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

ENDOKRİN SİSTEM HASTALIKLARINDA OTONOM SİNİR SİSTEMİ FONKSİYONLARININ TER TESTİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Meral TÜRKMEN

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Güngör AKÇAY

Uzmanlık Tezi
ERZURUM
2009

İÇİNDEKİLER I
ONAY II
ÖZET III
SUMMARY IV
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
   A. Şişmanlık: 2
      i. Tanım ve Tanı
      ii. Etiyoloji ve Patogenez
      iii. Komplikasyonlar
      iv. Tedavi
   B. Hipotiroidizm: 5
      i. Giriş ve Genel Bilgiler
      ii. Etiyoloji ve Patogenez
      iii. Klinik ve Tanı
      iv. Tedavi
   C. Tirotoksikoz: 8
      i. Giriş ve Genel Bilgiler
      ii. Etiyoloji ve Patogenez
      iii. Klinik ve Tanı
      iv. Tedavi
   D. Otonom Nöropati: 11
      i. Otonom Sinir Sistemi Klinik Bozuklukları
      ii. Otonom Sinir Sistemi Fonksiyon Testleri
      iii. Terleme Bozuklukları
   E. Düzeltilmiş QT Aralığı ve Klinik Önemi 15
3. GEREÇ VE YÖNTEM 17
4. BULGULAR 19
5. TARTIŞMA 30
6. SONUÇ 34
7. KAYNAKLAR 35

O N A Y

"Endokrin Sistem Hastalıklarında Otonom Sinir Sistemi Fonksiyonlarının Ter Testi ile Değerlendirilmesi" adlı çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 10.05.2007 tarih 178 sayılı kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 01.05.2007 tarih ve 4 nolu toplantı kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 27.06.2007 tarih ve 2 sayılı oturum, 15 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir. 05.10.2009

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

ÖZET

ENDOKRİN SİSTEM HASTALIKLARINDA OTONOM SİNİR SİSTEMİ FONKSİYONLARININ TER TESTİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Şişmanlık, hipotiroidizm ve tirotoksikoz endokrin sistem hastalıkları içinde sık olarak görülen ve birçok sistemi etkileyen hastalıklardır. Bu hastalıkların seyrinde farklı şekillerde nörolojik tutulumlar görülebilir.

Otonom sinir sistemi, salgı bezlerinin, dolaşım sisteminin, iç organların işlevleri gibi bilinç dışı işlevleri yöneten bir sistemdir. Otonom sinir sisteminin fonksiyonel özelliklerini belirlemede fizyolojik ve farmakolojik, girişimsel olan ve olmayan testler kullanılır. Bu testlerden bir bölümünü oluşturan sudomotor fonksiyon testleri, sempatik efferent yolakların bütünlüğünün değerlendirilmesinde yararlıdır.

Otonom sinir sistemi fonksiyonlarının diğer bir göstergesi olarak kabul edilen düzeltilmiş QT aralığı (QTc), elektrokardiyografide kalp hızı dikkate alınarak hesaplanmış bir değerdir. QTc uzaması ile otonom nöropatiye bağlı mortalite ve morbidite arasında ilişki bulunmuştur.

Bu çalışmada sık görülen endokrin hastalık olarak şişmanlık, hipotiroidizm ve tirotoksikozisde, otonom sinir sistemi fonksiyonları ter testi ve düzeltilmiş QT aralığı ile değerlendirildi ve sonuçları karşılaştırıldı.

Çalışmaya 25 şişman, 25 hipotiroidik, 25 tirotoksik hasta ve 25 sağlıklı kontrol grubu alındı. Ter testi Neuropad ile yapıldı. QTc elektrokardiyografi üzerinden Bazzet formülü ile hesaplandı. Sonuçlar lineer korelasyon testi ile karşılaştırıldı. Ortalama QTc aralığı ve ter testine göre, kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Şişman grubta BMI ile QTc aralığı arasında, hipotiroidik ve tirotoksik grublarda ST4 ve TSH ile QTc aralığı arasında korelasyon yoktu.

Anahtar kelimeler: Şişmanlık, Hipotiroidizm, Tirotoksikoz, Ter testi, QTc aralığı.

SUMMARY

EVALUATION OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM FUNCTIONS VIA SWEAT TEST IN ENDOCRINE DISEASES

Obesity, hyperthyroidism and thyrotoxicosis are commonly seen endocrine diseases that affect many other systems of the human body. Progression of these diseases may come up with different types of neurologic system involvements.

Autonomic nervous system mainly regulates unconscious functions of the body such as functions of gut, salivary gland and circulatory system. Either invasive or noninvasive pharmacological and nonpharmacological tests may developed to evaluate autonomic nervous system functions. Sudomotor tests are such a group of tests that evaluate consistency of efferent sympathetic nervous system.

Corrected QT interval (QTc) is a measure of cardiac autonomic modulation based on electrocardiographic records. Elevation of QTc is related with increased autonomic neuropathy that may result in increased mortality and morbidity.

In this study, we aimed to evaluate autonomic nervous system functions in commonly seen endocrine diseases such as obesity, hyperthyroidism and thyrotoxicosis via sweat test and QTc .

Twenty five patients to each disease group and 25 healthy control subjects were enrolled into the study. Sudomotor dysfunction was assessed using the Neuropad® test. QTc was assessed by Bazzet formula from ECG records. Linear correlation analysis was used to asses relationships between variables. There was not any statistically significant difference between the groups according to the mean QTc and Neuropad® test. There was not any correlation between QTc and body mass index in obese patients. There was no correlation between QTc with free T4 and thyroid stimulating hormone either in hyperthyroid or in thyrotoxic patients.

Key Words: Obesity, Hypothyroidism, Thyrotoxicosis, Sweat test, QTc interval.

1. GİRİŞ

Şişmanlık, hipotroidizm ve tirotoksikoz endokrin sistem hastalıkları içinde sık olarak görülen ve birçok sistem ve organın fonksiyonlarını etkileyen hastalıklardır. Şişmanlık vücutta aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmıştır(1). Hipotiroidi, tiroid hormonlarının eksikliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir sendromdur ve metabolik genel bir yavaşlama ile karakterlidir. Tirotoksikoz, kanda tiroid hormonlarının artması ve periferik dokularda artmış tiroid hormon etkilerinin görülmesi halidir(2). Bu hastalıkların seyrinde farklı tiplerde nörolojik tutulumlar görülebilir, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi ve otonom sinir sistemi bozukluklarına ait belirti ve bulgulara rastlanabilir.

Otonom sinir sistemi, salgı bezlerinin, dolaşım sisteminin, iç organların işlevlerini ve bu gibi bilinç dışı işlevleri yöneten bir sistemdir. Otonom sinir sisteminin fonksiyonel özelliklerini belirlemede fizyolojik ve farmakolojik, girişimsel olan ve olmayan testler kullanılır. Bu testlerden bir bölümünü oluşturan sudomotor fonksiyon testleri, sempatik efferent yolakların bütünlüğünün değerlendirilmesinde kullanılır. Terleme kapasitesi nitel ve nicel olarak ölçülebilir(3). Neuropad ürünü diyabetik ayak sendromunu tanımak için geliştirilmiş bir flasterdir. Bu flaster yapıştırıldığı yerdeki hidrosel durumunu (nem, ıslaklık içeriğini) gösterir ve ayaktaki terleme fonksiyonunu yerine getiren sempatik kolinerjik innervasyonu test eder(4).

Elektrokardiyografide QT aralığı ventriküler miyokardın elektriksel aktivasyon ve istirahat sürelerini verir ve kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir. Düzeltilmiş QT kalp hızı dikkate alınarak hesaplanmış bir değerdir. Bu hesaplamada genellikle Bazzet formülü kullanılır(5). QT mesafesinde uzama ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm gibi ciddi sonuçlara yol açabilir(6).

2. GENEL BİLGİLER

A. ŞİŞMANLIK

i. Tanım ve Tanı

Şişmanlık Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından, vücutta insan sağlığını olumsuz şekilde etkileyecek miktarda aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmıştır(7). Şişmanlığın tıp bilimindeki ismi obezitedir. Türkiye'de 1999 yılında 24,788 olgu üzerinde yapılan TURDEP çalışmasında fazla kilolu ve obezite prevalansı erkeklerde % 12,9, kadınlarda ise % 29,9'dur(8). ABD'de yapılan NHANES II ile NHANES III çalışmalarında obezite prevalansının kadınlarda %16,5'dan %25'e erkeklerde ise %12'den %20'ye çıktığı görülmüştür(9). Prevalans cinsiyet, yaş, sosyoekonomik durum ve ırka göre önemli ölçüde değişir. Obezite için genel tanımlamalar tablo 1'de görülmektedir(10). Tanıda en yaygın olarak kullanılan metod vücut kitle indeksidir. WHO tarafından belirlenmiş sınıflamaya göre;

- 18,5 altında az kilolu
- 18,5- 24,9 normal kilolu
- 25,0- 29,9 fazla kilolu
- 30,0- 39,9 obez
- 40,0'ın üzeri morbid obez olarak kabul edilir

Tablo1. Obezite için tanımlamalar

ÖLÇÜM	TANIMLAMA	DEĞER
1. BMI (vücut kitle indeksi)	Ağırlık (kg) / boy (m2)	> 30 = obez
2. Bel çevresi (cm)	Hafifçe nefesini vermiş durumda kaburga alt kenarı ile süperiör iliak krista arasının orta noktasından	Erkek> 92 = obez Kadın> 84 = obez
3. Belin kalçaya oranı (WHR)	Bel çevresi /büyük trohanterler hizasında kalça çevresi,	Erkek>0,95 = obez Kadın> 0.8 = obez
4. Belin boya oranı	Bel çevresi / boy (cm)	> 0.5 = obez
5. Nisbi ağırlık (RW)	Ölçülen ağırlık / "ideal" ağırlıkx100	> 120 = obez
6. Deri kıvrımı kalınlığı(mm)	Triseps kası üzerinin ortasında özel kompas ile	Erkek>21 = obez Kadın>31 = obez

WHR = "waistto hip ratio". RW = "relative weight".

