar. Bu da hipotiroidizm gelişimine katkıda bulunur (Graves hastalığında da anti-TSH reseptör antikörleri oluşur, ancak Graves hastalığında oluşan bu antikörler TSH etkisini taklit ederek hipertiroidizme yol açar).
- Diğer antitiroglobülin ve antiroid peroksidaz gibi dolaşıma geçen antikörlerin da doku yıkımıyla açığa çıkan tiroid antijenlerinin immün sisteme sunulması sonucu oluşmaları

olasıdır. Bu antikolar Hashimoto tiroiditi tanısının konulmasında yararlıdırlar, fakat hastalığın patogenezinde aktif rol oynamadıkları sanılmaktadır.

- Hastalığın patogenezinde önemli bir genetik komponent vardır. Hashimoto tiroiditi birinci derece akrabalarda artmış sıklıkta görülür ve hastalanmamış aile fertlerinin dolaşımında sıklıkla tiroid otoantikoları bulunur. Hastalığın yaygınlığı ve HLA DR3 ve DR5 alt tipleri arasında da bir ilişki vardır (13).

Klinik özellikler: Hashimoto hastalığı 45–65 yaşları arasında en sık görülür. Kadınlarda erkeklerden on ya da yirmi kat daha fazla görülür. Genellikle hipotiroidizmin eşlik ettiği tiroid bezinin ağrısız genişlemesi ile ortaya çıkar. Bez genişlemesi genellikle simetrik ve diffüzdür, fakat bazen neoplazi kuşkusu uyandıracak tarzda lokalize olabilir. Hipotiroidizm tedricen gelişir. Fakat bazen hipotiroidizmden önce geçici tirotoksikozis (haşitoksikozis) görülebilir. Bunun nedeni tiroid folliküllerinin yıkımı sonucu var olan tiroid hormonlarının salınımıdır. Bu dönemde serbest T₃ ve T₄ düzeyleri artmış, TSH salınımı baskılanmış ve radyoaktif iyot tutulumu azalmıştır. Hipotiroidizm tablosu yerleştikçe T₄ ve T₃ düzeyleri giderek azalır ve buna TSH'taki kompensatuar artış eşlik eder. Hashimoto hastalığı olanlarda B hücreli non-Hodgkin lenfoma gelişme riski artmıştır (13).

3. Subakut granümatöz (de Quervain) tiroiditi: De Quervain tiroiditi en sık 30-50 yaşları arasında görülür ve diğer tiroidit formlarında olduğu gibi kadınlarda erkeklerden daha fazla olur. Sebebi bilinmemektedir. Hashimoto tiroiditinden çok daha az sıklıkla görülür. Sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonlarını takiben olması viral etkenlerin neden olabileceğini düşündürmektedir. Histopatolojik olarak bulgular odaksal ve hastalığın evresine bağlıdır. Erken aktif iltihabi safhada yer yer harap olmuş folliküllerin yerini mikroapseler alır. Sonrasında lenfosit, histiyosit, plazma hücre grupları ve kolloid parçacıklarını çevreleyen multinükleer dev hücreler görülür. Fibrozis gelişebilir ve çevre dokulara yapışıklık olabilir (13–15).

Klinik özellikler: Bu tip tiroidit genellikle akut başlar, kliniği özellikle yutma sırasında olan boyunda ağrı, ateş, halsizlik ve tiroidin değişen derecelerde genişlemesi ile karakterizedir. Tiroiditin diğer formlarında olduğu gibi tiroid folliküllerinin bütünlüklerinin bozulması ve aşırı tiroid hormonunun dolaşıma salınmasına bağlı olarak geçici hipertiroidizm olabilir. Tiroid fonksiyon testleri diğer tiroidit formlarındaki gibidir. Lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızı artmıştır. Bez yapısının yıkılması ve hastalığın ilerlemesi ile geçici bir hipotiroidi dönemi olabilir. Bu tipik olarak sınırlı bir süre devam eder ve çoğu hasta 6–8 haftada ötiroid duruma döner (13).

4. Subakut lenfositik tiroidit: “Sessiz” ya da “ağrısız” tiroidit olarak ta bilinir. Bir kısım hastada hastalık hamileliği takiben ortaya çıkar (postpartum tiroidit). Hastaların çoğunda dolaşımda antikorlar bulunması bu hastalığın etiolojisinin büyük bir olasılıkla otoimmün olduğunu düşündürmektedir. Hastalık en sık orta yaşlı kadınlarda boyunda ağrısız kitle ya da tiroid hormonu fazlalığının bulguları ile ortaya çıkar. Başlangıçta görülen, muhtemelen tiroid dokusunun zedelenmesine sekonder gelişen tirotoksikozis dönemini takiben hastalar birkaç ay içerisinde ötiroid duruma dönerler. Postpartum tiroidit epizodu geçiren hastalarda daha sonraki hamileliklerinden sonra hastalığın tekrarlama riski artar. Hastaların az bir kısmında, hastalık sonunda hipotiroidizme ilerler. Histolojik olarak tiroid parenkiması içerisinde lenfositik infiltrat ve hiperplastik germinal merkezler bulunur. Hashimoto tiroiditinin aksine folliküler atrofi ve oksifil metaplazi sık görülen bulgular değildir (13).

5. Diğer tiroidit formları: Yaygın olmayan iki tip olarak sınıflandırılabilirler:

- *Riedel tiroiditi* etiolojisi bilinmeyen ender bir durumdur ve tiroid bezinin ve boyunda yer alan bez çevresi dokuların yaygın fibrozisi ile karakterizedir. Sert ve fikse olmuş tiroid kitlesinin bulunuşu klinik olarak tiroid neoplazisini taklit eder. Bu durum, retroperiton gibi vücudun diğer kısımlarının da idiopatik fibrozisi ile birlikte görülebilir. Hastaların çoğunda dolaşımda antitiroid antikorların bulunuşu otoimmün bir etiyojijiyi düşündürmektedir.
- *Tiroid bezinin aşırı palpasyonunun* neden olduğu *palpasyon tiroiditinde* follikül yapılarında yıkım ve buna eşlik eden, arada dev hücrelerin de bulunduğu kronik inflamatuvar yanıt görülür. Granümatöz tipte bir tiroidit oluşur. Cerrahi olarak çıkarılan tiroidlerin % 85-95’in de görülen, küçük travmalara tiroid bezinin cevabıdır. Tüberküloz, sarkoidoz, mikozis, postoperatif nekrotize granülomlar diğer granümatöz tiroidit nedenleridir (13–15).

□ **Tiroid Bezinin Neoplazileri**

Tiroid bezinde iyi sınırlı benign adenomlardan hızlı seyreden anaplastik karsinomlara kadar değişen çeşitli neoplaziler gelişebilir. Soliter tiroid nodüllerinin büyük çoğunluğu benign lezyonlar iken, %1’den azını kanserler oluşturur.

Adenomlar

Tiroid adenomları follikül epitelyumundan köken alan benign neoplazilerdir. Diğer tüm tiroid neoplazilerinde olduğu gibi adenomlar genellikle soliterdir. Adenomları klinik ve

morfolojik olarak bir yandan follikül hiperplazi odağından, diğer yandan ise daha ender olan folliküler karsinomdan ayırt etmek zor olabilir.

Klinik özellikler: Tiroid adenomlarının çoğunluğu genellikle rutin fiziksel bakı sırasında fark edilen ağrısız kitleler olarak ortaya çıkarlar. Daha büyük kitleler yutma güçlüğü gibi lokal semptomlar verebilirler. Toksik adenomlu hastalarda tirotoksikozis tablosu olabilir. Adenomların çoğu radyoaktif iyotu normal parenkimaya göre daha az tutarlar. Bu nedenle radyonüklid tomografisinde adenomlar çevre parenkimaya oranla “soğuk” nodüller olarak görünürler. Fakat toksik adenomlar tomografide “ılık” ya da “sıcak” nodüller olarak görünürler. Soğuk nodüllerin %10 kadarı malignittir. Bunun aksine “sıcak” nodüllerde malignite hiç görülmez. Adenom kuşkusu olan olgularda cerrahi öncesi kullanılan diğer ek tetkikler ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi tiroid nodüllerinin başlangıç değerlendirmesinde mükemmel bir tarama testi olmakla birlikte folliküler adenomun karsinomdan kesin olarak ayırt edilmesi ancak rezeksiyon materyalinin dikkatli histolojik incelenmesinden sonra mümkündür (13).

Karsinomlar

Tiroid karsinomları oldukça enderdir ve kansere bağlı ölümlerin %1'inden azından sorumludur. Olguların büyük kısmı yetişkinlerde görülür. Ancak bazı tipleri, özellikle papiller karsinomlar çocuklarda da görülebilir. Genç ve orta yaşlı yetişkinlerde olan tiroid karsinomları daha çok kadınlarda görülmektedir. Bu durum neoplastik tiroid epitelyumunda östrojen reseptörü bulunuşu ile ilişkili olabilir. Tiroid karsinomlarının ana tipleri ve bunların görülme sıklıkları şöyledir:

- Papiller karsinom (olguların %75-%85'i)
- Folliküler karsinom (olguların %10-%20'si)
- Medüller karsinom (olguların %5'i)
- Anaplastik karsinom (olguların %5'inden azı)

Medüller karsinom dışındaki tiroid karsinomları folliküler epitelyumdan kaynaklanırlar. Medüller karsinom ise parafolliküler C hücreden kaynaklanır.

Tiroid kanserlerinin patogenezinde genetik ve çevresel (iyonize radyasyona maruz kalma, daha önce var olan tiroid hastalıkları) çeşitli faktörlerin rol oynadıkları düşünülmektedir (13).

1. Papiller karsinom: Tiroid karsinomlarının en sık görülen tipidir. Hemen her yaşta görülür ve daha önce iyonize radyasyona maruz kalan kişilerde gelişen tiroid karsinomlarının büyük çoğunluğunu oluşturur.

Klinik özellikler: Papiller karsinomu hormon yapmaz. Bu nedenle en sık tiroid içinde ya da servikal lenf nodu metastazı olarak boyunda ağrısız kitle şeklinde kendini belli eder. Servikal lenf nodunda izole bir metastaz bulunuşunun ilginç bir şekilde genel olarak iyi olan prognoz üzerine önemli bir etkisinin olmadığı görülmektedir. Hastaların az bir kısmında tanı anında en sık akciğerlerde olmak üzere hematojen metastaz vardır. Papiller karsinomların çoğu yavaş ilerleyen lezyonlar olup hastaların 10 yıllık sağ kalım oranı %85 kadardır. Genel olarak yaşlı hastalarda ve tiroid dışı dokulara invazyonu olan ya da uzak metastazı olan hastalarda prognoz daha kötüdür (13).

2. Folliküler karsinom: Tüm tiroid karsinomları arasında ikinci sıklıkla görülen tiptir. Bunlar genellikle papiller karsinomlardan daha ileri yaşlarda ve en sık orta yaşlı yetişkinlerde görülürler. Folliküler karsinom insidansı diyetle iyot eksikliği olan bölgelerde artmıştır. Bu durum, bazı olgularda nodüler guatrın neoplazi gelişimine yatkınlık sağlayabileceğini düşündürmektedir. Folliküler karsinomun daha önce var olan adenomda geliştiğini gösteren inandırıcı bir veri yoktur.

Klinik özellikler: Folliküler karsinomlar en sık soliter, “soğuk” nodül olarak ortaya çıkarlar. Ender olarak hiperfonksiyonel olabilirler. Bu neoplaziler kan yoluyla akciğerlere, kemik ve karaciğere metastaz yapma eğilimindedirler. Papiller karsinomun aksine bölgesel lenf nodlarına metastaz sık değildir (13).

3. Medüller karsinom: Tiroidin parafolliküler hücrelerinden (C hücreler) köken alan nöroendokrin neoplazilerdir. Medüller karsinomlar, normal C hücreler gibi tümörün tanısında ve operasyon sonrasında hastanın takibinde önemli rol oynayan kalsitonin salgırlar. Bazı olgularda tümör hücreleri karsinoembriyojenik antijen, somatostatin ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) gibi diğer polipeptid hormonları da salgırlar. Medüller karsinom olgularının %80’i sporadiktir. Geri kalan %20’si multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromları 2A ya da 2B durumlarında ortaya çıkarlar, ya da MEN ile ilişkili olmayan ailesel karsinomlardır.

Klinik özellikler: Sporadik medüller karsinom olguları bazen disfaji ya da ses kalınlaşması gibi bası etkileri yapan boyunda kitle olarak ortaya çıkarlar. Bazı durumlarda ilk belirtilere peptid hormonların salgılanması neden olabilir (VIP salınımının neden olduğu ishal gibi). Kalsitonin düzeyinin yükselmesine rağmen hipokalsemi bu olguların bir özelliği değildir. Ailesel olgularda akrabaların RET protoonkogen mutasyonları ya da kalsitonin düzeyleri yönünden taranması erken tanıyı sağlayabilir. MEN 2 sendromlu kişilerin tüm RET mutasyonu olan akrabalarına, medüller karsinom gelişimini engellemek için profilaktik tiroidektomi yapılması önerilmektedir (13).

4. Anaplastik karsinom: İnsanlarda görülen en agresif neoplazilerden biridir. Bu tümör çoğunlukla yaşlılarda ve özellikle endemik guatr bölgelerinde görülür.

Klinik özellikler: Anaplastik karsinomlar tedaviye rağmen hızla büyürler. Uzak metastaz sıklığıdır. Ancak olguların çoğu hızla büyüyen kitlenin boyundaki hayati yapıları tehdit etmesi sonucunda bir yıldan kısa bir süre içinde hayatını kaybederler (13).

KREATİNİN

Biyokimya ve Fizyoloji

Kreatin böbrekler, karaciğer ve pankreasta enzim aracılıklı iki reaksiyon ile sentezlenir. İlk reaksiyonda arjinin ve glisin transamidasyonu ile guanidoasetat oluşur. İkincide metil donörü olarak S-adenozil metiyoninden yararlanılarak guanidoasetatın metilasyonu gerçekleşir. Ardından kreatin kan ile yüksek enerjili bir bileşik olan fosfokreatine fosforilleneceği kaslar ve beyin gibi organlara nakledilir. Fosfokreatin ve kreatinin birbirlerine dönüşümü, kas kasılması ile ilgili metabolik olayların belirli bir özelliğidir. Kastaki serbest kreatinin belli bir oranı (günde ~ %1-2'si) spontan ve geri dönüşümsüz olarak anhidrit formu olan kreatinine dönüşür. Böylece her gün oluşan kreatinin, kas kütlelerine (vücut ağırlığı) bağlı olup günden güne fazla bir değişiklik göstermez. Kanın kreatinin düzeyi oldukça sabittir ancak bireyin etle beslenmesine bağlı olarak diyet, kreatinin değerini %10 oranında etkileyebilir. Serbest kreatinin, kreatin metabolizmasının bir atık ürünü olup tüm vücut sıvılarında, sekresyonlarda bulunur ve serbest olarak glomeruler filtrasyona uğrar. Ufak ancak anlamlı miktarda kreatinin proksimal tübüler sekresyona uğramakta ve plazma kreatinin düzeylerindeki yükselmeler ile artmaktadır. Aynı zamanda kreatinin düzeyleri yükseldikçe kreatinin üretimi azalma gösterir (16).

Klinik Yarar

Kreatinin endojen olduğundan ve vücut sıvılarına sabit bir hızla salındığından, plazma düzeyleri dar sınırlar içinde korunduğundan, renal klirensi glomerül filtrasyon hızının (GFR) bir göstergesi olarak ölçülmektedir. Kreatinin tübüler sekresyona uğradığından kreatinin klirensi, 80–90 mL/dakika'nın üzerindeki klirens değerlerinde inulin GFR değerini 1,1–1,2 gibi bir faktör ile aşar. GFR düştükçe, plazma kreatininini orantısız olarak yükselir ve kreatinin klirensi inulinden iki kat yüksek olan bir değere ulaşır. Kreatininin tübüler sekresyonunu engelleyen Simebidin tedavisi, bu uyumsuzluğu düzelterek modifiye kreatinin klirensi protokolünün temelini teşkil eder (16).

Kreatinin klirensi ölçmek için zamanlı idrar ve kan örneği alınır. İdrarın hacmi (V) mL olarak, kreatinin hem idrar (U) hem de serum (S) örneklerinde mg/dL veya nmol/L olarak ölçülür. Kreatinin klirensi aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$\text{Klirens (mL/dk)} = U \text{ (mg/dL)} \times [V \text{ (mL/dk)} / S \text{ (mg/dL)}]$$

Birbirlerini götürdüklerinden, üriner ve serum konsantrasyonları birimlerinin aynı olmaları gerektiğine dikkat edilmelidir. Hesaplanmış olan klirensin $1.73/A$ değeri ile çarpılarak standardize edilmesi gereklidir. $1.73/A$; ortalama boy ve ağırlıktaki bireyin eksternal yüzey alanının (standart yüzey alanı) (m^2), bireyin boy ve kilosuna göre formül veya ilişkili normogramdan elde edilen vücut yüzey alanına (A) bölüneceğini gösterir. Yaygın uygulama standart yüzey alanını kullanmak olduğundan, klirensin birimi, mL/dakika/ $1.73 m^2$ olarak rapor edilir (16).

Analitik Metodoloji

Vücut sıvılarında kreatinin ölçümü için hem kimyasal hem de enzimatik yöntemler kullanılır.

Kimyasal Yöntemler

Kreatinin ölçümünde kullanılan kimyasal yöntemlerin çoğu primer olarak alkali pikrat ile reaksiyona dayalıdır. İlk defa 1886 yılında Jaffe tarafından tanımlanmış olan bu reaksiyonda kreatinin pikrat iyonu ile alkali ortamda reaksiyona girerek, turuncu kırmızı bir kompleks (pikrat-kreatinin kompleksi) oluşturur (17). Literatürde bu konuda mevcut çok sayıda çalışmaya karşın Jaffe reaksiyonunun mekanizması ve oluşan ürünün yapısı aydınlatılamamıştır (16).

Jaffe reaksiyonu kreatinine özgün değildir, çünkü protein, glukoz, askorbik asit, aseton, asetoasetat, pirüvat, guanidin ve sefalosporinler dahil pek çok bileşiğin Jaffe benzeri bir kromojen oluşturdukları bildirilmektedir. Bu bileşiklerden kaynaklanan girişimin derecesi, seçilmiş reaksiyon koşullarına bağlı olduğundan, Jaffe reaksiyonunun özgüllüğünü artırmak için çeşitli yaklaşımlardan yararlanma yoluna gidilmektedir (17).

Özgüllük yanı sıra, daha hızlı ve otomatize analizler ile ilgili araştırmalar yürütülürken kinetik ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Böyle ölçüm yöntemleri geliştirilirken, daha ilk başlardan itibaren, hız ölçümlerinin tekrar üretilebilirliğinde sıcaklık kontrolünün önem taşıdığı fark edilmiştir. Kinetik yöntemlerde, girişim ile ilgili ilk araştırmalarda iki çeşit kreatinin olmayan kromojen tanımlanmıştır: Reaktif ve örnek karıştırıldıktan sonra ilk 20 saniyede ilave ürün oluşturma hızları çok süratli olanlar, ya da karıştırma işleminden sonra

hızları 80–100 saniyeye kadar artış göstermeyenler. Böylece, kinetik ölçümlerde özgüllük, hız ölçümleri için reaksiyon başladıktan (karıştırma olayı) sonra, 25–60 saniye içinde uygun olan zamanların seçilmesiyle artırılmıştır (16).

Bilirubin, Jaffe reaksiyonu ile ilgili negatif girişim oluşturur. Ancak bu girişimin etkilerini en aza indirmek için reaktif konsantrasyonlarının seçiminden, sürfaktan ile birlikte borat ve fosfat gibi tamponlayıcı iyonlar veya ferrisiyanür eklenmesinden yararlanılmaktadır (16).

Enzimatik Yöntemler

Kreatinin ölçümü için çeşitli metabolik yollardaki enzimler incelenmiştir. Tüm yöntemler fotometrik son noktaya yönelen, çok basamaklı yaklaşımı kapsamaktadır. Uygulanan yöntemler kreatininaz, kreatinaz ve kreatinin deaminaz enzimlerini içermektedir.

Kreatininaz: Kreatininaz (kreatinin amidohidrolaz) kreatininin kreatine dönüşümünü katalizler. Ardından da kreatin, kreatin kinaz, pirüvat kinaz ve laktat dehidrogenazın katıldığı enzim aracılıklı bir seri reaksiyon ile 340 nm’de absorbanstaki azalma izlenerek belirlenir. Bu yaklaşım, düşük duyarlılık ve kesinlik ve reaktiflerin göreceli yüksek fiyatlarında ötürü yaygınlaşmamıştır (16).

Kreatininaz ve kreatinaz: Kreatinin miktar belirtimi ile ilgili diğer bir yaklaşım sarkozin ve ürenin açığa çıkmasına yol açan kreatininaz enziminden yararlanmaktadır. Oluşan ürünlerden sarkozin, sarkozin oksidaz ve peroksidaz uygulanması ile başarılı olan daha ileri enzim aracılıklı basamaklar sayesinde ölçülür. Hidrojen peroksit çeşitli yöntemler ile belirlenir. Hidrojen peroksit basamağında girişimi önlemek için (örneğin bilirubin ile) önlem alınmalıdır. Potasyum ferrisiyanür (kısıtlı başarı) veya bilirubin oksidaz eklenerek, bu problemin üstesinden gelinmeye çalışılmıştır. Askorbik asitten kaynaklanan girişim askorbat oksidazın dahil edilmesiyle giderilmiştir. Kreatin ve üre gibi endojen ara ürünlerin etkisi inkübasyon öncesi basamak ile ve reaksiyonun kreatininaz ile başlatılması ile yok edilmiştir (16).

Kreatinin deaminaz: Enzimatik kreatinin ölçümünde umut verici bir yaklaşım, kreatininin N-metilhidantoin ve amonyağa dönüşümünü katalizleyen kreatinin deaminazın uygulanmasıdır. İlk yöntemler amonyağın glutamat dehidrogenaz veya Berthelot reaksiyonu ile belirlenmesine dayalı idi. Ancak daha güncel bir yaklaşım N-metil amidohidrolaz uygulamasını kapsar (16).

Referans Aralıkları

Sağlıklı erişkinlerde kreatinin klirensi ve plazma kreatinin referans aralıkları yõteme bağımlıdır. Kinetik Jaffe veya enzimatik ölçümlerde referans aralığı erkekler için 0.7–1.3 mg/dL (62–115 µmol/L), kadınlarda 0.6–1.1 mg/dL (53–97 µmol/L)'dir. Akut renal yetmezliği olan olgularda serum kreatininine ait tipik değerler 4–6 mg/dL'ye ulaşır; buna karşın tedavi edilmeyen kronik renal yetmezliklerde 10 mg/dL üzerinde değerler belirlenir. Üriner kreatinin ekskresyonu erkeklerde tipik olarak 14–26 mg/kg/gün (124–230 µmol/kg/gün), kadınlarda 11–20 mg/kg/gün (97–177 µmol/kg/gün)'dür. Kreatinin klirensi referans aralığı erkeklerde 94–144 mL/dakika/1.73 m², kadınlarda 72–110 mL/dakika/1.73 m²'dir (16).

SİSTATİN C

Sistatin C'nin Yapısı

Sistatin C; non-glikozile, düşük molekül ağırlıklı (13 kDA), iki disülfid köprüsü içeren, 120 aminoasitli tek bir polipeptid zincirinden oluşmuş, temel bir proteindir. Önceleri beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda normal olarak bulunan bir mikroprotein ve böbrek yetmezliği hastalarında idrarda bulunan bir protein olarak tanımlanmıştır. γ- trace, post γ-globulin, γ-CSF gibi isimler de verilmiştir (18–21).

Sistatin C'nin Tarihçesi

İlk olarak Clausen tarafından 1961 yılında yayınlanan makalede, insan serobrospinal sıvısında, “**serebrospinal sıvı spesifik**” bir proteinin varlığından bahsedilmiştir (18). Aynı yıl Butler ve Flynn de proteinürili hasta idrarlarında **post-gamma globulin** adını verdikleri bir protein tarif etmişlerdir (19). Hochwalc ve Thorbecke tarafından 1962 yılında kanda, plazmada, plevral sıvıda, asidik sıvıda, idrarda ve merkezi sinir sisteminde bu proteinin varlığı araştırılmış ve gamma elektroforetik mobilitesine bağlı olarak isimlendirilmiştir. Son 20 yılda ise postgamma globulin ve gamma trace isimlendirilmeleri yerine sistatin C kullanılmıştır (22).

Sistatin Süper Ailesinin Sınıflandırılması

Sistatin C, bir sistein proteinaz enzim inhibitörü olup bütün üyelerinin sistein proteinaz inhibitör etkisi gösterdiği sistatin süper ailesinin bir üyesidir. İnsan idrarında izole edilen sistatin C aminoasit dizisi, sistatin C süper ailesinin ilk tanımlanan dizisidir. Sistatin C bundan iki yıl sonra sistein proteinaz inhibitörü olarak tanımlanmıştır. Sistatin ailesi papain tipi

proteazlara karşı aktif proteinlerden oluşmuştur; bunlar üç ana gruba ayrılır (Tablo 3) (20,21,23).

Tablo 3. Sistatin süper ailesi (Sistein proteinaz inhibitörleri)

Tip I	Tip II	Tip III
Sistatin A	Sistatin C	Düşük molekül ağırlıklı kininojen (LMWK)
Sistatin B	Sistatin D	Yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK)
	Sistatın E/M	
	Sistatin F	
	Sistatin G	
	Sistatin S	
	Sistatin SU (Sistatin SN)	
	Sistatin SA	

Tip I sistatinler genel olarak hücre içi, Tip II sistatinler hücre dışı, Tip III sistatinler ise intravasküler yerleşimlidir, Tip III sistatinler kininojenleri içerir (24).

Sistatinler immünolojik yöntemlerle ayrıştırılarak intrasellüler dağılımları ile ilgili bilgiler elde edilmiştir. Buna göre, sistatin A epidermal hücrelerde ve polimormorfonükler lökositlerde; sistatin B skuamöz epitel hücrelerinde ve lenfositlerde; sistatin S tükürük ve gözyaşı gibi sekresyonlarda; kininojenler plazma, sinovyal sıvı ve amniyotik sıvıda bulunmaktadır. Sistatin C yoğun olarak adrenal medulla, pankreas adacıkları, tiroid bezi ve adenohipofizde bulunmaktadır, ayrıca beyin kortikal nöronlarında da saptanmıştır (25,26). Sistatin C, Tip II grubunun üyesidir ve preprotein olarak sentezlenir. Sistatin S, Sistatin SN ve Sistatin SA gelişimsel olarak birbirlerine çok benzerler. Bunlar immunohistokimyasal olarak çapraz reaksiyonlar gösterirler ve 121 aminoasitlik rezidüleri, sistatin C ile yaklaşık % 50 oranında benzerlik gösterir (27).