Obezite kesin tanısını koymak için vücutta yağ miktarının artmış olduğunu saptamak lazımdır. Yağ dokusu ölçümü için bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans veya DEXA (*Dual Energy X-Ray Absorptiometry*) kullanılabilir. Vücut yağ miktarı erkeklerde %25, kadınlarda %33 üstü obezite kabul edilir. Obezite tanısında diğer nadir kullanılan yöntemler hidrodansitometre ve biyoelektriksel impedansdır(11).

ii. Etiyoloji ve Patogenez

Obezitenin etyolojisi ve patogenezinde çevresel, genetik, endokrinolojik, nörolojik ve psikolojik faktörler etkilidir. Yaş, cinsiyet, doğum sayısı, evlilik, sigarayı bırakma, alkol tüketimi, teknolojik gelişimle birlikte sedanter yaşam, hızlı ve yüksek kalorili gıdaların tüketiminin yaygınlaşması gelişimini etkileyen çevresel faktörler arasında sayılabilir(12). Yapılan değişik çalışmalarda obezitenin %20- 80 oranında genetik nedenlerle ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Obezite etiyolojik, morfolojik ve yağ hücre dağılımına göre sınıfandırılabilir. Etiyolojik sınıflandırma Tablo-2'de gösterilmiştir(11). Yağ hücre dağılımına göre; hipersellüler (yağ hücre sayısı artması) ve hipertrofik (yağ hücre büyüklüğünün artması) obezite görülür. Hipertrofik obezite android veya trunkal obezite denilen tipe sebep olur ve metabolik bozukluklarla birliktedir. Morfolojik tiplendirme yaygın olarak bel çevresi ölçümü ile yapılır. Karında viseral organlar çevresinde ve gövdenin deri altında aşırı yağ birikmesi (abdominal, android, elmaya benzer şişman), gluteal bölgelerde deri altına aşırı yağ birikmesi ile karakterize obeziteye (ginoid, armuta benzer şişman) göre kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet açısından çok daha fazla risk sahiptir(13-15).

iii. Komplikasyonlar

Tip 2 diabetes mellitus, hiperinsülinemi ve insülin rezistansı obezitenin yaygın özelliklerindendir ve görülme oranları kilo alımı ile artar. Abdominal obezite, tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık sıklıkla birlikte olabilmektedir. Bu birlikteliği WHO "metabolik sendrom" olarak hastalık kodlamasına almıştır(14-16). Metabolik sendrom; santral obezite, insülin rezistansı, hiperinsülinemi, hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, trigliserid yüksekliği, HDL- kolesterol düşüklüğü, hiperürisemi komponentlerinden oluşur.

Tablo 2. Obezitenin Etiyolojik Sınıflandırılması	
Nöroendokrin obezite: Hipotalamik obezite: - Hipotalamik lezyonlar: Tümörler, inflamasyon, travma - Endokrin bozukluklar: Amenore/impotans, büyüme geriliği, diabetes insipitus, tiroid/adrenal yetmezliği - İntrakranial basınç: Papilla ödemi, kusma - Nörolojik bozukluklar: Susama, susuzluk hissi Cushing Sendromu **İlaçlar:** - Antipsikotikler (fenotiazin, butirofenon) - Adrenerjik antagonistler, Antiepileptikler (valproate) - Serotonin antagonistleri (cyproheptadine) - Antidepresanlar (amitriptilin, lityum) - Steroidler (glukokortikoidler, megestrol asetat) - Antidiyabetikler(chlorpropamide, glyburid, insülin)	**Polikistik over sendromu** **Sigarayı kesme** **Hipotiroidi** **Sedanter yaşam** **Büyüme hormonu eksikliği** **Diyet ile ilgili obezite** **Genetik obezite** **Konjenital hastalıklar:** - Prader-Willi Sendromu - Bardet-Biedl Sendromu - Alstöm Sendromu - Cohen Sendromu - Carpenter's Sendromu

Framingham Çalışması'nın sonuçlarına göre erkeklerde ve kadınlarda 26 yıllık kardiyovasküler hastalık [koroner hastalık, inme ve konjestif kalp yetmezliği] insidansı için obezite bağımsız bir risk faktörüdür(17).

Obezite birçok pulmoner anormallikle ilişkili olabilir. Bunlar arasında azalmış göğüs duvarı kompliansı, artmış solunum yükü, artmış metabolik hıza bağlı artmış dakika ventilasyonu, azalmış total akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasite yer alır. Ağır obezite, obstrüktif uyku apnesi ve "obezite ventilasyon sendromu" ile ilişkili olabilir(18).

Obezitede kolesterol döngüsündeki artışlar ve safranın bileşimindeki değişiklikler sonucu safra taşı insidansı artar. Erkek hastalarda kolon, prostat, kadınlarda ise reprodüktif sistem ve safra kesesi kanserleri daha sıktır. Kadınlardaki endometrium kanseri yağ dokusunun miktarı ile doğru orantılıdır. Osteoartirit daha çok ayak ve diz eklemlerinde görülür ve fazla kiloların yaptığı mekanik travma nedeniyle

oluşur. Özellikle visseral obezite erkeklerde testosteronda azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca periferde artan östron ve östradiol LH pulslarının azalmasına neden olur. Kadınlarda ise androjenemi artar ve böylece disfonksiyonel uterus kanamaları, hirsitismus, akne gelişimi artar(19-21). BMI 30 ve üzerinde olan kişilerde özellikle kardiyovasküler hastalık olmak üzere tüm sebeplere bağlı mortalite artmaktadır(22).

iv. Tedavi

Obezitenin tedavisinin temel amacı, enerji girişini enerji tüketiminin altına indirmektir. Bu amaçla diyet ve egzersiz, psikolojik tedavi, obezitenin, varsa, sebebinin ortadan kaldırılması, cerrahi tedavi (bariatrik cerrahi), akapunktur ve ilaçlar kullanılır(23,24).

B. Hipotiroidizm

i. Giriş ve Genel Bilgiler

Hipotiroidizm kanda tiroid hormonlarının düşük bulunması durumudur. Eksik tiroid hormonu sekresyonu tiroid yetmezliği (primer) veya hipofiz veya hipotalamik hastalık (sekonder) nedeniyle olabilir. İyot eksikliği halen dünya çapındaki en sık hipotiroidizm nedenidir(24,25).

ii. Etiyoloji

Hipotiroidinin başlıca nedenleri tablo 3'de verilmiştir(2). Subklinik hipotiroidizm, klinik belirti ve bulguların olmaksızın, laboratuvar bulguların anormal olması durumudur.

Tiroid hormonuna rezistans kalıtsal bir sendromdur ve tiroid hormonlarına hedef dokuların cevaplılığında bir azalma ile karakterlidir(26).

Karaciğer hemangiomları gibi vasküler tümörlerde infantlarda tiroid hormonlarını inaktif hale dönüştüren tip 3 iodotironin deiodinaz enzimi aktivitesinin sıklıkla arttığı belirtilmektedir. Bu durum tüketim hipotiroidisi olarak nitelendirilmektedir(25).

Tablo 3. Hipotiroidi nedenleri
I. **Primer hipotiroidi:** a. Tiroid dokusunun tahribi veya kaybı: Otoimmün tiroidit, subakut tiroidit, ağrısız sessiz tiroidit, postpartum tiroidit Grawes hastalığı son dönemi Tiroidektomi ,Radyasyonla tahrib (İ-131 veya radyoterapi) Tiroid zedelenmesi Disgenetik tiroid Tiroidin infiltratif hastalıkları (amiloidoz, hemokromatoz, sarkoidoz, riedel stroma, skleroderma) Guatrojenler (Lityum, antitroid ilaçlar, amiodaron, sitokinler, etionamid) İyot eksikliği, İyot b. Tiroid agenezisi veya displazisi c. Tiroid hormon yapımı bozuklukları: TSH'ya cevapsızlık, reseptör defekti, tiroid hormonu sentez bozuklukları, iyotı-tiroglubulin metabolizması bozukluğu
II. Sekonder hipotiroidi: Hipofiz bezinden tiroid stimüle edici hormonun (TSH) eksikliği TSH'nın molekülündeki defekt sonucu etkisizliği
III. Tersiyer hipotirioidi Hipotalamik nedenle tirotiropin salgılatıcı hormon (TRH) eksikliğine bağlı TSH yetersizliği

iii. Klinik ve Tanı

Hipotiroidizm'in belirti ve bulguları, kabızlık, soğuk tahammülsüzlüğü, letarji ve menoraji gibi genel belirtiler olabilir. Zamanla entellektüel ve motor aktivitede yavaşlama başlar, iştah azalır, ağırlıkta hafif bir artma olur. Hastalar deri kuruluğundan, adalelerin sertleşmesinden ve kramplardan, saçlarının dökülmeye başlamasından ve kuru oluşundan yakınırlar. Soğuk intoleransı görülür. Hafıza ve konsantrasyon bozulabilir. Gece körlüğü, perspektif tipte işitme kaybı sıktır; bu tip sağırlık tiroidin organik iyot bağlama defekti ile birlikte Penred sendromudur. Letarji ve somnolans, hipotiroidi şiddetlendikçe belirginleşir. Yaşlılarda demans gelişir. Paranoid veya depresif tipte psikiyatrik reaksiyonlar, ajitasyon olabilir. Baş ağrısı, senkop,

konfüzyonel ataklar gözlenebilir. Miyokard kontraktilitesi ve nabız hızı azalabilir, bu da atım volümünün azalmasına ve bradikardiye neden olur. Artmış periferal direnç, diastolik hipertansiyona neden olabilir. Egzersiz gücü azalır, eforla nefes darlığı gelişebilir. Seröz kavite effüzyonları olabilir. Artralji, eklemlerde sertleşme, eklem sinovyalarında kalınlaşma ve effüzyonlar görülebilir. Periferde derin tendon reflekslerinin relaksasyonunda gecikme mevcuttur. Karpal Tunel Sendromu ve sinirde iletim hızı uzaması oldukça sıktır. Her iki cinsde libido azalmıştır ve uzun süren hastalıkta oligomenore veya ameore gelişebilir fakat menoraji de sıktır. Fertilite azalmış ve düşük insidansı artmıştır(2,24).

Otoimmün hipotiroidism özellikle vitiligo, pernisyöz anemi, addison hastalığı, alopesi areata ve tip1 diyabetes mellitus gibi diğer otoimmün hastalıkların semptom ve belirtileriyle birlikte olabilir. Tiroid ilişkili oftalmopati, otoimmün tiroiditli hastaların yaklaşık %5'inde gelişir(24).

Otoimmün tiroidite bağlı primer hipotiroidi, iyod yetersizliği, tiroid hormon sentez defekti, antitiroid ilaca bağlı hipotiroidi, tiroid hormonlarına periferik direncin arttığı hallerde tiroid büyüktür. Postablatif hipotiroidi, tiroidin primer atrofisi, tiroid bezi gelişim bozuklukları ve sekonder hipotiroidi ile nadiren periferik rezistans hallerinde tiroid palpe edilmeyebilir(2).

Azalan serum T4 düzeyi, hipotiroidzmin tüm çeşitlerinde ortaktır. Serum TSH primer hipotiroidizmde artmştır, sekonder hipotiroidizmde normal veya azalmıştır. Serum kolestrol, kreatinin fosfokinaz ve laktik dehidrogenez yükselebilir. EKG'de bradikardi, düşük amplütüdlü Q kompleksleri ve yassılaşan veya dönen T dalgaları görülebilir. Otoimmün hipotiroidismli hastaların %90- 95 'inde TPO antikorları pozitifitr. Normositik, normokrom anemi veya menoraji ve demir absorbsiyon bozukluğuna bağlı mikrositer hipokrom anemi görülebilir. BOS'da ve effüzyonlarda protein düzeyi artabilir(24).

iv. Tedavi

Hipotiroidi tedavisi tiroid hormonu replasmanına dayanır. Wolf-Chaikoff etkisi ve tiroid bezine yönelik otoantikor yapımını uyarması nedeni ile hastalar iyottan korunmalıdır.

C. Tirotoksikozis

i. Giriş ve Genel Bilgiler

Tirotoksikozis kanda tiroid hormonlarının artması durumudur. Klinik belirti ve bulguların olmadan, laboratuar bulgularının anormal olması "subklinik tirotoksikozis" diye adlandırılır. Tiroid hormon yapımının artışına bağlı olarak ortaya çıkan tirotoksikozis "hipertiroidizm" adını alır.

ii. Etiyoloji ve Patogenez

Tirotoksikozis'in etiyolojisi Tablo-4'te gösterilmiştir. Etiyolojide yer alan nedenler içerisinde en sık görülenleri Basedow Graves hastalığı, toksik nodüler ve mültinodüler guatr hastalığıdır.

Graves hastalığının başlıca özellikleri hipertiroidi ve aşağıdakilerden bir ya da birden fazlasıdır: guatr, egzoftalmi ve pretibial miksödem. Bir otoimmün hastalıktır ve remisyonlar ve nükslerle birlikte kronik bir seyir göster. En sık 30- 50 yaşlar arasında rastlanır(24,27). İngiltere'de yapılan Whickham çalışmasında, Graves hastalığının prevalansı kadınlarda %2,7, erkeklerde %0,23 olarak bulunmuştur(28). Klinik bulguları, TSH reseptörüne karşı gelişen uyarıcı TSH reseptör antikorlarının etkisi ile meydana gelir. Hastaların %10-25'inde klinik olarak belirgin oftalmopati vardır. Oftalmopatinin en erken belirtileri gözlerde kum atılmış hissi, gözlerde rahatsızlık ve gözyaşı fazlalığıdır. Göz bulguları, NOSPECS sınıflandırması ile değerlendirilir. Bu sınıflandırma göz tutulmasının derecesini gösterir, hastalığın gelişme derecesini göstermez.

Tablo 4. Titotoksikoz Etyolojisi
1. Baskılı TSH
Normal veya artmış radyoaktif iyot alımı:
- Graves hastalığı
- Toksik mültinodüler guatr
- Toksik Adenom
- Hidatiform mol/ koryokarsinam
Azalmış radyoaktif iyot alımı:
- Subakut tiroidit
- Sessiz tiroidit
- Postpartum tiroidit
- Tirotoksikoz factisia
- Metastatik foliküler karsinom
- Struma ovari
2. Normal veya artmış TSH
- TSH salgılayan hipofiz adenomu
- Tiroid hormon direnci

Toksik nodüler ve mültinodüler guatr hastalığı, zarındaki TSH reseptöründe mutasyonlar bulunduran tiroid folikül epitelyum hücrelerinden gelişir. Bu epitelyum hücrelerinden gelişen nodül veya nodüller, TSH'dan bağımsız olarak, yani otonom olarak tiroid hormonu üretir ve dolaşıma verirler. Trofoblastik hastalıklarda ise salgısı artan koriyonik gonadotropin TSH reseptörünü uyararak hipertiroidizme yol açmaktadır(29).

Tiroiditlerde hipertiroidinin nedeni sentez artışı değil, bezdeki yıkıcı değişiklikler ve depolanmış hormonun açığa çıkmasıdır. Boyuna yüksek dozda radyoterapi uygulanması ağrılı tiroidite ve geçici hipertiroidiye neden olabilir. Amiodaron ve interferon-alfanın tiroidde çok çeşitli işlevsel bozukluklara neden olduğu bildirilmiştir(30,31). Tirotoksikoz factisia, dışardan tiroid hormonu alımına bağlı gelişen tirotoksikozdur. Stroma ovari adı verilen over tümörlerinden ve foliküler tiroid karsinomlarının metastazlarından tiroid hormonu salınımı tirotoksikoza neden olabilir.

TSH salgılayan ön hipofiz tümörü olanlar ya da hipofizde tiroid hormonuna direnç olanlarda TSH biyolojik olarak normal TSH'den daha aktiftir, kandaki TSH'nin alfa alt birimindeki artış TSH salgılayıcı hipofiz tümörü için markerdir(32).

iii. Klinik ve Tanı

Tirotoksikozda iştah artışına rağmen olan kilo kaybı, hiperaktivite, sinirlilik ve irritabilite, kolay yorulma görülür. Uykusuzluk ve konsantrasyon bozukluğu sıktır; yaşlı hastalarda yanlışlıkla depresyonla karıştırılabilir. İnce tremor sık bir bulgudur, diğer nörolojik belirtiler hiperrefleksi, kas güçsüzlüğü ve fasikülasyonsuz proksimal miyopatiyi içerir(32,33).

En sık kardiyovasküler belirtiler; Çarpıntı,efor dispnesi, taşikardi, bazen prekordiyal ağrı,atriyal fibrilasyon, sistolik hipertansiyon, nabız basıncı artışı, apeksde 1. sesin şiddetlenmesi, sistolik üfürümdür(33).