Sistatin C'nin Genel Özellikleri

Sistatin C, katepsinlerin en güçlü inhibitörüdür, nanomolar düzeylerde bile etki gösterir (28). Matür sistatin C 120 aminoasit rezidüsünden oluşur ve 26 aminoasitlik signal peptid içeren preprotein olarak olarak sentezlenir. Hidrofobik bir lider dizinin varlığı presistatin C'nin normal olarak sentezlendiğini gösterir. Sistatin C geni tüm doku tiplerinde ve

hücrelerde eksprese edilir, bazı vücut sıvılarında göreceli olarak daha fazladır (29,30). Ekstrasellüler sistatin C düzeylerinde önemli farklılıklar vardır. BOS'ta ve semende mikromolar düzeylerde iken, serum, tükürük ve gözyaşında çok daha düşük düzeydedir (29). Bazı vücut kompartmanlarında, örneğin BOS'ta sistatin C, toplam sistein proteaz inhibitörleri konsantrasyonunun %90'ını temsil ederken, plazmadaki sistein proteaz inhibitörlerinin sadece küçük bir yüzdesini oluşturmaktadır. Sistatin C, hedef enzimleri hem intra hem de ekstrasellüler olarak inaktive edebilir. İntrasellüler olaylar sırasında sistatin C dimer formu oluşturur. Dimerizasyon sistatin C'nin biyolojik aktivitesinin kaybolmasına yol açar (31).

Sistatin C geni genel olarak toparlayıcı olmasına ve sistatin C akut faz proteini olmamasına rağmen, sistatin C düzeyleri yaralanma ve immün yanıtla ilişkili olacak tarzda düzenlenir (32,33). Sistatin C'ye atfedilen bir fonksiyon da, Clas II MHC antijen yapımıyla ilgili olan katepsin S benzeri asparajinil endopeptidaz (legumain) enziminin inhibisyonudur (34).

Sistein proteazlar ve sistatin C arasında inhibisyondan farklı olan etkileşimler de mevcuttur. Örneğin katepsin L, sistatin C'yi Gly11-Gly12 bağına etki ederek böler. Bu olaydaki proteinlerin ikisi de hücre dışında olduğu için, bu bölünmenin sistein proteaz inhibisyonunun kapsamını belirlemek için fizyolojik önemi olabilir (özellikle katepsin B). Sistein proteaz inhibitör etkisinden bağımsız olarak, sistatin C aynı zamanda normal ve transforme hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde de rol oynar, melanoma hücre hareketliliğini inhibe eder, normal ve kanserli hücrelerde TGF- β (transforming growth factor β) salınımını antagonize eder (35–38). Sistatin C aynı zamanda nötrofillerin fagositoz yeteneklerini ve kemotaktik cevaplarını inhibe ederek inflamatuvar süreçte de rol alır. Bir diğer özellik olarak sistatin C nitrik oksit salınımını artırır. Bu bulgular sistatin C'nin katepsinden bağımsız özellikleridir (39,40).

Tip II sistatinler için özel olan bir diğer fonksiyon, "N-terminal processing"tir. N-terminali farklı kesilmiş bir tip sistatin C nefrolojik hastaların idrarında tespit edilmiştir. Bu tip ayrıca pürülan balgamda, beyin arterlerindeki amiloid birikintilerinde, herediter sistatin C amiloid anjiopatili hastaların BOS'unda da bulunmuştur (40–42). Sistatin C'nin inhibitör etkisi kesik formlarının bulunmasıyla azalabilir (35). N terminal kesimlerin (truncations), tam uzunluktaki sistatin C'nin proteolitik bölünmesinin sonucu olduğuna inanılmaktadır (43).

Sistein proteazlar ile sistatinler arasındaki dengede meydana gelen değişimler çeşitli hastalık durumları ile ilişkilidir. Sistatin C'nin periodontal hastalıklarda (44), inflamasyonda (45), kanserde (46), multipl skleroziste (47), böbrek yetmezliğinde (48), astımda (49), HIV'de (50), kemik yeniden yapılandırılması (remodelling) olayında (51) rol oynadığı

düşünülmektedir. Çeşitli virüs tipleriyle yapılan çalışmalarda, sistatin C'nin antiviral olarak ta görev yaptığı saptanmıştır (52). Bütün bu gerçeklere rağmen, sistatin C'nin biyolojik fonksiyonu tamamen açıklanamamıştır, hücre dışı sıvılardaki sistatin C konsantrasyonunun klinik öneme sahip olduğu gösterilmiştir.

Sistatinlerin Fizyolojik Fonksiyonları

Sistatin C'nin primer yapısı, fizikokimyasal ve immunolojik özellikleri belirlenmiş olmasına rağmen biyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. Ancak sistatin C'nin sistatin proteinaz ailesinin üyeleri birçok hücrel prosedürde rol oynarlar:

- İntraselüler peptid ve proteinlerin katabolizması
- Prohormonların proteolitik parçalanması
- Kollajen metabolizması
- Malign hücrelerin normal dokulara penetrasyonu (21,25).

Sistatinler endojen ve ekzojen sistatin proteinaz aktivitesini düzenlemektedir. Sistatin proteinazların zarar verici proteolitik etkilerini kontrol ettikleri ve lokal olarak sınırlamada rol oynadıkları düşünülmektedir (21,25).

Sistatin C'nin inflamatuvar süreçte önemli bir düzenleyici olabileceği, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada rol oynadığı düşünülmektedir. Sistatin C, monositler ve makrofajlardan sekrete olur ve komplemanın 4. komponentiyle arasında özel bir ilişki vardır. Sistatin C'nin lökosit kemotaksisini ve fagositozunu da düzenlediği ve bu nedenlerle de inflamatuvar süreçte düzenleyici rol oynadığı öne sürülmektedir (27). Sistatin proteinazlarından Katepsin B, H, K ve L'nin glomerüller üzerindeki varlığı ve endojen glomerüller sistatin proteinazlarının intakt bazal membranı parçalama yeteneği esas alındığında, sistatin C'nin mezengial hücre proliferasyonu ile seyreden glomerüller hastalıklarda önemli bir faktör olduğu anlaşılmaktadır (21,37).

Sistatin C'nin koruyucu fonksiyonları da vardır, bağ dokusunu ölü hücreler ve malign hücrelerden salgılanan intraselüler enzimlerin yıkıcı etkisinden korur. Tip II sistatinlerin diğer üyeleri olan Sistatin D, S, SN ve SA'nın insan vücut sıvılarında dağılımları kısıtlıdır ve sistatin C ile birlikte mikrobiyal enfeksiyonlara karşı koruyucu etkileri vardır. Bu etkilerini birçok parazitik protozoanın (dizanteri etkeni Entamoeba histolitica ve Chagas hastalığı etkeni Trypanozoma cruzi) ürettiği sistatin proteinazını inhibe ederek gösterirler. Mikroorganizmalarda bulunan sistatin proteinazın mikroorganizmanın çoğalmasında ve dokulara penetrasyonunda

aktif olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca sistatinlerin antiviral fonksiyonu polio, herpes simplex ve corona virüsü enfekte hücre kültürlerinde gösterilmiştir (21,31).

İnsan sistein proteinazları (Katepsin H, L, B, G, N, S, elastaz, papain, ficin, bromelain, calpain, dipeptidil peptidaz) protein ve peptidlerin intrasellüler katabolizmasında önemli rol oynarlar. Sistatinlerin ise sistein proteinazların potansiyel zararlı proteolitik aktivitesini lokal olarak sınırlamada ve düzenlemede rol oynadığı düşünülmektedir (21,53).

Sistatin C'nin Vücut Sıvılarındaki Dağılımı

Sistatin C, vücuttaki çekirdekli hücrelerin hemen hepsinde üretilir. Bütün dokularda ve biyolojik sıvılarda ölçülebilir miktarlarda olup seminal plazma, serobrospinal sıvı ve sütte yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Tükürük, kolostrum, asidik mayi ve plevral sıvıda ise düşük konsantrasyonlarda bulunur (6,25,26,29–31). Yapımı inflamatuvar olaylardan etkilenmez, bu nedenle akut faz proteini değildir (6).

Tablo 4. Sistatin C'nin vücut sıvılarındaki düzeyleri (6,25,26,29–31)

	Ortalama düzeyi (mg/L)	Referans aralığı (mg/L)
Kan, plazma	0.96	0.57–1.79
Serobrospinal sıvı	5.8	3.2–12.5
İdrar	0.095	0.033–0.29
Tükürük	1.8	0.36–4.8
Seminal plazma	51.0	41.2–61.8
Amnion sıvısı	1.0	0.8–1.4
Göz yaşı	2.4	1.3–7.4
Anne sütü	3.4	2.2–3.9

Sistatin C'nin Metabolizması

Sistatin C böbrekler tarafından süzülür. Plazmada oldukça stabil olan sistatin C, düşük molekül ağırlığı (13 kDA) ve bazik pH'ı nedeniyle glomerüllerden serbestçe filtre edilir, sonrasında ise tamamı proksimal tübülden reabsorbe edilir ve proksimal tübül hücrelerinde kolaylıkla katabolize edilir. Bundan dolayı normal idrarda konsantrasyonu oldukça düşüktür. Sistatin C'nin böbrek dışında başka bir atılım yolu yoktur (21,54).

Sistatin C'nin Stabilitesi

Plazmada bulunan sistatin C oldukça stabildir. Buzdolabında +4 C⁰'de bir hafta, -20 C⁰'de ise üç ay saklanabilir. Daha uzun süreli saklamalar için -70 C⁰ kullanılır. Sistatin C'nin kan örneklerinde stabil olması kanda transferrin gibi doğal koruyucuların ve α2-makroglobulin, α1-antitripsin ve kininojen gibi proteinaz inhibitörlerinin yüksek konsantrasyonlarda bulunmasına bağlı olabilir. Sistatin C beyin omurilik sıvısında stabil değildir, çok çabuk parçalanır. Bunun nedeninin beyin omurilik sıvısında granüositlerin ürettiği serin proteinazlar ve örneğe karışan mikroorganizmalar tarafından parçalanması olduğu düşünülmektedir. Beyin omurilik sıvısında sistatin C ölçümlerinde stabiliteyi sağlamak amacıyla serin proteinaz inhibitörlerinin (Benzadim klorür gibi) eklenmesi önerilmektedir. Sistatin C idrarda stabil değildir. Mesanede bulunan veya idrara dışardan bulaşmış mikroorganizmalar nedeniyle ya da başka nedenlerle hasar görmüş böbrek dokusundan açığa çıkan proteolitik enzimlerle parçalanır (21,26,55).

Sistatin C ve Böbrek Fonksiyonu

Kronik böbrek yetmezliğinin erken tanı ve tedavisinde renal disfonksiyonun değerlendirilmesi ve izlenmesi önemlidir. GFR, böbrek fonksiyonunun en kolay ölçülen göstergesi olarak kabul edilir ve GFR düşüşü böbrek yetmezliğine bağlı semptomlardan önce ortaya çıkar. GFR farklı yöntemlerle ölçülür veya hesaplanır. En kesin ve doğru metod eksojen maddeler kullanmaktır. Ancak GFR ölçümünde bu maddelerin kullanımı pahalıdır ve rutin izlem ile bağdaşmaz (56). Endojen kreatininin GFR'nin göstergesi olarak kullanımı yaklaşık bir GFR tahmini yapılmasını sağlayan yaygın kullanılan bir yöntemdir (56,57,58). Kreatinin birey içi varyasyonu düşüktür, fakat bireyler arası değerleri, kas kütlesi, yaş, cinsiyet, ırk, böbrek dışı metabolizma, protein alımı gibi faktörlere bağlı olarak belirgin değişkenlik gösterir. Bu da GFR'nin yanlış ölçülmesine sebep olabilir. Kreatinin klirensi, serum kreatinin değerine göre daha doğru GFR hesabı sağlar, fakat idrar toplama basamağının hatasız olması gerekir. Böbrek yetmezliğinin erken tanısında serum kreatininini sınırlı değere sahiptir çünkü kreatinin sadece renal glomerullardan süzülmez, aynı zamanda tübüllerden sekrete edilir. Bu yüzden kreatinin klirensi ölçümü gerçek GFR'den daha yüksek değerler verir (58). National Kidney Foundation-K/DOQ1 klinik kılavuzuna göre GFR'yi değerlendirmek için serum markerleri tek başına kullanılmamalı, laboratuvarlar GFR formüllerini kullanarak tahmini GFR değerlerini de rapor etmelidir (59). GFR'nin bilinmesi; ilaç dozu ayarlamaları, böbrek yetmezliğinin erken tanısı, daha kötüye gidişin önlenmesi,

renal transplant hastalarının değerlendirilmesi ve potansiyel nefrotoksik radyokontrast maddelerin doğru kullanımı için hayati öneme sahiptir. Kreatinin ölçümlerinin yanlış sonuç verebileceği bir takım özel hasta grubu için daha güvenilir GFR ölçüm yöntemlerine ihtiyaç vardır (60).

Sistatin C bütün çekirdekli hücrelerde sabit bir hızda sentezlenir, molekül ağırlığı düşük olduğundan böbrek glomerüllerinden serbestçe süzülür ve hemen tamamı proksimal tübüllerde reabsorbe ve katabolize edilir, bu yüzden sistatin C'nin plazma veya serum konsantrasyonları GFR için iyi bir göstergedir. Son yıllarda GFR ile sistatin C arasındaki korelasyonu inceleyen birçok çalışma yapılmıştır (21,22).