Cilt sıklıkla sıcak ve nemlidir, hastalar özellikle sıcak havalarda aşırı terleme ve sıcak intoleransından yakınır. Palmar eritem, onikoliz ve daha az sıklıkla kaşıntı, ürtiker ve diffüz hiperpigmentasyon belirgin olabilir. Saçlar incelmiştir, alopesi görülebilir. Gastrointestinal transit zamanı kısalmıştır, bu da sıklıkla diare ve nadiren hafif steatore ile olan artmış dışkılama sıklığına neden olur. Kadınlarda sıklıkla oligomenore ve amenore gelişir, erkeklerde seksüel fonksiyon bozukluğu ve nadiren jinekomasti bulunabilir. Uzun süren tirotoksikoz osteopeniye neden olur(2,24,32,33).

Tanı laboratuar incelemelerine dayanır. Hastaların %2-5'inde (daha çok iyot alımının sınırda olduğu bölgelerde), sadece T3 artmıştır, Özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde ve yaşlılarda görülür. Serbest ve total T4 düzeylerinin artmış, T3 düzeylerinin normal olduğu T4 toksikozu, ağır tiroid dışı hastalığı olan, malnütrisyonlu hastalar ve amiadarona bağlı tirotoksikozda görülür(33). Hastaların önemli kısmında tiroid hormonları normalin üst sınırında veya biraz üstünde olabilir ve böyle hastalarda düşük TSH veya TRH'ya yetersiz TSH yanıtı, tirotoksikoz tanısını koydurur. TPO antikorlarının ölçümü ayırıcı tanıda yararlıdır.

Ultrason, radyoaktif iyot uptake testi (I-131 uptake testi) ve tiroid sintigrafisi hipertiroidilerin ayırıcı tanısında kullanılır. Ultrason ile tiroid bezinin iç yapısının, sintigrafisi ile fonksiyon dağılımının görülmesi amaçlanır. TSH salgılayan hipofiz tümörüne bağlı gelişen sekonder hipertiroidismde bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans incelemede hipofiz tümörü tesbit edilebilir(24).

iv. Tedavi

Hipertirodizmin tedavisinde antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot tedavisi, nodül içerisine alkol enjeksiyonu ve cerrahi tedavi yöntemleri kullanılır. Tüm tirotoksik hastaların iyot alımı engellenmelidir.

Lityum, tiroid hormon sekresyonunu inhibe eder. Tiyonamid ilaçlara ve iyoda karşı allerjisi olan hastalarda, 8 saatte bir 300-450 mg lityum karbonat geçici bir iyilik sağlamak üzere kullanılabilir(34).

Deksametazon (6 saatte bir 2 mg), tiroid hormon sekresyonunu ve periferik T4-T3 dönüşümünü azaltır ve immunosupressif etki gösterir. Ağır tirotoksikozda, propiltiyourasil, satüre potasyum iyodür ve deksametazon birlikte kullanıldığında, T3 düzeyi genellikle 24- 48 saat içinde normal sınırlara iner. Adrenerjik bulguları kontrol etmek amacıyla ve yardımcı bir tedavi olarak, adrenerjik antagonistler kullanılabilir.

D. Otonom Nöropati

i. Otonom Sinir Sistemi Klinik Bozuklukları

Otonom nöropati, kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner, pupil ve terleme disfonksiyonu ve karşıt hormonların hipoglisemi cevabında bozulmaya neden olan nöropati tipidir. Otonom sinir sistemi hastalıklarında görülen klinik bozukluklar şunlardır(3);

- Akut otonomik paralizi(disotonomik polinöropati; pür pandisotonomi)
- Primer otonomik yetmezlik, idiyopatik ortostatik hipotansiyon
- Periferik nöropatiye sekonder ortostatik hipotansiyon
- İnfant ve çocuklarda herediter disotonomiler

- Yaşlılıkta otonomik yetmezlik
- Horner (okülosempatik) ve Stellate ganglion sendromları
- Tetrapleji ve paraplejide sempatik ve parasempatik paralizi
- Akut otonomik kriz (sempatik fırtına)
- Terleme bozuklukları
- Mesane, bağırsak, seksuel fonksiyon bozuklukları, disfaji ve aspirasyon
- Nöromüsküler hastalığa bağlı ventilasyon bozuklukları

Erişkin dönemde semptomatik ve subklinik otonom nöropati yüksek mortalite ve ani ölüm riski taşır. Aritmi ve uzamış QT ani ölüm için önemli bir risk faktörüdür(35). Otonom sinir sistemi bozuklukları santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemi ile ilgili nedenlerden kaynaklanabilir. Klinik belirti ve bulgular otonomik cevapları kontrol eden refleks arkın kesilmesine bağlıdır. Refleksin kesintiye uğradığı yerin tanısı, klinik tabloya, otonom sinir sistemi testlerine, nöro-görüntüleme yöntemlerine bağlıdır.

ii. Otonom Sinir Sistemi Fonksiyon Testleri

Otonomik fonksiyon testleri, anamnez ve fizik muayene bulguları sonuca götürmediğinde, subklinik tutuluşu saptamada veya tedavinin etkilerini izlemede yararlıdır. Otonom nöropatiyi değerlendirmede basit ve sık kullanılan testler pupil refleksi ve kardiyovasküler fonksiyon testleridir. Kan basıncındaki normal diürnal ritmin bozulması ve nokturnal hipertansiyon otonom nöropati açısından önemli bulgudur. Fonksiyonel özellikleri belirlemede fizyolojik ve farmakolojik testler yararlıdır(Tablo 5). Fizyolojik testler invaziv değildir ve otonomik fonksiyon için nicel ve bölgesel bilgi sağlar. Farmakolojik testler patofizyolojik anormallikleri açıklayabilir ve tedavide yol gösterici olabilir. Bazı testler özellikle sempatik fonksiyon anormalliklerie, diğerleri parasempatik veya baroreseptör fonksiyonlarına duyarlı olduklarından testlerin kombinasyonu gereklidir(3,36).

Sudomotor fonksiyon testleri sempatik efferent yolakların bütünlüğünün değerlendirilmesinde kullanılır. Terleme kapasitesi nitel ve nicel olarak ölçülebilir. En basit testler filtreli kağıt parçalarına ter emdirildikten sonra tartmaktan ibarettir. Bir

Tablo 5. Otonomik Fonksiyonun Klinik Testleri	
Test	Normal Yanıt
İnaziv Olmayan Yatak Başı Testleri	
Ayakta Kan Basıncı	Kb Düşmesi<30/15mmhg
Ayakta Kalp Hızı Yanıtı	Yükselme11-90nabıız/Dak,30/15 Oranı>1.04
İsometrik Egzersiz	Diyastolik Kb'da Yükselme 15mmg
Solunumla Kalp Hızı Değişkenliği	Max.-Min. Kalp Hızı>15nabız/Dak, E/İ
Valsalva Oranı	>1.4
Ter Testleri	Vücut Ekstremitelerin Fazla Terlemesi
Akson Refleksi	Lokal Piloereksiyon, Terleme
Plazma Noradrenalin Düzeyi	Ayakta, Tilt Sırasında Yükselme
Plazma Vasopressin Düzeyi	Hipotansiyonun İndüklemesi İle Yükselme
İnaziv Testler	
Valsalva Manevrası (Uygun Arteriyal Katater Veya Devamlı Noinvaziv Kb Ölçümüne Yanıt)	Faz I:Kb Yükselmesi Faz II: Kb Azalması Sonrası Plato, Taşikardi Faz III: Kb Düşmesi Faz IV: Kb Yükselmesi, Bradikardi
Barorefleks Sensitivitesi	(1)Yükselen Kb'nin İndüklenmesi İle Kalp Hızı Yavaşlaması (2) İndüklenen Kb Yükselmesine Sabit Yanıt
Basınç Yapan İlaçların İnfüzyonu	Kb Yükselmesi, Kalp Hızı Yavaşlaması
Vazomotor Kontrolün Diğer Testleri	
Işınsal Vücut Isınması	Elde Kan Akımı Artışı
Eli Sıcak Suya Batırma	Karşı Teraftaki Elde Isı Artışı
Soğuk Basınç Testi	Kan Akımının Azalması, Kb Yükselmesi
Emosyonel Stres	Kb Yükselmesi
Pupil İnnervasyonu Testleri	
%4 Kokain	Pupil Dilatasyonu
%0.1adrenalin	Yanıt Yok
%1 Hidroksiamfetamin Hidrobromid	Pupil Dilatasyonu
% 2.5methakolin 0.125pilokarpin	Yanıt Yok

Kaynak: Mcleod Ve Tuck

diğer test şekli ise toz haline getirilmiş kömürün cilde serpildiğinde ıslak alanlara yapışırken kuru alanlara yapışmadığının görülmesidir. Kantitatif sudomotor akson refleks testi asetilkolinle in düklenen terleme ile oluşan bölgesel otonomik fonksiyonun bir ölçüsüdür. Isı düzenleyici terleme testi vücut sıcaklığındaki artışa cevap olarak ortaya çıkan bölgesel terlemenin nitel ölçümünü oluşturur. Kol ve bacaklarda galvanik deri cevaplarının ölçümü terlemenin varlığı veya yokluğunu gösteren bir diğer nitel testtir(3,36,37).