Serum sistatin C'nin iyi bir GFR göstergesi olduğu ve sistatin C kullanımının çeşitli avantajları olduğu gösterilmiştir (61,62). Bazı araştırmalara göre, sistatin C ölçümü için örnek alma saati sonuçları etkilememektedir. Bu da sistatin C'nin tanisal değerini desteklemektedir (63). Aynı zamanda, hastalık veya tedavi şekli de sistatin'nin sirkadyen ritmini etkilememektedir. Metil prednizolon alan astım hastalarında yapılan bir çalışmada elde edilen bulgular bu sonucu desteklemektedir (49). Birçok çalışmada sistatin C referans değerlerinin bir yaşından sonra sabit olduğu gösterilmiştir. Sistatin C değerleri üç aydan önce ve 70 yaşından sonra daha yüksektir (25,64).

Sistatin C'nin Tanı Amacıyla Kullanımı

Sistatin C kan düzeylerinin stabil olması, glomerüllerden serbestçe filtre edilmesi, tübüllerden tamamen geri emilerek katabolize olması ve sekrete edilmemesi nedenleriyle GFR'nin belirlenmesinde çok iyi bir parametredir (21,22). Aynı zamanda yaşlı insanlarda gözlenen serum sistatin C düzeylerindeki artışın kardiyovasküler nedenler, miyokard infarktüsü ve inmelere bağlı olarak artan mortalite riskinin önceden belirlenmesi açısından önemli bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (65). GFR ölçümü için araştırılan diğer düşük molekül ağırlıklı proteinlere kıyasla GFR ile daha iyi bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (21,25).

Sistatin C serum kreatinin konsantrasyonuna kıyasla GFR için daha spesifik ve sensitif bir göstergedir. Birçok çalışmada sistatin C'nin serum konsantrasyonunun yaş, cinsiyet, kas kütlesi, vücut yağ içeriği, hiperbilirubinemi, hemoliz, diyet; çocuklarda ise yaş, boy, cinsiyet ve vücut kompozisyonundan etkilenmediği öne sürülmüştür (4,5,66). Bununla birlikte Knight ve arkadaşları 2004 yılında 8058 kişi üzerinde yaptıkları cross-sectional çalışmada sistatin

C'nin yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, sigara içimi ve CRP düzeyi gibi faktörlerden etkilendiği sonucuna varmışlardır (61).

Bazı araştırmalarda, GFR azalmalarında %100 spesifite ve sensitivitede sistatin C yüksekliği gözlenmiştir. Buna karşın kreatininin, GFR % 50'nin altına düştüğünde aynı spesivite ve sensitiveyi gösterdiği ileri sürülmüştür. Ancak bazı yazarlar sistatin C'nin çok küçük azalmalarda ($GFR < 1,6 \text{ ml.s}^{-1}$) anlamlı yükseklik göstermediğini ve tekrarlanan ölçümler için kritik farklılığın % 37 olması (bu oran kreatinin için % 14 kadardır) nedeniyle özellikle başlangıç nefropatili hastalarda uygun olmadığını ileri sürmüşlerdir (67).

Serum sistatin C düzeylerinin akut böbrek yetmezliği gibi hızlı GFR azalmalarında kreatinine göre daha erken bulgu verdiği, daha kullanışlı olduğu bildirilmiştir (68).

Serum sistatin C düzeyleri ayrıca kardiyovasküler sistem hastalıkları (kalp yetmezliği, vasküler anevrizmalar), lenfoproliferatif hastalıklar, Alzheimer hastalığı, ilerleyici demansla birlikte seyreden lökoensefalopati, dejeneratif retina hastalıkları, hiperhomosisteinemi, kemik yeniden yapılanması, otoimmün hastalıklar, amiloidozis, multipl skleroz, bazı kanserler ve yüksek doz kortikosteroid tedavi verilen nefrotik sendrom veya astım gibi kronik hastalıklarda da değişim göstermektedir (6,21,49,65,67,68).

Böbrek tübüllerinde bozulma durumunda sistatin C düzeyleri idrarda aşırı yükselir. Bu nedenle hastalığın tanısında önemli olan sistatin C'den yararlanmak zorlaşmaktadır.

Sistatin C kalıtsal amiloid anjiyopati hastalığında BOS'ta düşük düzeylerde bulunur. Bu hastalık amiloidozla birlikte seyreden herediter serebral hemoraji ve amiloidozun serebral kan damarları ile sınırlı olduğu otozomal dominant bir hastalıktır. Amiloid proteini, sistatin C'ye benzer, yalnız 10 aminoasit daha kısadır ve 58. rezidüsünde fazladan bir aminoasit vardır (49). Hastalığın tanısı BOS'ta sistatin C düzeylerinin normale göre çok düşük bulunmasıyla konulabilir (21,49). Belirli dokulardaki sistatin C konsantrasyonundaki azalma, damarlarda amiloid birikimine neden olacağından serabral kanama ve ateroskleroz gelişim hızında artmaya neden olabilir (67).

Sistatin C'nin Ölçüm Yöntemleri

İlk defa sistatin C ölçümü Lofberg ve Grubb tarafından 1979'da enzim immunoassay yöntemi ile gerçekleştirilmiştir (69). Sonrasında daha basit ve daha duyarlı olan radiofloresans ve çeşitli immunoassay yöntemleri geliştirilmiştir. Yöntemlerin analitik güvenilirliğini arttırmak için 1993'te Pergande ve Jung ticari olarak elde edilebilen antikorları kullanarak, sandviç enzim immunoassay yöntemini geliştirmişlerdir (70). Bu yöntemde test

süresinin ideal standartlardan uzun olması nedeniyle acil istemlerde sorunlar ortaya çıkmıştır. Lateks partikül aglütinasyonuna dayanan diğer bir yöntem de Bernard ve arkadaşları tarafından geliştirilen “Particle Counting Immunoassay (PACIA)” yöntemidir. 1994–1997 yılları arasında ise otomatize edilmiş homojen immunoassaylerde kullanılan lateks veya polistiren kaplı sistatin C spesifik antikorları geliştirilmiştir. Bunlar sistatin C ölçümü için iki farklı yöntemde kullanılmaktadır: Tamamen otomatize olan “Particle Enhanced Turbidimetric Immunoassay (PETIA)” ve “Particle Enhanced Nephelometric Immunoassay (PENIA)” yöntemleri. Bu yöntemler güvenilir, hızlı, basit ve ucuz olmaları açısından sistatin C’nin rutin ölçümü için uygundur, daha önceki ölçüm metodlarına göre daha doğrudur ve referans değerleri daha tutarlıdır.

Heparinli ve EDTA’lı plazma sistatin C konsantrasyonları serum sistatin C konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında sadece istatistiksel anlamda küçük bir fark bulunmasına rağmen bu farkın klinik anlamı yoktur (55). Sodyum sitratlı plazmada seruma göre %10 daha düşük değerler bulunmuştur. Bu durum vakumlu tüplerde kullanılan 1/10 oranında antikoagülanın dilüsyonel etkisine bağlı olabilir. Sonuç olarak sistatin C’nin serum ya da EDTA’lı plazmada çalışılması önerilmektedir (25).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubunun Seçimi ve Örnek Eldesi

Çalışmaya, Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye ve Endokrinoloji polikliniklerine Kasım 2007 ile Haziran 2008 tarihleri arasında başvuran yeni tanı konmuş ve daha önce tedavi görmemiş 31 hipertiroidi ve 29 hipotiroidi hastası alındı (Dışlanma kriterlerine göre çalışmadan çıkartılan hastalar bu sayıya dahil değildir). Kontrol grubu, bilinen hastalığı olmayan, tiroid ve böbrek fonksiyonları normal olan 29 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Çalışmaya katılanlardan bilgilendirilmiş onay formu alındı.

Kan örnekleri 10–12 saatlik açlık sonrası sabah 08.00-10.00 saatleri arasında, oturur vaziyette kolda antekubital bölgeden, antikoagülan içermeyen jelli tüplere alındı. “Heraeus Sepatech” marka santrifüj cihazında 1100 x g’de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı; aynı gün içerisinde çalışıldı.

Çalışma protokolü:

Dışlanma kriterlerini taşımayan yeni tanı konmuş hipotiroidi ve hipertiroidi hastaları çalışmaya dahil edildi. Subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidi hastaları çalışma kapsamına alınmadı. Çalışma süresince hastaların muayene ve tedavileri Dahiliye ya da Endokrinoloji polikliniği doktorları tarafından düzenlendi. Hipertiroidi hastaları metimazol ile hipotiroidi hastaları L-tiroksin ile tedavi edildi. Kontrol grubu, tiroid fonksiyonları normal olan 18 yaş üstü sağlıklı erişkin bireylerden oluşturuldu. Yeni tanı anında ve tedavi sonrası ötiroid hale geldikleri zamanda olmak üzere hastalardan 2 kez venöz kan örneği alındı. Her 2 örnekten de FT₃, FT₄, TSH, sistatin C, kreatinin testleri çalışıldı. Sistatin C ve kreatinin düzeylerinin başlangıçtaki ve ötiroid durumdaki değerleri arasındaki değişim karşılaştırıldı.

İlaç tedavisi sonrasında tiroid fonksiyonları normale (ötiroid) gelmeyen ya da cerrahi tedaviye veya radyoaktif iyot tedavisine gönderilen hastalar çalışmadan çıkartıldı.

Çalışma Grubundan Dışlanma Kriterleri:

- Daha önce tanı konmuş ve ilaç kullanan tiroid hastaları
- 18 yaş altı olanlar
- Kas hastalığı olanlar
- Romatolojik hastalığı olanlar
- Sistemik hastalığı olanlar
- Kanseri hastaları
- Glukokortikoid tedavisi alanlar

- İlaç tedavisi sonrasında tiroid fonksiyonları normale gelmeyen hastalar
- Cerrahi tedaviye veya radyoaktif iyot tedavisine gönderilen hastalar

Analiz Yöntemleri

FT₃, FT₄ ve TSH Ölçüm Yöntemleri

Kemilüminesans İmmünölçüm

Kemilüminesans, kimyasal reaksiyon sırasında oluşan ışık yayılımıdır. Kemilüminesans bir immünölçümde, immünolojik reaksiyonları saptamak ve ölçmek için işaretleyici olarak kemilüminesans molekül kullanılır. İzoluminol veya akridinyum esterleri, kemilüminesans işaretleyicilere örneklerdir. Mikroperoksidaz gibi katalizör varlığında, hidrojen peroksit tarafından izoluminolün oksidasyonu, 425 nm'de göreceli olarak daha uzun ömürlü ışık yayılımı yapar. Triton X-104 gibi deterjan varlığında alkalin hidrojen peroksit ile akridinyum esterlerinin oksidasyonu, 429 nm'de ani ışık yayılmasına neden olur. Akridinyum esterleri, antikör ve haptenleri işaretlemek için kullanılabilen yüksek spesifik aktiviteye sahip işaretleyicilerdir (saptama sınırı 800 zeptomol) (16).

Elektrokemilüminesans İmmünölçüm

Elektrokemilüminesans immünölçüm, yarışmalı ve sandviç immünölçümlerde işaretleyici olarak rutenyum gibi elektrokemilüminesans molekülerin kullanıldığı immünölçüm tipidir. Bu tip ölçümlerde rutenyum (II) tris (bipridil) elektrot yüzeyindeki tripropilamin ile elektrokemilüminesans reaksiyona (620 nm) girer. Bu işaretleyici ile katı faz olarak magnetik bilyalar kullanılarak ölçüm hücresi içerisinde değişik ölçümler geliştirilmiştir. Bilyeler elektrot yüzeyinde tutulmuş ve bağlı olmayan işaretleyici yıkama çözeltisi ile hücreden uzaklaştırılır. Bilyeye bağlı işaretleyici elektrokemilüminesans reaksiyona girer ve ışık yayılımı bitişik fotomultiplier tüp ile ölçülür (72).

FT₃ Ölçümü

FT₃ ölçümü, DPC-Immulate 2000 hormon otoanalizöründe kemilüminesans yöntemle, Immulate 2000-Free T₃ kit kullanılarak (katalog no: L2KF33M) yapıldı. Test prensibi; “competitive analog-based immunoassay” idi.

FT₄ Ölçümü

FT₄ ölçümü, DPC-Immulate 2000 hormon otoanalizöründe kemilüminesans yöntemle, Immulate 2000-Free T₄ kit kullanılarak (katalog no: L2KF46) yapıldı. Test prensibi; “solid-phase, chemiluminescent, competitive analog immunoassay” idi.

TSH Ölçümü

TSH ölçümü, DPC-Immulate 2000 hormon otoanalizöründe kemilüminesans yöntemle, Immulate 2000-Third generation TSH kit kullanılarak (katalog no: L2KTS3M) yapıldı. Test prensibi; “solid-phase, two-site chemiluminescent immunometric assay” idi.

Kreatinin Ölçüm Yöntemi

Vücut sıvılarında kreatinin ölçümü için hem kimyasal hem de enzimatik yöntemler kullanılabilir. Günümüzde otomatize sistemlerde en sık kullanılan yöntem; kimyasal yöntemlerden olan kinetik Jaffe yöntemidir. İlk defa 1886 yılında Jaffe tarafından tanımlanmış olan bu reaksiyonda kreatinin, pikrat iyonu ile alkali ortamda reaksiyona girerek, turuncu kırmızı bir kompleks (kreatinin-pikrat kompleksi) oluşturur (17). Kreatinini içeren çeşitli reaktiflerin alkalik pikrat ile reaksiyonuna dayanan kinetik prosedürler Fabini (73) ve Soldin (74) tarafından ortaya kondu. Bu geliştirilmiş Jaffe yöntemi deproteinizasyona gerek duymayan ve serum proteinlerinden oluşabilecek girişimleri azaltmak için formülize edilmiş bir kinetik prosedürdür.

Testin prensibi: Alkali pH'ta, örnekteki kreatinin, pikratla reaksiyona girip kreatinin-pikrat kompleksini oluşturur. Bu kompleksin oluşumuna bağlı olarak 500 nm'de absorbanstaki artış hızı örnekteki kreatinin konsantrasyonuyla doğru orantılıdır.

Bu çalışmada kreatinin ölçümü Abbot-Architect C8000 biyokimya otoanalizöründe kinetik Jaffe yöntemiyle, Abbott - Creatinine kit kullanılarak (katalog no: 7D64–20) yapıldı.

Sistatin C Ölçüm Yöntemi

Nefelometrik Yöntem

Nefelometrik yöntemler, türbidimetrik yöntemlerde olduğu gibi bulanıklığın ölçümü esasına dayanır. Ancak türbidimetriden temel farkı ortamdaki partiküllerce, geliş eksenine göre 90° açıyla yerleştirilmiş olan fotosele doğru saptırılan ışınların ölçülmesidir. Çoğu nefelometreler gelen ışığa dik olarak saçılan ışığı ölçmektedir. İdeal bir nefelometrik cihaz, başıboş ışıktan arınmış olmalıdır. Bazı nefelometreler, daha büyük taneciklerden (örneğin, immün kompleksler) saçılan ışığın oluşturduğu, artmış ileriye doğru saçılım şiddetinin avantajını elde etmek amacıyla, 90° dışındaki açılarda saçılan ışığı ölçmek üzere tasarlanmıştır (16).

Sistatin C'nin Ölçümü

Sistatin C ölçümü Dade Behring BNII otoanalizöründe, Particle Enhanced Nephelometric Immunoassay (PENIA) yöntemiyle, Dade Behring-N Latex Cystatin C kit kullanılarak (katalog no: OQNM13) yapıldı.

Testin prensibi: İnsan sistatin C'sine spesifik antikorlarla kaplı polistiren partikülleri insan sistatin C'si içeren örneklerle karıştırıldığında agreste olur. Bu agrestatlar, örnekten geçirilen bir ışık demetinin dağılmasına yol açar. Dağılan ışığın şiddeti, örnekteki ilgili proteinin konsantrasyonu ile orantılıdır. Sonuç, konsantrasyonu bilinen bir standart ile karşılaştırma yapılarak değerlendirilir (75,76).

İstatistiksel değerlendirme

Çalışmadaki verilerin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 istatistiksel analiz paket programı kullanıldı. Grup verileri, ortalama \pm standart sapma olarak gösterildi. Grupların karşılaştırılmasında Student's t-test kullanıldı, p değeri ≤ 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya, Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran yeni tanı konmuş ve daha önce tedavi görmemiş 31 hipertiroidi ve 29 hipotiroidi hastası ile kontrol grubu olarak ta bilinen hastalığı olmayan, tiroid ve böbrek fonksiyonları normal olan 29 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Çalışma kapsamına alınan olguların klinik özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Olguların klinik özellikleri

	Olgu sayısı (n)	Yaş	Kadın/Erkek
Hipertiroidi	31	51,1 ± 15,3	19/12
Hipotiroidi	29	44,8 ± 10,3	24/5
Kontrol	29	34,0 ± 8,9	17/12

Çalışma kapsamındaki olguların biyokimyasal özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Olguların ilk tanı anında (tedavi öncesinde) biyokimyasal özellikleri

	FT ₃ (pg/mL)	FT ₄ (ng/dL)	TSH (µIU/mL)	Sistatin C (mg/L)	Kreatinin (mg/dL)
Hipertiroidi	6,7 ± 3,8	3,50 ± 1,22	0,009 ± 0,008	0,95 ± 0,23	0,65 ± 0,12
Hipotiroidi	1,9 ± 0,6	0,48 ± 0,19	53,8 ± 21,9	0,66 ± 0,12	0,87 ± 0,20
Kontrol	3,9 ± 0,5	1,26 ± 0,15	1,83 ± 0,87	0,77 ± 0,09	0,81 ± 0,13

Kontrol grubundaki serum sistatin C ve kreatinin düzeyleri ortalama ± standart sapma olarak sırasıyla 0,77 ± 0,09 mg/L ve 0,81 ± 0,13 mg/dL olarak belirlendi. Hipertiroidi hasta grubunda ilk tanı anında (tedavi öncesi) ölçülen ortalama serum sistatin C düzeyleri (0,95 ± 0,23 mg/L) kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti (p<0,0001). Aynı grupta ortalama serum kreatinin düzeyleri (0,65 ± 0,12 mg/dL) ise belirgin olarak kontrol grubundan daha düşüktü (p<0,0001) (Tablo 6). Hipotiroidi hasta grubunda ilk tanı anında (tedavi öncesi)

ölçülen ortalama serum sistatin C düzeyleri ($0,66 \pm 0,12$ mg/L) kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşüktü ($p < 0,0001$). Aynı grupta ortalama serum kreatinin düzeyleri ($0,87 \pm 0,20$ mg/dL) ise kontrol grubundan ($0,81 \pm 0,13$ mg/dL) daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 6).

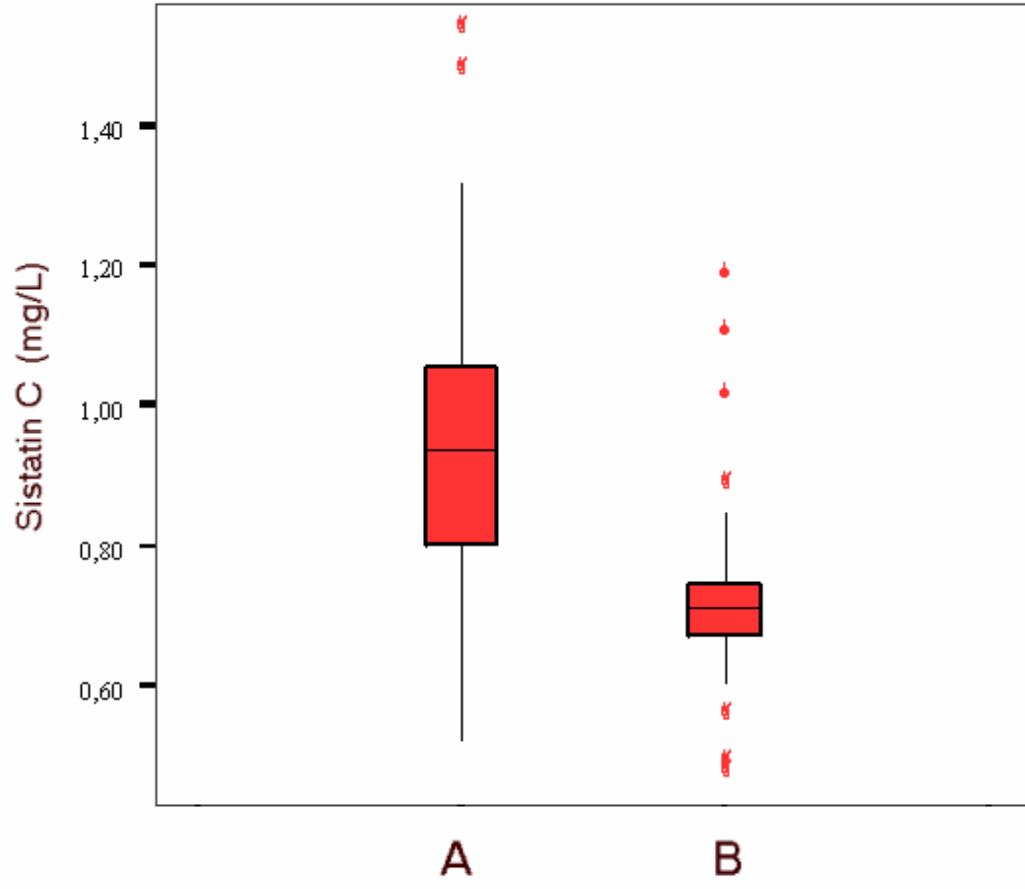
Hipertiroidi ve hipotiroidi grubunda; ilk tanı anında (tedavi öncesinde) ve tedavi ile ötiroid hale geldikten sonra ölçülen FT₃, FT₄, TSH, sistatin C ve kreatinin değerlerinin değişimi Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hipertiroidi ve hipotiroidi grubunda; ilk tanı anında (tedavi öncesinde) ve tedavi ile ötiroid hale geldikten sonra FT₃, FT₄, TSH, sistatin C ve kreatinin değerlerinin değişimi

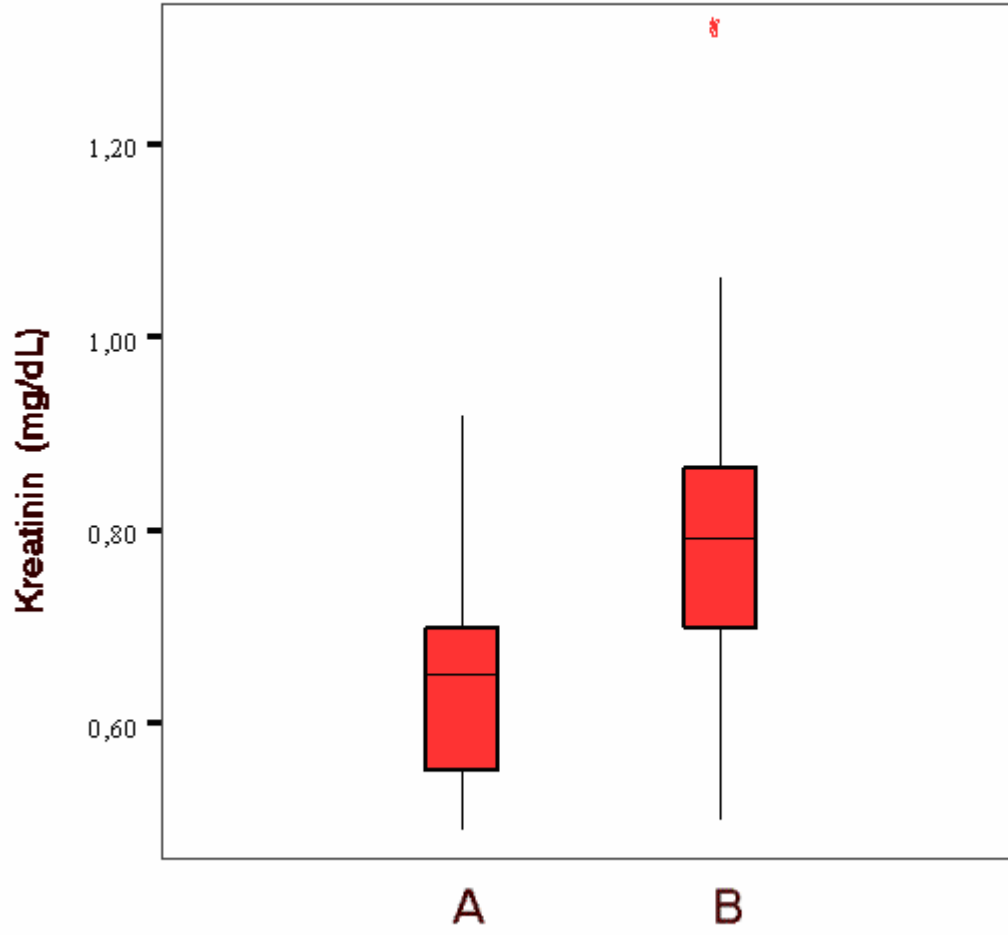
	FT ₃ (pg/mL)	FT ₄ (ng/dL)	TSH (μIU/mL)	Sistatin C (mg/L)	Kreatinin (mg/dL)
Hipertiroidi					
Tedavi öncesi	$6,7 \pm 3,8$	$3,50 \pm 1,22$	$0,009 \pm 0,008$	$0,95 \pm 0,23$	$0,65 \pm 0,12$
Tedavi sonrası	$3,5 \pm 0,7$	$1,33 \pm 0,21$	$1,9 \pm 0,9$	$0,73 \pm 0,15$	$0,81 \pm 0,16$
Hipotiroidi					
Tedavi öncesi	$1,9 \pm 0,6$	$0,48 \pm 0,19$	$53,8 \pm 21,9$	$0,66 \pm 0,12$	$0,87 \pm 0,20$
Tedavi sonrası	$3,3 \pm 0,5$	$1,18 \pm 0,17$	$1,9 \pm 0,8$	$0,74 \pm 0,16$	$0,77 \pm 0,11$

Hipertiroidi grubunda; tedavi öncesi $0,95 \pm 0,23$ mg/L olan serum sistatin C ortalaması, tedavi ile ötiroid hale geldikten sonra $0,73 \pm 0,15$ mg/L’ye düşmüştür ($p < 0,0001$), azalma oranı %23’tür. Bu değişim Şekil 3’te gösterilmiştir. Aynı grupta tedavi öncesi $0,65 \pm 0,12$ mg/dL olan serum kreatinin ortalaması ise, tedavi ile ötiroid hale geldikten sonra $0,81 \pm 0,16$ mg/dL’ye yükselmiştir ($p < 0,0001$), artma oranı %24’tür. Bu değişim de Şekil 4’te gösterilmiştir.