Bu çalışmada terleme, diabetik ayak sendromunu erken tanıma flasteri olarak kullanılan ve Kobalt-II-Clorid çözeltisi içeren indikatör flasterler ile değerlendirildi. Testte Kobalt-II-Clorid çözeltisinin ıslakla temasındaki maviden pembeye renk değişimi özelliği kullanılarak derinin nemlilik durumu algılanabilmektedir(4).

iii. Terleme Bozuklukları

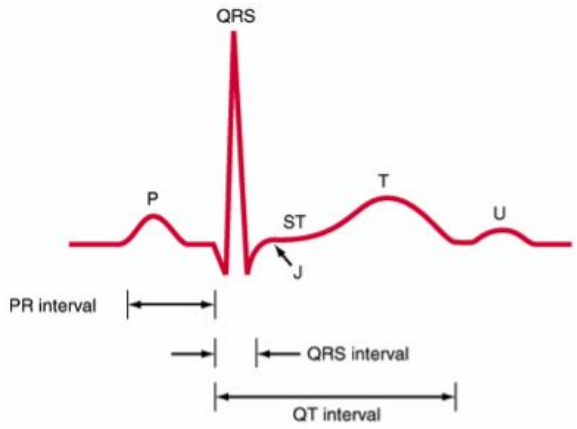
Terlemedeki artış ya da azalmalar, otonomik termoregülatuvar fonksiyondaki bozukluklarla ilgilidir. Hiperhidrozis bir uyarana karşı oluşan terlemenin arttığı bir durumdur. Genel ya da sınırlandırılmış olabilir, epizodiktir. Feokromasitomada dramatik boyutta hiperhidrozis oluşabilir ve güçlü sempatik eksitasyon sırasında ortaya çıkabilir. Adrenerjik yanıttan sorumlu olan küçük sinir liflerinin hasarı fazla terlemeye neden olabilir, ağrılı mononöropatilerde lokalize ve bazı ağrılı polinöropatilerde difüz olarak gözlenir. Spinal paraplejilerde vücudun bir yarısında terleme kaybı, diğer tarafta kompansetuar olarak terlemenin artışına neden olur. Lokalize hiperhidrozisli olgularda T2-T4 düzeyinden geçen sempatik sinirlerin artmış aktivitesiyle giden ter bezi innervasyonıının arttığına dair kanıtlar vardır. Aksiler, palmar ya da ayaklarda hiperhidrozis görülebilir. T2 ve T3'deki sempatik ganglionların çıkarılması, palmar terlemesi olan vakaların birçoğunu rahatlatır. Etkilenen deri bölgesine botulinium toksini uygulaması etkili olabilir. Ayırıcı tanıda; soğuk, ıslak eller anksiyetede, ellerin nemli fakat sıcak olması hipertiroidizmde görülür(3,37).

Hipohidrozis disotonomilerde görülür ancak paradoksal olarak hastalar tarafından artmış terleme olarak tariflenebilir. Hastalar vücutlarının önemli bir bölümünde terleme yeteneklerini kaybedip, sadece boyun ve fasiyal alanda terlerler.

Terlemenin kaybı özel bir tıbbi tedavi gerektirmez ancak iyi bir hidrasyon ile alkol ve sıcak ortamlardan kaçınma öneri1ebilir(37).

E. Düzeltilmiş QT Aralığı ve Klinik Önemi

Q dalgasının başlangıcından T dalgasının izoelektrik hatta dönüşüne kadar geçen süre QT mesafesi olarak adlandırılır. QT mesafesi, ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyonu için geçen süreyi yansıtır. Erişkinlerde 0.35 ile 0.44 saniye arasında ve kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir. Kalp hızının QT mesafesindeki etkisini ortadan kaldırmak için, kalp hızına göre QT aralığının düzeltilmesi (QTc) gerekir. QTc, Bazzet tarafından 1920 yılında tanımlanan formüle göre hesaplanır. Bazzet formülünün yüksek kalp hızlarında yeterli düzeltmeyi yapamadığı için Hodges ve arkadasları tarafından yeni bir formül önerilmiştir(38,39).



Düzeltilmiş QT hesaplaması:

Bazzet formülü: $QTc = QT/\sqrt{RR}$

Hodges formülü: $QTc = QT + 1.75(hız-60)$

Şekil 1. Normal elektrokardiogram

Düzeltilmiş QT mesafesinin üst sınırı 0.46 sn (460 ms) dir. Bu süre;

• Elektrolit bozuklukları (Ca, K)

• Bazı ilaçlar (antiaritmikler, psikotrop ilaçlar)

• Santral sinir sistemi hastalıkları (subaraknoid kanama, menejit)

• Kardiyak otonom fonksiyon bozukluğu, aritmiler, sol ventrikul hipertrofisi, koroner kalp hastalığı, iskemi

• Hipotermi, sempatik aktivasyon, hiperinsulinemi, alkol toksisitesi

• Konjenital uzun QT sendromları gibi nedenlerle değişebilir(40).

Koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi çeşitli hastalıklarda uzamış QT mesafesi ve ani kardiyak ölüm arasındaki ilişki bilinmektedir. Diyabetik hastalarda da otonom nöropatiye bağlı olarak QT mesafesi uzamaktadır ve bu uzama ani ölümlerle ve total mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. Uzamış QT aralığı, hem koroner arter hastalığı ve hem de otonomik nöropatiye bağlı artmış ani ölüm riskini gösterir(40-45).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 2006- 2009 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı poliklinik ve kliniklerine başvuran hastalar üzerinde yapıldı. Çalışmaya 18-80 yaş arası, şişmanlık, hipotiroidizm ve tirotoksikoz hastalıkları olan 25'er olgu ve kontrol grubu olarak sağlıklı 25 olgu kabul edildi. Olguların yaşları ve cinsleri kaydedildi.

Şişman grup ve kontrol grubundaki olguların verteks-topuk mesafesi metrik olarak ölçülüp kaydedildi. Ağırlık ölçümü taşınabilen bir baskül ile ölçülüp kaydedildi. Vücut kitle indeksi (Body Mass Index, BMI) Quetelet formülü (Ağırlık (kg) / Boy $(m)^2$) ile hesaplandı.

Kandaki tiroid hormonu (FT4, 1181053700V14, Mannheim) ve TSH (TSH, 11810430001V16, Mannheim) ölçümleri ticari kitler kullanılarak, Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuarı'nda Roche Modulary System E - 170 cihazı ile *elektrokemilüminesans* yöntemiyle yapıldı.

QT aralığının ölçümleri için hastaların 12 kanallı EKG (Hewlett Packard, M1772A) kayıtları alındı. EKG kayıtları, kayıt cihazı kullanılarak 25 mm/sn ve 10 mm/mV genlikte yapıldı. Q dalgasının başından T dalgasının izoelektirik hatta döndüğü son noktaya kadarki mesafe QT aralığı olarak milisaniye cinsinden ölçüldü. U dalgası olan EKG'lerde T ve U dalgaları arasındaki en düşük nokta T dalgasının sonu olarak kabul edildi. T dalgasının bitişi tam olarak tespit edilemeyen derivasyonlar analiz edilmedi. Kalp hızına göre Bazzet formülü ($QT/\sqrt{R\text{-}R}$) ile düzeltilmiş QT aralığı hesaplandı ve kaydedildi.

Ter testi Neuropad (PZN 4143452, Köln) (diabetik ayak sendromunu erken tanıma flasteri) ürünü ile yapıldı. Flasterin Emprenye çözeltisi, Kobalt(II)-kolorid çözeltisi temelli susuz endikasyon maddesinden oluşmaktadır. Flasterin geldiği ve yapışacağı yeri kuru bir bezle temizlendikten sonra, kullanımdan önce reaksiyon alanının tamamının mavi olduğuna kanaat getirilerek ayak başparmağının alt tarafındaki kaba yere yapıştırıldı. Yapıştırdıktan sonra 10 dakika hastaya kuru bir yerde ayakta durması veya dolaşması söylendi. 10 dakika sonra flaster söküldü. Kompresin

tamamen pembeye dönüşmesi “normal” kabul edildi. İstatistik çalışmada 1 (bir) rakamı ile adlandırıldı. Reaksiyon alanının mavi kalması veya bir kısmının pembeleşip bir kısmının mavi kalması patalojik kabul edildi ve “anormal” olarak değerlendirildi. İstatistik çalışmada 2 (iki) rakamı ile adlandırıldı.

Diyabetes mellitus, otonom nöropati, santral sinir sistemi hastalıkları (subaraknoid kanama, menejit), kardiyak otonom fonksiyon bozukluğu, sol ventrikül hipertrofisi, koroner kalp hastalığı, iskemi, EKG de dal bloğu ve aritmiler, hipotermi, sempatik aktivasyon, hiperinsulinemi, alkol toksisitesi, konjenital uzun QT sendromları, QT uzamasına veya dispersiyonuna yol açan ilaç kullanımı (probucol, amiodarone, eritromisin, klaritromisin, terfenadin gibi) ve elektrolit bozukluğu, alerji ve ekzematik deri hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma parametrelerinin karşılaştırılması t- testi ile, birbirleri ile ilişkileri lineer korelasyon ile değerlendirildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı.