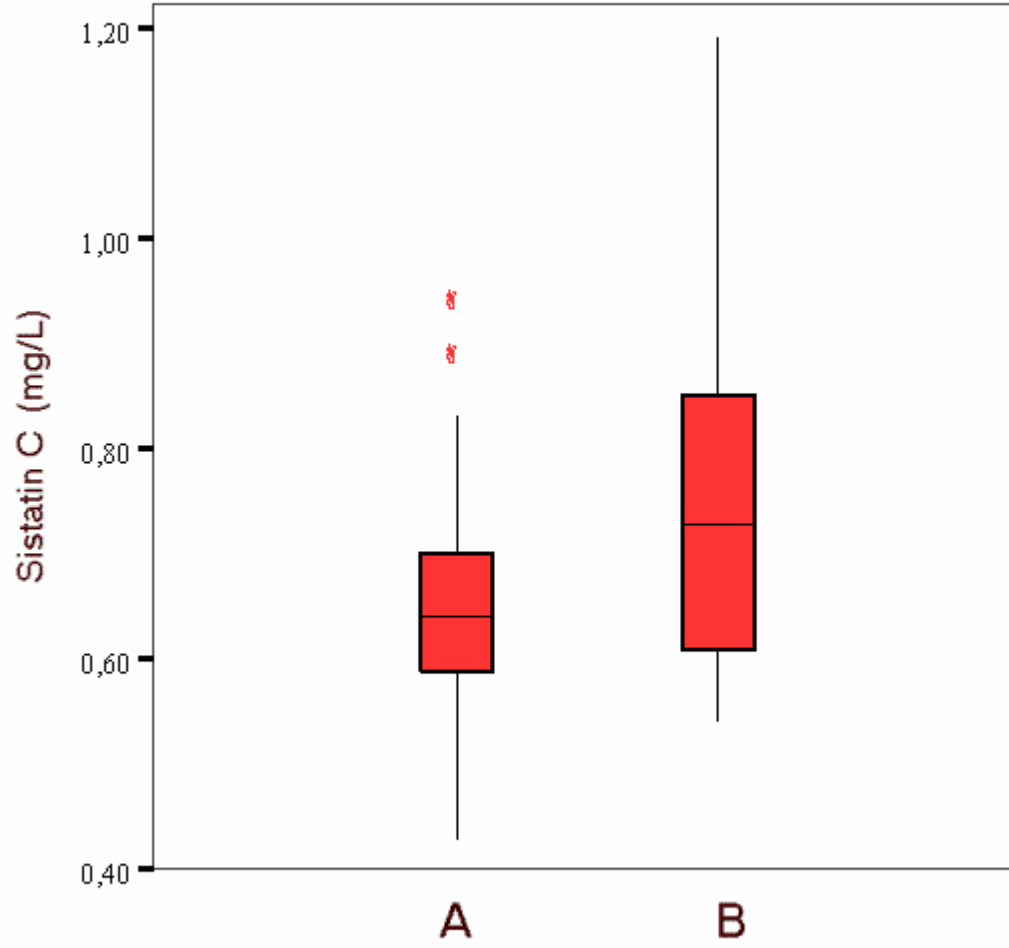
Hipotiroidi grubunda ise hipertiroidi grubunda görülenlere zıt değişiklikler gözlenmiştir. Hipotiroidi grubunda; tedavi öncesi $0,66 \pm 0,12$ mg/L olan serum sistatin C ortalaması, tedavi ile ötiroid hale geldikten sonra $0,74 \pm 0,16$ mg/L’ye yükselmiştir ($p < 0,01$), artma oranı %12’dir. Bu değişim Şekil 5’te gösterilmiştir. Aynı grupta tedavi öncesi serum kreatinin ortalaması $0,87 \pm 0,20$ mg/dL iken tedavi ile ötiroid hale geldikten sonra $0,77 \pm 0,11$ mg/dL’ye düşmüştür ($p < 0,01$), azalma oranı %11’dir. Bu değişim de Şekil 6’da gösterilmiştir.



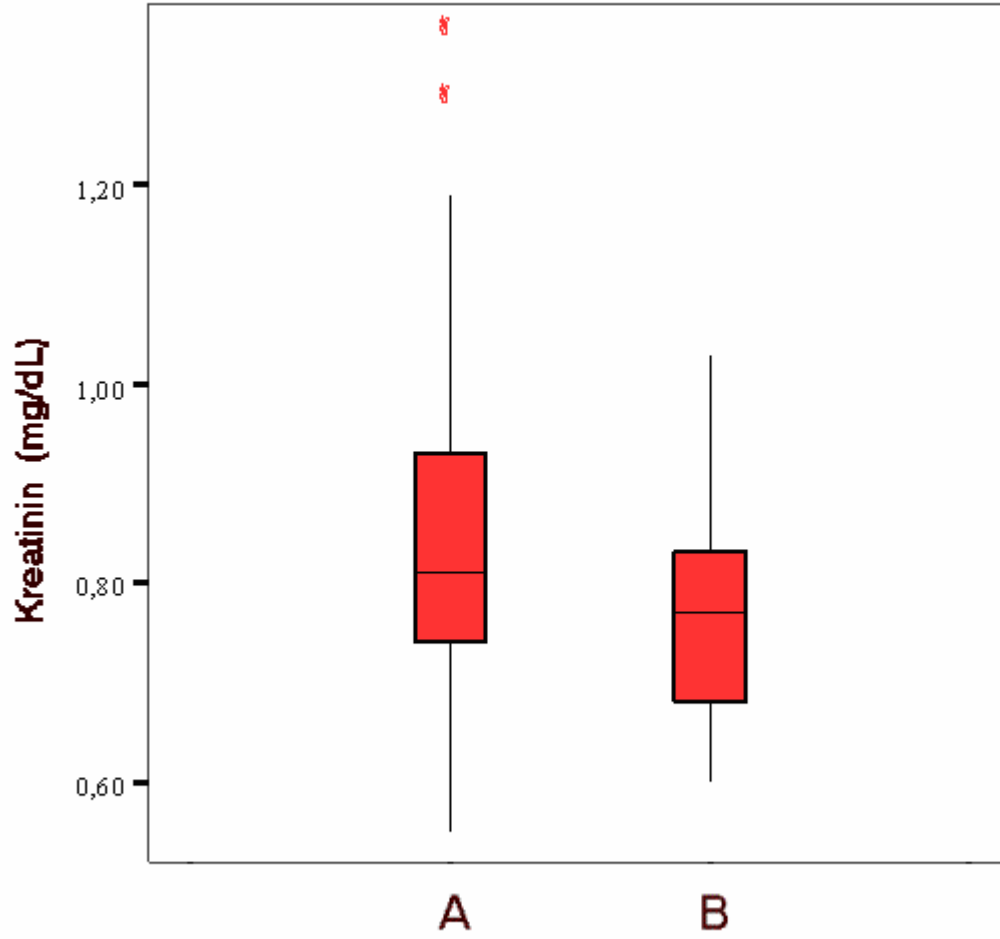
Şekil 3. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesinde (A) ve sonrasında (B) sistatin C düzeylerindeki değişim



Şekil 4. Hipertiroidi grubunda tedavi öncesinde (A) ve sonrasında (B) kreatinin düzeylerindeki değişim



Şekil 5. Hipotiroidi grubunda tedavi öncesinde (A) ve sonrasında (B) sistatin C düzeylerindeki değişim



Şekil 6. Hipotiroidi grubunda tedavi öncesinde (A) ve sonrasında (B) kreatinin düzeylerindeki değişim

TARTIŞMA

Tiroid hastalıkları tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir toplum sağlığı problemidir. Tiroidin en sık görülen hastalığı olan guatrın ülkemizdeki prevalansı, Hatemi ve arkadaşları tarafından 73.757 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada; bütün derecedekiler değerlendirildiğinde %30,5; palpasyonla hissedilebilecek büyüklükte olanlar değerlendirildiğinde ise %10 bulunmuştur (77). Son yıllarda böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için, kreatininden daha üstün özellikler gösteren sistatin C'nin belirteç olarak kullanımı artmaya başlamıştır. Literatürde tiroid fonksiyon bozukluğunun kreatinin ve sistatin C düzeylerine etkisini gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır (2,3). Önemli bir toplum sağlığı problemi olan tiroid hastalıklarında böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kreatinin ve sistatin C testlerinin kullanılabilirliğini göstermek amacıyla bu çalışma planlandı.

GFR böbrek fonksiyonlarının en iyi göstergesi olup rutin uygulamalarda kreatinin klirensi veya serum kreatinin düzeyleri ölçülerek değerlendirilebilir. Ancak GFR değerlendirilmesinde kullanılan bu yöntemlerin bazı dezavantajları vardır. Kreatinin, GFR değerlendirmesinde kullanılan bu yöntemlerin bazı dezavantajları vardır. Kreatinin, GFR değerlendirmesinde yeterince iyi bir belirteç değildir. Çünkü serum kreatinin düzeyleri ancak GFR % 50 oranında azaldığı zaman (GFR < 60 ml/dakika) yükselmeye başlamaktadır. Bu durum böbrek fonksiyon bozukluğunun erken tanısında gecikmeye sebep olabilir. Kreatininin birey içi varyasyonu düşük olmakla birlikte, bireyler arası değerleri; kas kütlesi, yaş, cinsiyet, ırk, böbrek dışı metabolizma, protein alımı gibi faktörlere bağlı olarak belirgin değişkenlik gösterir. Bu da GFR'nin yanlış ölçülmesine sebep olabilir. Kreatinin klirensi, serum kreatinin değerine göre daha güvenilir bir şekilde GFR'yi gösterir, fakat idrar toplama basamağında hata olmamalıdır. Ayrıca bu yöntemde, kreatinin atılımının günlük varyasyonları ve tübüler kreatinin atılımının yaşa bağlı olarak azalması gibi bazı kısıtlayıcı unsurlar da vardır (58,78).

Sistatin C bütün çekirdekli hücrelerde sabit bir hızda sentezlenir, molekül ağırlığı düşük olduğundan böbrek glomerüllerinden serbestçe süzülür ve hemen tamamı proksimal tübüllerde reabsorbe ve katabolize edilir, bu yüzden sistatin C'nin plazma veya serum konsantrasyonları GFR için iyi bir göstergedir. Aynı zamanda yaşlı insanlarda gözlenen serum sistatin C düzeylerindeki artışın kardiyovasküler nedenler, miyokard infarktüsü ve inmelere bağlı olarak artan mortalite riskinin önceden belirlenmesi açısından önemli bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda GFR ile sistatin C arasındaki korelasyonu inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Sistatin C, kreatininin aksine böbrek tübüllerinden

sekrete edilmemesi, kas kütlesinden etkilenmemesi ve GFR'deki hafif veya orta dereceli düşüşlerde de artış göstermesi gibi nedenlerle daha güvenilir ve stabil bir belirteçtir. Serum sistatin C düzeylerinin akut böbrek yetmezliği gibi hızlı GFR azalmalarında kreatinine göre daha erken bulgu verdiği, daha kullanışlı olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda başlangıç nefropatili hastalarda sistatin C ölçümünün uygun olmadığı, yetersiz kaldığı ileri sürülmüştür (21,22,65,67,68).

Sistatin C serum kreatinin konsantrasyonuna kıyasla GFR için daha spesifik ve sensitif bir göstergedir. Birçok çalışmada sistatin C'nin serum konsantrasyonunun yaş, cinsiyet, kas kütlesi, vücut yağ içeriği, hiperbilirubinemi, hemoliz, diyet; çocuklarda ise yaş, boy, cinsiyet ve vücut kompozisyonundan etkilenmediği öne sürülmüştür (4,5,66). Bununla birlikte Knight ve arkadaşları 2004 yılında 8.058 kişi üzerinde yaptıkları cross-sectional çalışmada sistatin C'nin yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, sigara içimi ve CRP düzeyi gibi faktörlerden etkilendiği sonucuna varmışlardır (61). Sağlıklı yaşlı popülasyonda yapılan bir çalışma ile sistatin C'nin inflamatuvar durumlarda konsantrasyonunun etkilenebileceği gözlenmiştir (79). Sistatin C konsantrasyonunu etkileyen bir diğer böbrek dışı faktör de kortikosteroid kullanımınıdır (49,80).

Capasso ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipotiroidili hastalarda GFR ve renal plazma akışının azaldığı ama bu durumun tiroksin tedavisi ile tersine döndürülebildiği gösterilmiştir. Diğer yandan hipertiroidili hastalarda ise bu her iki parametrede belirgin artış olduğu ortaya konmuştur (81).

Jayagopal ve arkadaşları 2003 yılında hipotiroidili ve hipertiroidili hastalardaki sistatin C ve kreatinin düzeylerindeki paradoksal değişiklikleri gösteren literatürdeki ilk çalışmayı yapmışlardır. Yeni tanı almış hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarında tedavi öncesi ve tedavi sonrasında kreatinin ve sistatin C düzeylerini ölçmüşlerdir. Yeni tanı almış hipotiroidili 17 hastadaki ve yeni tanı almış hipertiroidili 19 hastadaki tedavi öncesi ve sonrası kreatinin ve sistatin C değerlerini karşılaştırmışlardır. Tedavi edilmemiş hipotiroidi hastalarındaki kreatinin düzeyini tedavi edilmemiş hipertiroidi hastalarındakinden daha yüksek bulmuşlardır. Hipotiroidili hastalarda başarılı tedavi sonrasında kreatininin ortalama %13 azaldığını, hipertiroidili hastalarda ise başarılı tedavi sonrasında kreatininin ortalama %22 arttığını saptamışlardır. Paradoksal olarak tedavi edilmemiş hipotiroidi hastalarındaki sistatin C düzeyini tedavi edilmemiş hipertiroidi hastalarındakinden daha düşük bulmuşlardır. Hipotiroidili hastalarda başarılı tedavi sonrasında sistatin C düzeyinde ortalama %14 artış olduğunu, hipertiroidili hastalarda ise başarılı tedavi sonrasında sistatin C düzeyinde ortalama %21 azalma olduğunu saptamışlardır (2).