Kaynaklar metin içerisinde ve metin sonunda Vancouver sistemine (dizisel, sayısal sistem) göre yazıldı(46).

Çalışmaya dahil edilen her birey bilgilendirilerek onayı alındı ve tüm çalışma sürecinde insanlar üzerindeki biyomedikal araştırmalara düzen getiren Helsinki Deklarasyonu‘na uyuldu.

3. BULGULAR

Çalışmaya toplam 100 olgu alındı. Olguların yaşları 18 ile 80 arasında değişmekte olup 48 erkek, 52 kadın idi. Yaş ortalaması 47,14±17,7 bulundu.

Şişman - (25 olgu) hasta grubunun verileri Tablo-6'da, Hipotiroidik - (25 olgu) hasta grubunun verileri Tablo-7'de, Tirotoksik- (25 olgu) hasta grubunun verileri Tablo-8'de, Sağlıklı kontrol- (25 olgu) hasta grubunun verileri Tablo-9'da gösterilmiştir.

Tablo-6: Şişman Hasta Grubunun Verileri

	Adı	Yaşı	Cinsi	Boy(m)	Kilo(kg)	BMI(kg/m²)	Ter Testi	QTc(ms)
1.	B. K.	34	Bayan	1.57	95	38.5	Normal	384
2.	R. C.	26	Bayan	1.58	90	36.1	Normal	377
3.	E. A.	32	Bayan	1.60	114	44.5	Normal	413
4.	N. Ç.	29	Bayan	1.50	100	44.4	Normal	377
5.	N. Ş.	46	Bayan	1.55	105	43.7	Normal	417
6.	M.Ö.	77	Bayan	1.50	120	53.3	Normal	450
7.	Ş. A.	21	Bayan	1.59	105	41.5	Normal	358
8.	S.A.	23	Bayan	1.57	130	52.7	Normal	349
9.	İ. E.	70	Bayan	1.55	96	40	Normal	472
10.	Y. D.	65	Bayan	1.48	85	38.8	Normal	413
11.	G. Y.	39	Bayan	1.65	145	53.3	Normal	535
12.	S. S.	59	Bayan	1.60	110	43	Normal	413
13.	K. A.	69	Bayan	1.65	106	38.9	Normal	424
14.	H. N.	59	Erkek	1.70	98	33.9	Normal	330
15.	A. D.	49	Erkek	1.66	105	38.1	Anormal	450
16.	R. A.	62	Erkek	1.65	98	36	Normal	447
17.	G. Ç.	78	Erkek	1.63	102	38.4	Normal	417
18.	S. D.	53	Erkek	1.72	110	37.2	Normal	458
19.	Ö. C.	44	Erkek	1.78	112	35.3	Normal	358
20.	E. T.	38	Erkek	1.78	120	37.9	Normal	417
21.	V. S.	32	Erkek	1.75	106	34.6	Normal	360
22.	L. Ş.	55	Erkek	1.75	105	34.3	Normal	472
23.	L.O.	63	Erkek	1.68	96	34	Normal	334
24.	E. E.	37	Erkek	1.73	140	46.8	Normal	469
25.	S. K.	56	Erkek	1.67	110	39.4	Normal	413

Tablo-7:Hipotiroidik Hasta Grubunun Verileri							
	Adı	**Yaşı**	**Cinsi**	**TerTesti**	**QTc(ms)**	**TSH(uIU/mL)**	**FT4(ng/dL)**
1.	E. E.	41	Bayan	Normal	384	6.04	0.88
2.	A. K.	51	Bayan	Normal	516	100.0	0.74
3.	M. T.	63	Bayan	Normal	436	65.08	0.62
4.	Z. A.	29	Bayan	Normal	384	100.0	0.27
5.	Ç. Y.	26	Bayan	Normal	393	100.0	0.32
6.	M. Ç.	58	Bayan	Normal	447	5.71	0.76
7.	S. A.	52	Bayan	Normal	403	5.96	0.89
8.	A. K.	69	Bayan	Normal	368	7.96	0.66
9.	K. B.	62	Bayan	Normal	471	56.8	0.60
10.	L. B.	59	Bayan	Normal	449	6.98	0.86
11.	H. T.	46	Bayan	Normal	436	5.1	0,83
12	E. G.	55	Bayan	Normal	440	47.32	0.61
13.	S. A.	35	Bayan	Normal	403	74.74	0.47
14.	K. A.	36	Erkek	Normal	349	9.28	0,91
15.	S. K.	40	Erkek	Normal	375	16.05	0,92
16.	B. K.	71	Erkek	Normal	388	79.9	0.06
17.	M. Ş.	38	Erkek	Normal	388	72.82	0.82
18.	M. T.	37	Erkek	Normal	377	72.9	0.56
19.	M. Y.	33	Erkek	Normal	341	100.0	0.33
20.	M. A.	63	Erkek	Normal	377	17.72	0.87
21	M. K.	61	Erkek	Normal	499	12.36	0.80
22.	B. K.	60	Erkek	Normal	400	4.81	0.91
23.	İ. Y.	54	Erkek	Normal	403	65.81	0.92
24.	G. M.	24	Erkek	Normal	530	8.42	0.91
25.	A. T.	33	Erkek	Normal	444	21.03	0.68

Tablo-8:Tirotoksik Hasta Grubunun Verileri							
	Adı	**Yaşı**	**Cinsi**	**TerTesti**	**QTc(ms)**	**TSH(uIU/mL)**	**FT4(ng/dL)**
1.	F. K.	79	Bayan	Normal	444	0.006	7.77
2.	A. B.	57	Bayan	Normal	428	0.006	2.88
3.	S. C.	47	Bayan	Normal	403	0.005	1.91
4.	S. H.	45	Bayan	Normal	393	0.005	1.82
5.	Z. Y.	80	Bayan	Normal	428	0.005	2.78
6.	V. İ.	57	Bayan	Normal	500	0.144	2.01
7.	E. S.	71	Bayan	Normal	568	0.005	2.71
8.	Z. D.	74	Bayan	Normal	375	0.010	2.66
9.	S. K.	34	Bayan	Normal	350	0.005	4.48
10.	B. A.	21	Bayan	Anormal	400	0.007	4.30
11.	Z. N.	37	Bayan	Normal	413	0.029	2.14
12.	F. K.	19	Bayan	Normal	358	0.005	2.83
13.	S. K.	69	Bayan	Normal	436	0.005	1.84
14.	O. K.	60	Erkek	Anormal	361	0.005	2.23
15.	A. P.	57	Erkek	Normal	367	0.005	1.96
16.	S. K.	27	Erkek	Anormal	465	0.005	2.85
17.	F. Ş.	30	Erkek	Normal	465	0.005	5.52
18.	H. K.	79	Erkek	Normal	485	0.005	1.92
19.	A. A.	33	Erkek	Normal	375	0.038	1.78
20.	N. Ç.	51	Erkek	Normal	384	0.006	1.72
21.	Z. Ç.	71	Erkek	Normal	343	0.006	3.68
22.	İ. P.	61	Erkek	Normal	388	0.005	1.74
23.	C. Ç.	71	Erkek	Normal	384	0.005	1.76
24.	Ç. T.	34	Erkek	Normal	413	0.005	6.33
25.	N. I.	36	Erkek	Normal	361	0.109	1.87

Tablo-9: Sağlıklı Kontrol Grubunun Verileri										
	Adı	**Yaşı**	**Cinsi**	**Boy (m)**	**Kilo (kg)**	**BMI (kg/m²)**	**Ter Testi**	**QTc (ms)**	**TSH (uIU/mL)**	**FT4 (ng/dL)**
1.	G. A.	66	Bayan	1.73	80	26.7	Normal	485	2.32	1.19
2.	K. B.	21	Bayan	1.65	54	19.8	Normal	403	2.54	1.47
3.	F. B.	21	Bayan	1.62	60	22.9	Normal	465	1.14	1.46
4.	H. S.	35	Bayan	1.60	58	22.7	Normal	413	1.07	1.20
5.	K. K.	32	Bayan	1.55	56	23.3	Normal	436	0.467	1.25
6.	N. E.	43	Bayan	1.60	75	29.3	Normal	447	2.7	0.96
7.	P. A.	21	Bayan	1.50	42	18.7	Normal	358	1.19	1.27
8.	S. Ö.	31	Bayan	1.55	45	18.7	Normal	400	1.62	1.12
9.	B. İ.	47	Bayan	1.68	75	26.6	Normal	417	0.5	1.16
10.	F. A.	30	Bayan	1.48	51	23.3	Normal	450	0.702	1.44
11.	S. G.	24	Bayan	1.70	56	19.4	Normal	458	2.82	1.26
12.	H. B.	36	Bayan	1.65	70	25.7	Normal	350	0.531	1.22
13.	F. E.	51	Bayan	1.66	68	24.7	Normal	450	1.1	1.46
14.	E. K.	73	Erkek	1.67	61	21.9	Normal	450	0.77	1.64
15.	S. K.	58	Erkek	1.72	70	23.7	Normal	440	1.14	1.10
16.	M. B.	62	Erkek	1.68	63	22.3	Normal	542	1.02	1.28
17.	A. E.	45	Erkek	1.70	65	22.5	Normal	393	1.13	0.96
18.	M. A.	59	Erkek	1.73	64	20.9	Anormal	465	3.43	0.93
19.	M. Y.	35	Erkek	1.77	85	27.1	Normal	368	1.06	1.04
20.	A. Ç.	18	Erkek	1.70	68	23.5	Normal	403	1.07	1.40
21.	A. K.	18	Erkek	1.67	58	20.8	Normal	377	3.11	1.57
22.	E. A.	49	Erkek	1.70	62	21.5	Normal	426	0.569	1.29
23.	S. A.	35	Erkek	1.75	82	28.4	Normal	436	3.96	1.55
24	Y. E.	63	Erkek	1.66	61	22.1	Anormal	447	1.15	0.97
25.	Ö. Ş.	29	Erkek	1.78	79	24.9	Normal	408	0.731	0.96