Bizim çalışmamızda Hipertiroidi tedavisinden sonra sistatin C düzeylerinde ortalama %23 azalma kreatinin düzeylerinde ortalama % 24 artma saptandı. Hipotiroidi tedavisinden sonra ise sistatin C düzeylerinde ortalama %12 artış, kreatinin düzeylerinde ortalama % 11 azalış saptandı.

Hollander ve arkadaşları yeni tanı almış 37 hipotiroidi ve 14 hipertiroidi hastasında tedavi öncesinde ve sonra ötiroid duruma geldiklerinde ölçülen sistatin C ve Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanmış GFR düzeylerindeki değişimi incelemişlerdir. Hipotiroidili hastalarda tedavi sonrasında sistatin C düzeylerinin ve hesaplanmış GFR düzeylerinin, başlangıçtaki düzeylere göre arttığını saptamışlardır. Hipertiroidili hastalarda ise tedavi sonrasında sistatin C düzeylerinin ve hesaplanmış GFR düzeylerinin, başlangıçtaki düzeylere göre azaldığını göstermişlerdir (82).

Kreisman ve Hennessey, tiroid kanserini izlemek için yapılacak olan radyoaktif iyot taraması öncesi indüklenen iatrojenik hipotiroidizmli 24 hastada serum kreatinin düzeylerini değerlendirmişlerdir. Hipotiroidili hastalardaki serum kreatinin düzeylerinde ısrarlı ve reversibl yükselme görüldüğünü hatta bazı vakalardaki kreatinin yükselmesinin anormal düzeyde olduğunu çalışmalarında göstermişlerdir. Kreatinin düzeylerindeki bu artışın vakaların çoğunda GFR'deki azalmaya bağlı, az bir kısmında ise kreatinin sentezindeki artmaya bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Kreatinin düzeylerindeki yükselmenin tiroksin tedavisi sonrasında geriye döndürülebilir olduğunu saptamışlardır (83).

Manetti ve arkadaşları, tiroid fonksiyonunun serum sistatin C ve kreatinine farklı şekilde etkilerini incelemek için 181 hasta üzerinde bir yıl süren bir çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında; tedavi edilmemiş non-toksik guatrli 26 kişi, hipertiroidili 58 kişi, non-toksik nodüler guatr için L-tiroksin baskılama tedavisi alan 31 kişi, tiroid kanseri için vücut taraması yapmak amacıyla geri çekilen L-tiroksinin ardından kısa dönem hipotiroidisi olan 35 kişi, kronik otoimmün tiroidit sebebiyle uzun dönem hipotiroidili 11 kişi ve ılımlı hipotiroidli 20 kişi olmak üzere toplamda 181 hasta kaydedilmiştir. 57 adet normal olgu kontrol olarak seçilmiştir. Ortalama serum kreatinin konsantrasyonlarının aşıkâr hipotiroidi hastalarında artarken aşıkâr hipertiroidili veya subklinik hipertiroidili hastalarda anlamlı miktarda düştüğünü fakat ılımlı hipotiroidi hastalarında artmadığını göstermişlerdir. Tersine, serum sistatin C düzeylerinin kontrol grubuna oranla aşıkâr hipertiroidi hastalarında önemli ölçüde arttığını ve kısa dönem, uzun dönem ve ılımlı hipotiroidi hastalarında önemli düzeyde azaldığını saptamışlardır. Hipertiroidi hastalarında tedavi sonrası ötiroid duruma getirildiklerinde serum sistatin C düzeylerinde anlamlı bir düşme, serum kreatinin düzeylerinde de anlamlı bir yükselme gözlemişlerdir. Bunlara zıt olarak, kısa dönem

hipotiroidili hastalarda tedavi sonrası ötiroid duruma geldiklerinde serum kreatinin seviyeleri düşerken serum sistatin C seviyelerinin yükseldiğini belirlemişlerdir (84).

Fricker ve arkadaşları yeni tanı konulmuş 8 hipotiroidi ve 13 hipertiroidi hastasında tedavi öncesi ve sonrası sistatin C ve kreatinin düzeylerindeki değişimi izlemişlerdir. Hipotiroidi hastalarında sistatin C düzeylerinin tedavi öncesine göre arttığını, kreatinin düzeylerinin tedavi öncesine göre azaldığını; hipertiroidi hastalarında ise sistatin C düzeylerinin tedavi öncesine göre azaldığını, kreatinin düzeylerinin tedavi öncesine göre arttığını göstermişlerdir (85).

Bizim çalışmamızda da literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde edildi. Çalışma için daha uzun zaman ve daha büyük bir ekip gerektirdiğinden hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının ayırıcı tanılarına göre bir gruplamaya gidilmedi. Hipertiroidi hasta grubunda ilk tanı anında (tedavi öncesi) ölçülen ortalama serum sistatin C düzeyleri ($0,95 \pm 0,23$ mg/L) kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti ($p < 0,0001$). Aynı grupta ortalama serum kreatinin düzeyleri ($0,65 \pm 0,12$ mg/dL) ise belirgin olarak kontrol grubundan daha düşüktü ($p < 0,0001$). Hipotiroidi hasta grubunda ilk tanı anında (tedavi öncesi) ölçülen ortalama serum sistatin C düzeyleri ($0,66 \pm 0,12$ mg/L) kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşüktü ($p < 0,0001$). Aynı grupta ortalama serum kreatinin düzeyleri ($0,87 \pm 0,20$ mg/dL) ise kontrol grubundan ($0,81 \pm 0,13$ mg/dL) daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Hipertiroidi grubunda; tedavi öncesi $0,95 \pm 0,23$ mg/L olan serum sistatin C ortalaması, tedavi ile ötiroid hale geldikten sonra $0,73 \pm 0,15$ mg/L'ye düştü ($p < 0,0001$), azalma oranı %23 idi. Aynı grupta tedavi öncesi $0,65 \pm 0,12$ mg/dL olan serum kreatinin ortalaması ise, tedavi ile ötiroid hale geldikten sonra $0,81 \pm 0,16$ mg/dL'ye yükseldi ($p < 0,0001$), artma oranı %24 idi. Hipotiroidi grubunda ise hipertiroidi grubunda görülenlere zıt değişiklikler gözlemlendi. Hipotiroidi grubunda; tedavi öncesi $0,66 \pm 0,12$ mg/L olan serum sistatin C ortalaması, tedavi ile ötiroid hale geldikten sonra $0,74 \pm 0,16$ mg/L'ye yükseldi ($p < 0,01$), artma oranı %12 idi. Aynı grupta tedavi öncesi serum kreatinin ortalaması $0,87 \pm 0,20$ mg/dL iken tedavi ile ötiroid hale geldikten sonra $0,77 \pm 0,11$ mg/dL'ye düştü ($p < 0,01$), azalma oranı %11 idi.

Sonuç

Tiroid fonksiyon bozuklukları serum kreatinin ve sistatin C düzeylerindeki değişimlerle yakından ilişkilidir. Bu çalışmada da literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Hipertiroidizm sistatin C değerlerinin yükselmesine, kreatinin değerlerinin düşmesine neden olmaktadır. Hipotiroidizm ise; sistatin C değerlerinin düşmesine, kreatinin değerlerinin yükselmesine neden olmaktadır. Tiroid fonksiyon bozukluğunun sistatin C ve kreatinin üzerine olan bozucu etkileri tedavi ile ötiroid durum sağlanırsa düzelmektedir.

Hipotiroidizmde tübüler kreatinin sekresyonunda azalma ve kreatinin üretiminde artma olasıdır, böylece serum kreatinin düzeyi artmaktadır. Hipertiroidizmde ise bunun tersi bir durum görülür.

GFR belirteci olarak sistatin C kullanımı, tıbbi şartlardan aşıkâr olarak etkilenmediği düşünöldüğü için son yıllarda öne çıkmıştır. Ancak bu çalışma ve literatürdeki benzer çalışmalarda tiroid disfonksiyonunun bozucu etki gösterdiği saptanmıştır.

Sistatinler; intrasellöler ve ekstrasellöler protein turnoverını düzenleyen endojen sistein proteaz inhibitörleridir. Sistatin C'nin tüm çekirdekli hücreler tarafından belli oranda üretildiği bilinmektedir. Tiroid fonksiyonu bütün metabolizmayı genel olarak etkilediğinden sistatin C üretimini de etkiler. Tiroid disfonksiyonunda hücre turnoverı ve/veya metabolik hızın değişimine bağlı olarak sistatin C'nin de üretim hızında değişim meydana geldiği düşünölebilir. Bu mekanizma daha çok, proteinlerin metabolik klirens hızındaki bir değişikliğe bağlı gibi görünmektedir. Böylece tiroid hormonları sistatin C üzerine direkt etki göstermektedir. Hipertiroidizm sistatin C üretiminde reversibl bir artışa, hipotiroidizm ise tersi duruma neden olmaktadır.

Bu sonuçlara göre; böbrek fonksiyon belirteci olarak sistatin C ya da kreatinin kullanıldığında tiroid disfonksiyonunun bozucu etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Bir hastada tiroid hormonlarının durumu bilinmeden kreatinin ya da sistatin C'yi kullanmak klinisyeni yanıltabilir. Tiroid fonksiyon bozukluklarının sistatin C ve kreatinin üzerine olan etkilerinin klinisyen tarafından bilinmesi önemlidir. Bu etki bilinmediği takdirde gereksiz araştırma ve masrafa neden olacaktır.

ÖZET

TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞUNUN SERUM SİSTATİN C VE KREATİNİN DÜZEYLERİNE ETKİLERİ

Sistatin C bütün çekirdekli hücrelerde sabit bir hızda sentezlenen, böbrek glomerüllerinden serbestçe süzülen ve hemen tamamı proksimal tübüllerde reabsorbe ve katabolize edilen bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Bu yüzden sistatin C'nin serum konsantrasyonları, serum kreatinin konsantrasyonuna kıyasla GFR için daha güvenilir, özgül ve duyarlı bir göstergedir. Önemli bir toplum sağlığı problemi olan tiroid hastalıklarında böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kreatinin ve sistatin C testlerinin kullanılabilirliğini göstermek amacıyla bu çalışma planlandı.

Bu çalışma ile hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarında tedavi öncesinde ve tedavi sonrası ötiroid durumda ölçülen sistatin C ve kreatinin düzeylerindeki değişimler karşılaştırıldı. Çalışmaya yeni tanı konmuş ve daha önce tedavi görmemiş 31 hipertiroidi ve 29 hipotiroidi hastası ile 29 kişilik sağlıklı kontrol grubu alındı. Hipertiroidi hastalarına metimazol, hipotiroidi hastalarına L-tiroksin tedavisi verilerek ötiroid duruma gelene kadar takip edildi. Yeni tanı anında ve tedavi sonrası ötiroid hale geldikleri zamanda olmak üzere iki kez FT₃, FT₄, TSH, sistatin C, kreatinin testleri çalışıldı. Sistatin C ve kreatinin düzeylerinde başlangıca göre değişim karşılaştırıldı. Hipertiroidi hasta grubunda yeni tanı anında serum sistatin C düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti ($p<0,0001$). Aynı grupta serum kreatinin düzeyleri ise belirgin olarak kontrol grubundan daha düşüktü ($p<0,0001$). Hipotiroidi hasta grubunda yeni tanı anında serum sistatin C düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşüktü ($p<0,0001$). Aynı grupta serum kreatinin düzeyleri ise kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hipertiroidi tedavisinden sonra, sistatin C'de ortalama %23 azalış, kreatininde ortalama %24 artış saptandı. Hipotiroidi tedavisinden sonra ise, sistatin C'de ortalama %12 artış, kreatininde ortalama %11 azalış saptandı.

Bu çalışma sonucunda; tiroid fonksiyon bozukluklarının serum kreatinin ve sistatin C düzeylerini belirgin olarak etkilediği kanısına varıldı. Bu sonuçlara göre; böbrek fonksiyon belirteci olarak sistatin C ya da kreatinin kullanıldığında tiroid disfonksiyonunun bozucu etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Tiroid fonksiyon bozukluklarının serum sistatin C ve kreatinin düzeyleri üzerine olan etkilerinin klinisyen tarafından bilinmesi gereksiz araştırma ve masrafi önlemek açısından önemlidir.

ABSTRACT

THE EFFECTS OF THYROID DYSFUNCTION ON LEVELS OF SERUM CYSTATIN C AND CREATININE

Cystatin C is a cysteine proteinase inhibitor, which is synthesized at a fixed rate in all nucleated cells, freely filtered through kidney glomerules and almost completely reabsorbed and catabolized in the proximal tubules. Therefore, Serum concentrates of cystatin C are more reliable, specific and sensitive indicator for GFR, in comparison with serum creatinine concentrates. This study is planned for the purpose of pointing out the utility of creatinine and cystatin C tests in evaluating the kidney functions during thyroid diseases, which are important community health problems.

In this study, variations on levels of cystatin C and creatinine are compared, which were measured with hypothyroid and hyperthyroid patients before the treatment and euthyroid status after the treatment. In this study 31 hyperthyroid patients and 29 hypothyroid patients selected as samples, who were already diagnosed but not treated yet, and 29 healthy people as test sample. For hyperthyroid patients methimazol treatment applied and for hypothyroid patients L-thyroxine treatment applied and these are followed until euthyroid status. FT3, FT4, TSH, cystatin C and creatinine tests are exercised two times, one at diagnosis phase and one after treatment when they reached euthyroid status. Evolution of cystatin C and creatinine levels against beginning level were compared. In hyperthyroid patients sample, the serum cystatin C levels at diagnosis stage were clearly higher than the test sample ($p < 0,0001$). In the same sample serum creatinine levels were clearly lower than the test sample ($p < 0,0001$). In hypothyroid patients sample the serum cystatin C levels at diagnosis stage were clearly lower than the test sample ($p < 0,0001$). In the same sample, even the serum creatinine levels were higher than the test sample, statistically significant difference can not be determined ($p > 0,05$). After hyperthyroid treatment, 23% decrease in cystatin C level on the average and 24% increase in creatin level on the average were determined. After hypothyroid treatment, 12% increase in cystatin C level on the average and 11% decrease in creatinine level on the average were determined.

As a result of this study, “thyroid dysfunction affects the serum creatin and cystatin C levels significantly” conclusion was reached. According to these results; when cystatin C or creatinine is used as kidney function identifier, disruptive effects of thyroid dysfunction need to be taken into consideration. Knowledge of clinician about the effects of thyroid dysfunction

on levels of serum cystatin C and creatinine is important to prevent from unnecessary investigations and costs.



KAYNAKLAR

1. İliçin G, Biberöğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları, 2. baskı Güneş Kitabevi 2003;2167–2172.
2. Jayagopal V, Keevil BG, Atkin SL, Jennings PE, Kilpatrick ES. Paradoxical changes in cystatin C and serum creatinine in patients with hypo- and hyperthyroidism. *Clinical Chemistry*. 2003;49:680–681.
3. Wiesli P, Schwegler B, Spinass GA, Schmid C. Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta*. 2003;338(1–2):87–90.
4. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*. 2002;48(5):699–707.
5. Lamb EJ, O’Riordan SE, Webb MC, Newman DJ. Serum cystatin C may be a better marker of renal impairment than creatinine. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(11):1674
6. Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brunner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem*. 1998;44(12):2556–2557.
7. Bjarnadottir M, Grubb A and Olafsson I. Promoter-mediated, dexamethasone-induced increase in cystatin C production by HeLa cells. *Scand J. Clin Lab Invest*. 1995;55,617.
8. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW: *Harper’s Illustrated Biochemistry*, Twenty-Sixth Edition 2003;439–448.
9. McPherson Richard A, Pincus Matthew R. *Henry’s Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 21. Edition Saunders Elsevier 2007;333–342.
10. Ganong William F. *Ganong Medical Physiology*, 16. Edition 2002;345–356.
11. Guyton Arthur C. *Textbook of Medical Physiology*, 7. Edition 2001;1291–1301.
12. Noyan A . *Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji*, 12. Baskı 2000;1007–1017.
13. Robbins and Cotran. *Pathologic Basis of Disease*, 7th edition Elsevier Saunders 2005;1164–1183.
14. Rosai J. *Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology*, 9th edition Mosby China 2004;515–568.
15. Mills SE. *Sternberg’s Diagnostic Surgical Pathology*, 4th edition Lippincott Williams & Wilkins 2004;557–603.

16. Burtis Carl A, Ashwood Edward R. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler, 5. baskıdan çeviri 2005;419–422,191,89,90.
17. Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem* 1986;23:1–25.
18. Clausen J. Proteins in normal cerebrospinal fluid not found in serum. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961;107,170.
19. Butler EA, and Flynn FV. The occurrence of post-gamma protein in urine a new protein abnormality. *J. Clin. Pathol.* 1961;14,172.
20. Grubb A, Löfberg H. Human gamma-trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982;79(9):3024–7.
21. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb A, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney International* 1995;47(1):312–318.
22. Kyshe-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, Grubb A. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem*, 1994;40:1921–6.
23. Barrett AJ, Rawlings ND, Davies ME, Machleidt W, Salvesen G, Turk V. Cysteine protease inhibitors of cystatin superfamily. In: *Protease Inhibitors*, Elsevier Amsterdam 1986;515.
24. Abrahamson M, Alvarez-Fernandez M, Nathanson CM. Cystatins. *Biochem Soc Symp.* 2003;70,179.
25. Mussap M, Ruzzante N, Varagnolo M, Plebani M. Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routine measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med*, 1998;36(11):859–865.
26. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Clin Chem*, 1999;45:1866–1868.
27. Newman D. More on cystatin C. *Clin Chem*, 1999;45:718–719.
28. Turk V, Turk B, Guncar G, Turk D, Kos J. Lysosomal cathepsins: structure, role in antigen processing and presentation, and cancer. *Advan Enzyme Regul.* 2002;42:285.
29. Abrahamson M, Barrett AJ, Salvesen G, Grubb A. Isolation of six cysteine protease inhibitors from human urine. Their physicochemical and enzyme kinetic properties and concentrations in biological fluids. *J Biol Chem.* 1986;261,11282.

30. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsback M, Lundwall A, Jensson O, Grubb A. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J.* 1990;268,287.
31. Ekiel I, Abrahamson M. Folding-related dimerization of human cystatin C. *J Biol Chem.* 1996;271(3),1314–1321.
32. Cole T, Dickson PW, Esnard F, Averill S, Risbridger GP, Gauthier F, Schreiber G. The cDNA structure and expression analysis of the genes for the cysteine protease inhibitor cystatin C and for beta 2-microglobulin in rat brain. *Eur J Biochem.* 1989;186,35.
33. Warfel AH, Zucker-Franklin D, Frangione B, Ghiso J. Constitutive secretion of cystatin C (gamma-trace) by monocytes and macrophages and its downregulation after stimulation. *J Exp Med.* 1987;166(6):1912.
34. Alvarez-Fernandez M, Barrett AJ, Gerhartz B, Dando PM, Ni J, Abrahamson M. Inhibition of mammalian legumain by some cystatins is due to a novel second reactive site. *J Biol Chem.* 1999;274(27):19195-203.
35. Abrahamson M, Mason RW, Hansson H, Buttle DJ, Grubb A, Ohlsson K. Human cystatin C. role of the N-terminal segment in the inhibition of human cysteine proteases and in its inactivation by leucocyte elastase. *Biochem J.* 1991;273,621.
36. Sun Q. Growth stimulation of 3T3 fibroblasts by cystatin. *Exp Cell Res.* 1989;180,150.
37. Tavera C, Leung-Tack J, Prevot D, Gensac MC, Martinez J, Fulcrand P, Colle A. Cystatin C secretion by rat glomerular mesangial cells: autocrine loop for in vitro growth-promoting activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;182,1082.
38. Sokol JP, Schiemann WP. Cystatin C antagonizes transforming growth factor beta signaling in normal and cancer cells. *Mol Cancer Res.* 2004;2,183.
39. Leung-Tack J, Tavera C, Gensac MC, Martinez J, Colle A. Neutrophil chemotactic activity is modulated by human cystatin C, an inhibitor of cysteine proteases. *Exp Cell Res.* 1990;188,16.
40. Verdot L, Lalmanach G, Vercruyssen V, Hartmann S, Lucius R, Hoebeke J, Gauthier F, Vray B. Cystatins upregulate nitric oxide release from interferon-gamma-activated mouse peritoneal macrophages. *J Biol Chem.* 1996;271(45),28077.
41. Popovic T, Brzin J, Ritonja A, Turk V. Different forms of human cystatin C. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1990;371:575–80.

42. Cohen DH, Feiner H, Jensson O, Frangione B. Amyloid fibril in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (HCHWA) is related to the gastroentero-pancreatic neuroendocrine protein, gamma trace. *J Exp Med.* 1983;158,623.
43. Ekiel I, Abrahamson M, Fulton DB, Lindahl P, Storer AC, Levadoux W, Lafrance M, Labelle S, Pomerleau Y, Groleau D, LeSauter L, Gehring K. NMR structural studies of human cystatin C dimers and monomers. *J Mol Biol.* 1997;271(2):266–77.
44. Lah TT, Babnik J, Schiffmann E, Turk V, Skalaric U. Cysteine proteases and inhibitors in inflammation: their role in periodontal disease. *J Periodontol.* 1993;64,485.
45. Chapman HAJr, Reilly JJr, Yee R, Grubb A. Identification of cystatin C, a cysteine protease inhibitor, as a major secretory product of human alveolar macrophages in vitro. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141,698.
46. Keppler D. Towards novel anti-cancer strategies based on cystatin function. *Cancer Lett.* 2006;235(2),159.
47. Bollengier F. Cystatin C, alias post-gamma-globulin: a marker for multiple sclerosis? *J Clin Chem Clin Biochem.* 1987;25,589.
48. Grubb A. Cystatin C- properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem.* 2000;35,63.
49. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta.* 2000;300(1–2):83–95.
50. Collé A, Tavera C, Prevot D, Leung-Tack J, Thomas Y, Manuel Y, Benveniste J, Leibowitch J. Cystatin C levels in sera of patients with human immunodeficiency virus infection. A new avidin-biotin ELISA assay for its measurement. *J Immunoassay.* 1992;13,47.
51. Yamaza T, Tsuji Y, Goto T, Kido MA, Nishijima K, Moroi R, Akamine A, Tanaka T. Comparison in localization between cystatin C and cathepsin K in osteoclasts and other cells in mouse tibia epiphysis by immunolight and immunoelectron microscopy. *Bone.* 2001;29,42.
52. Collins AR, Grubb A. Inhibitory effects of recombinant human cystatin C on human coronaviruses. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35,2444.
53. Lerner UH, Johanson L, Ransjö M, Rosenquist JB, Reinholt FP, Grubb A. Cystatin C, an inhibitor of bone resorption produced by osteoblasts. *Acta Physiol Scand.* 1997;161:81–92.

54. Randers E, Erlands E J. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function a review. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37(4):389–95.
55. Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum cystatin C in children. *Clin Chem.* 1999;45:1856–1858.
56. Thomas L, Huber AR. Renal function – estimation of glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(11),1295,1302.
57. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16,31.
58. O’Riordan SE, Webb MC, Stowe HJ, Simpson DE, Kanarpa M, Coakley AJ, Newman DJ, Saunders JA, Lamb EJ., Cystatin C improves the detection of mild renal dysfunction in older patients. *Ann Clin Biochem.* 2003;40,648.
59. National Kidney Foundation-K/DOQ1. Clinical practice and guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(Suppl 1), S1–266.
60. Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, and Christensson. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with Modification of Diet in Renal Disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem.* 2005;51(8),1420–1431.
61. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int.* 2004;65,1416.
62. Filler G, Bökenkaamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clin Biochem.* 2005;38,1.
63. Cimerman N, Mesko Brguljan P, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Twenty-four hour variations of cystatin C and total cysteine protease inhibitory activity in sera from healthy subjects. *Clin Chim Acta.* 2000;291,89.
64. Grubb A., Cystatin C as estimator of glomerular filtration rate: needs for its definitive implementation. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(Suppl.), S57.
65. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med.* 2005;352,2049.

66. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C- a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998;101,875.
67. Mares J, Stejskal D, Vavrovskova J, et al. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. *Biomed Pub Fac Med Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2003;147(2):177–180.
68. Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, et al. Serum cystatin C a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninnephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol* 2005;64(1):41–6.
69. Löfberg H, Grubb AO. Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest.* 1979;39(7):619–26.
70. Pergande M, Jung K. Sandwich enzyme immunoassay of cystatin C in serum with commercially available antibodies. *Clin Chem.* 1993;39(9):1885–90.
71. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D, and beta 2 –mikroglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand,* 1985;218(5):499–503.
72. Blackburn GF, Shah HP, Kenten JH, Leland J, Kamin RA, Link J, Peterman J, Powell MJ, Shah A, Talley DB. Electrochemiluminescence detection for development of immunoassays and DNA probe assays for clinical diagnostics. *Clin Chem.* 1991;37:1534–1539.
73. Fabiny DL, Ertingshausen G. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the CentrifChem. *Clin Chem.* 1971;17(8):696–700.
74. Soldin SJ, Henderson L, Hill JG. The effect of bilirubin and ketones on reaction rate methods for the measurement of creatinine. *Clin Biochem.* 1978;11(3):82–6.
75. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Evaluation of the dade behring N latex cystatin C assay on the Dade Behring Nephelometer II System. *Scand J Clin Lab Invest.* 1999;59(1):1-8.
76. Finney H, Newman DJ, Gruber W. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle enhanced immunonephelometry on the Behring Nephelometer Systems. *Clin Chem.* 1997;43:1016-22.
77. Hatemi HH, Urgancıoğlu İ, Gündoğdu AS, Yenici O, Uslu İ, Kaya H. Endemic goiter in Turkey. Abstracts of the 6th Balkan Congress of Endocrinology, Thessaloniki. 28-30 Sept. 1989;p.8.

78. Bicik Z, Bahçebaşı T, Kulaksızoğlu S. The efficacy of cystatin C assay in the prediction of glomerular filtration rate, is it a more reliable marker for renal failure. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(8):856–861.
79. Johnston N, Jernberg T, Lindhal B, Lindback J, Stritsberg M, Larsson A, Venge P, and Wallentin L. Biochemical indicators of cardiac and renal function in a healthy elderly population. *Clin Biochem.* 2004;37, 210.
80. Risch L and Huber AR. Glucocorticoids and increased serum cystatin C concentrations. *Clin Chim Acta.* 2002;320, 133.
81. Capasso G, De Tommaso G, Pica A, Anastasio P, Capasso J, Kinne R, De Santo NG. Effects of thyroid hormones on heart and kidney functions. *Miner Electrolyte Metab.* 1999;25(1-2):56-64.
82. den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Is cystatin C a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction? *Clin Chem.* 2003;49(9):1558–9.
83. Kreisman SH, Hennessey JV. Consistent reversible elevations of serum creatinine levels in severe hypothyroidism. *Arch Intern Med.* 1999;159(1):79–82.
84. Manetti L, Pardini E, Genovesi M, Campomori A, Grasso L, Morselli LL, Lupi I, Pellegrini G, Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(4):346-9.
85. Fricker M, Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int.* 2003;63(5):1944–7.