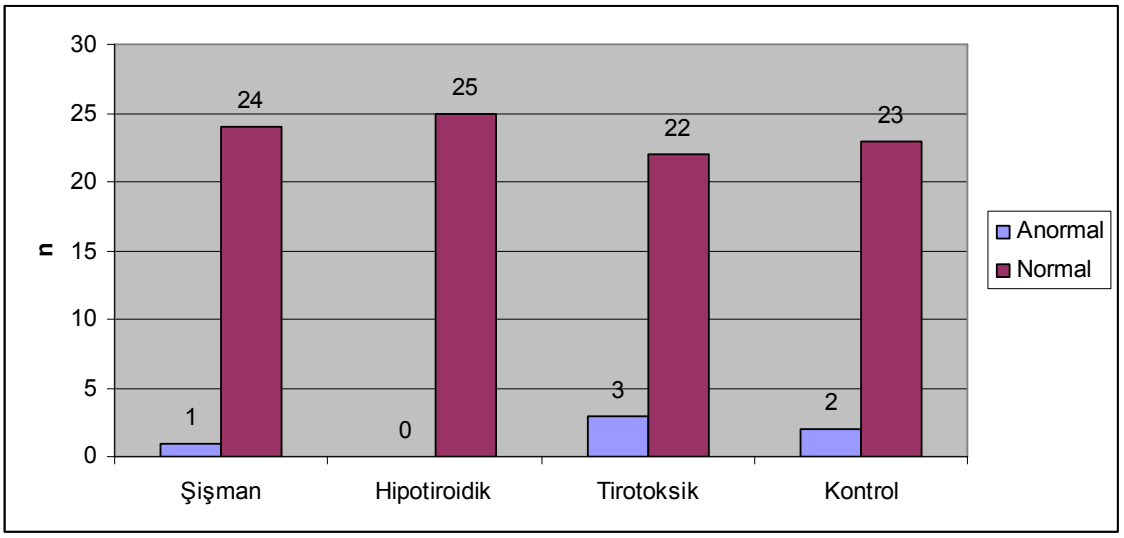
Şişman grupta yaş ortalaması 48,6±17,0, hipotiroidik grupta yaş ortalaması 47,8±14,1, tirotoksik grupta yaş ortalaması 52,0±19,4 ve kontrol grubunda yaş ortalaması 40,1±16,5 bulundu.

BMI değeri, şişman grupta 40,6±5,9 (33,9-53,3) ve kontrol grububunda 23,3±2,9 (18,7- 29,3) idi. Aralarında anlamlı fark vardı($t = 12,7$, $p<0.0001$).

TSH düzeyi hipotiroidik grupta 42,5±37,1 (4,81-100), tirotoksik grupta 0,017±0,034 (0,005-0,144) ve kontrol grubunda 1,5±1,0 (0,467-3,96) idi. Aralarında anlamlı fark vardı($t=-5,4$, $t=7,3$, $p<0.0001$).

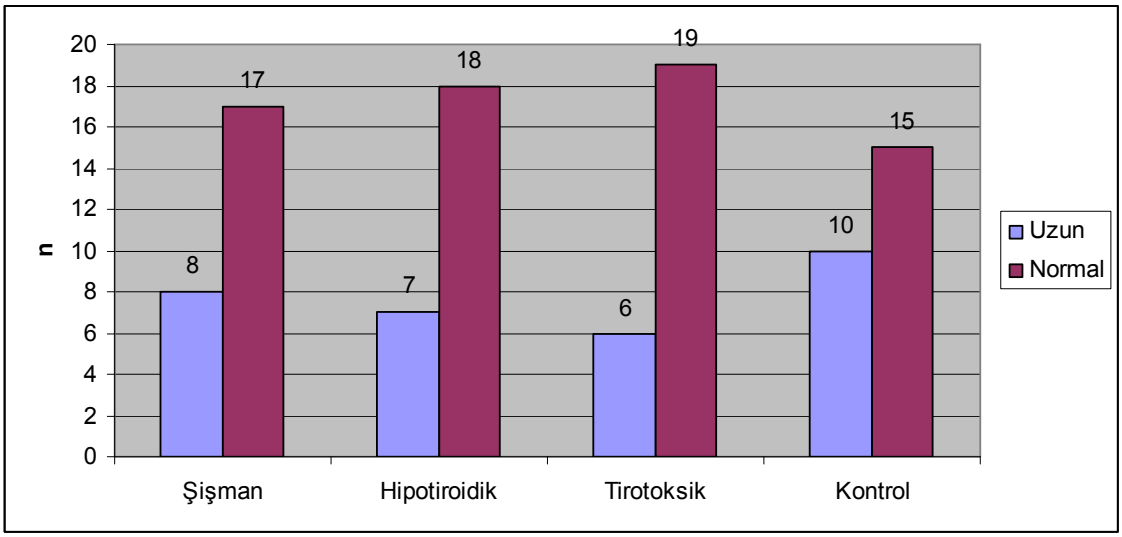
ST4 hipotiroidik grupta 0,7±0,3 (0,61-0,92), tirotoksik grupta 2,9±1,6 (1,72-7,77) ve kontrol grubunda 1,2±0,2 (0,93-1,64) bulundu. Aralarında anlamlı fark vardı($t=-8,0$, $t=-5,0$, $p<0.0001$).

Ter testi şişman grupta 24 (%96) olguda normal, 1 (%4) olguda anormal, hipotiroidik grupta olguların tümünde normal, tirotoksik grupta 22 (%88) normal, 3 (%12) anormal ve kontrol grubunda 23 (%92) olguda normal, 2 (%8) olguda anormal bulundu(Şekil-2). Hasta gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.



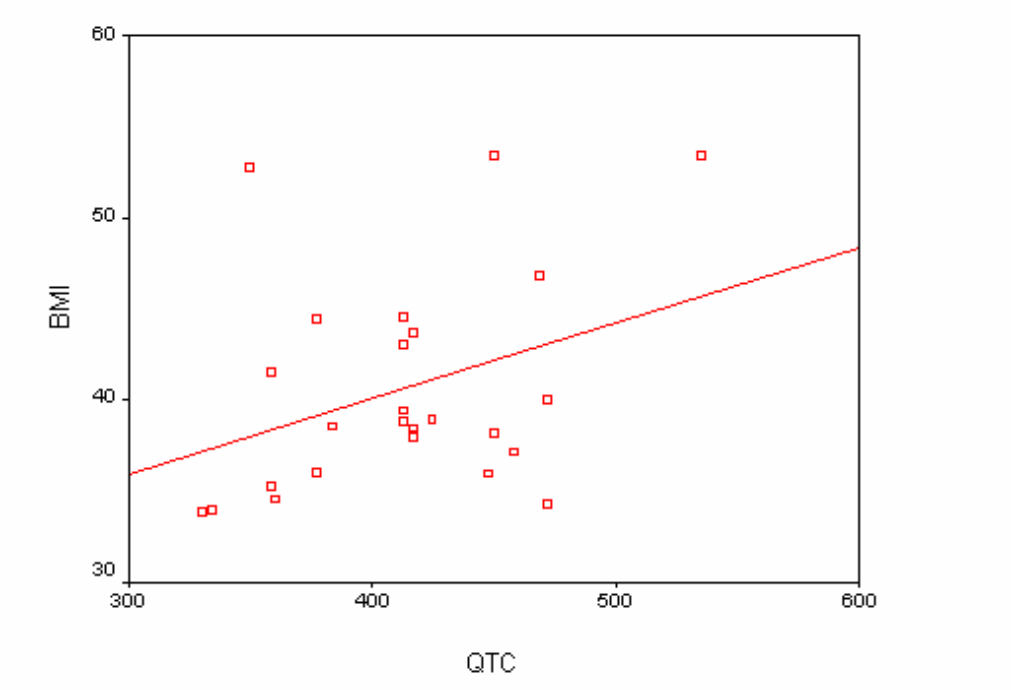
Şekil-2: Ter Testi Sonuçları

QTc obez grupta 412,3±50,2, hipotiroidik grupta 416,0±49,7, tirotoksik grupta 411,5±53,8 ve kontrol grubunda 427,5±42,6 bulundu. QTc'nin 440milisaniyeden uzun olması QTc uzaması olarak kabul edildiğinde; şişman grupta 8 (%32), hipotiroidik grupta 7 (%28), tirotoksik grupta 6 (%24) ve sağlıklı grupta 10 (%40) olguda QTc uzaması tespit edildi(Şekil-3). Hasta gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

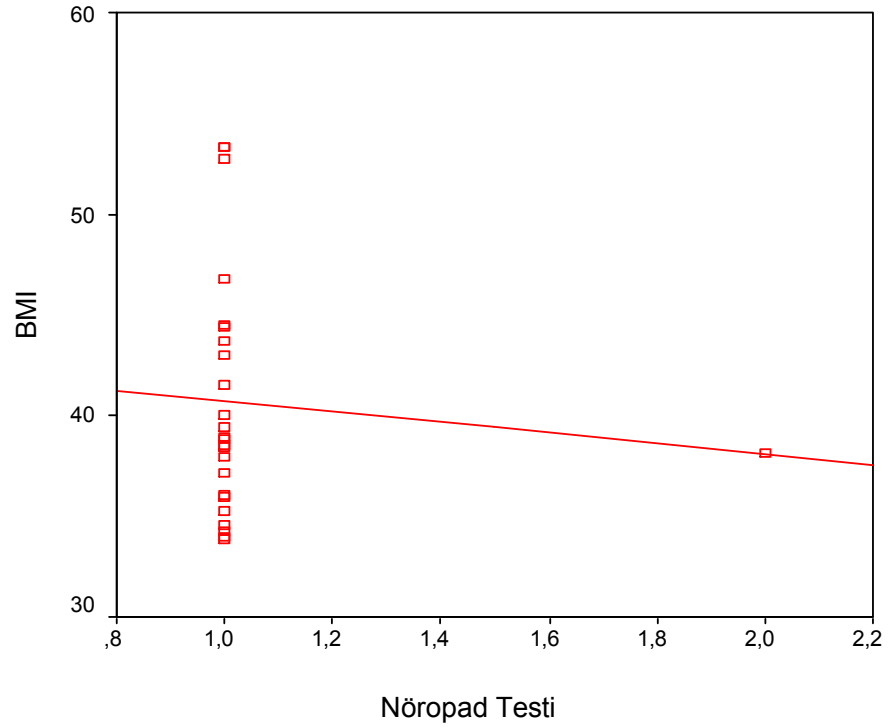


Şekil-3: QTc Sonuçları

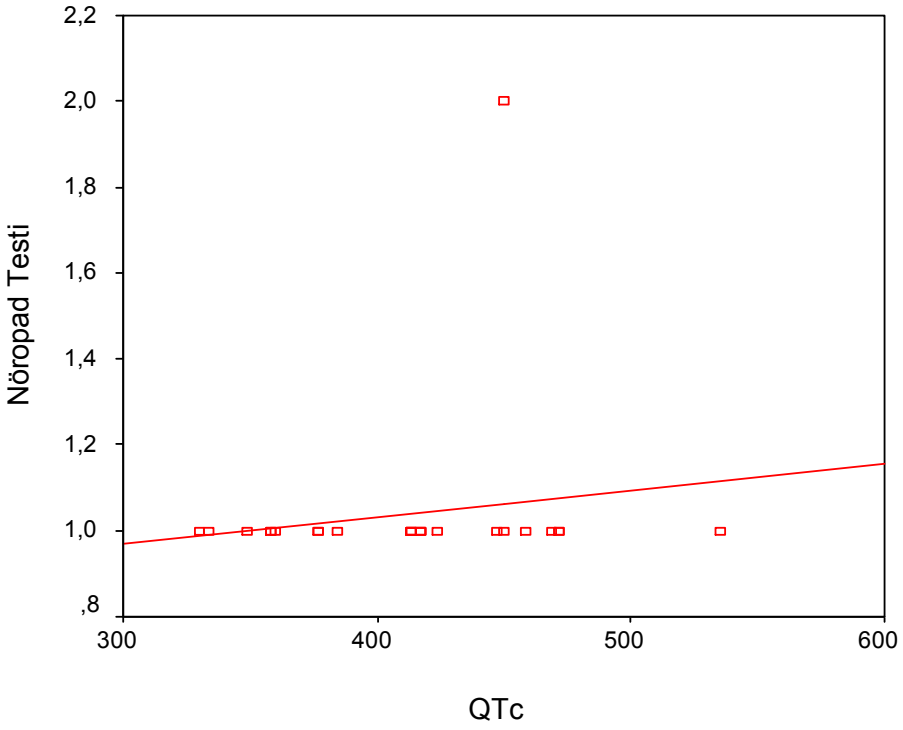
Şişman grupta BMI ile QTc arasında (r=0,3, p=0,2), BMI ile Nöropad testi arasında (r=0,09, p=0,7) ve QTc ile Nöropad testi arasında (r=0,2, p=0,4) korelasyon bulunamadı(Şekil-4a,b,c).



Şekil-4a: Şişman Grupta BMI-QTc korelasyonu

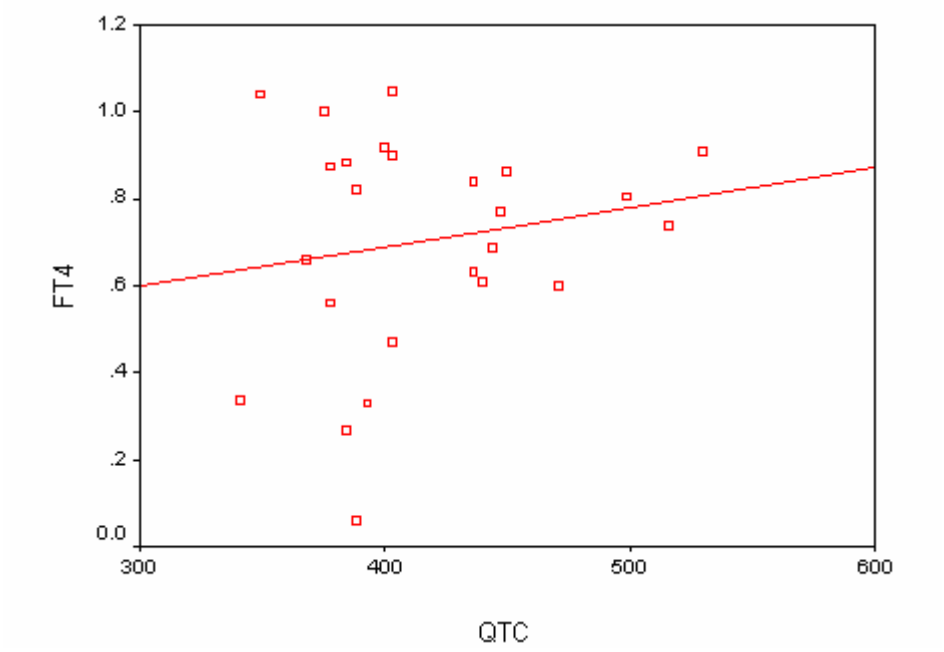


Şekil-4b: Şişman Grupta BMI-Nöropad testi korelasyonu

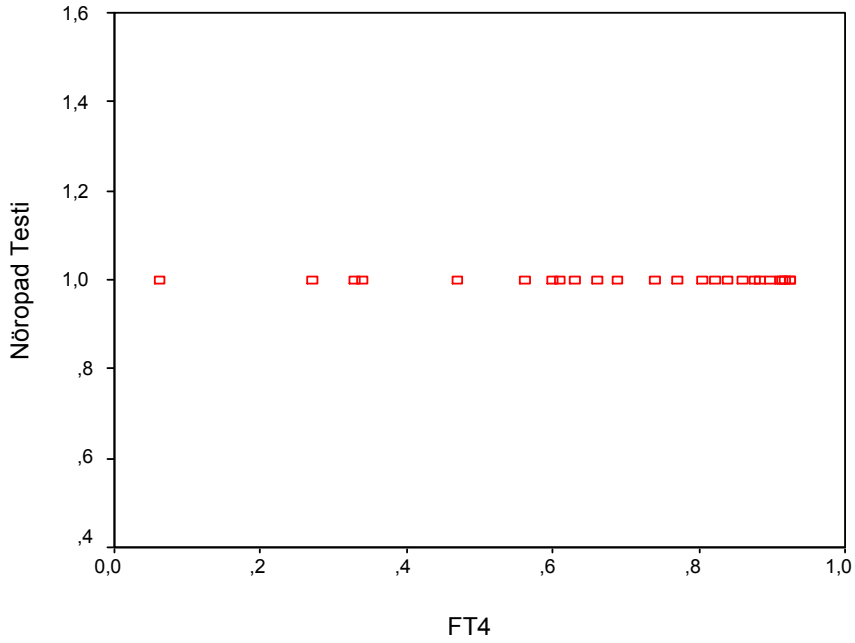


Şekil-4c: Şişman Grupta Nöropad testi-QTc korelasyonu

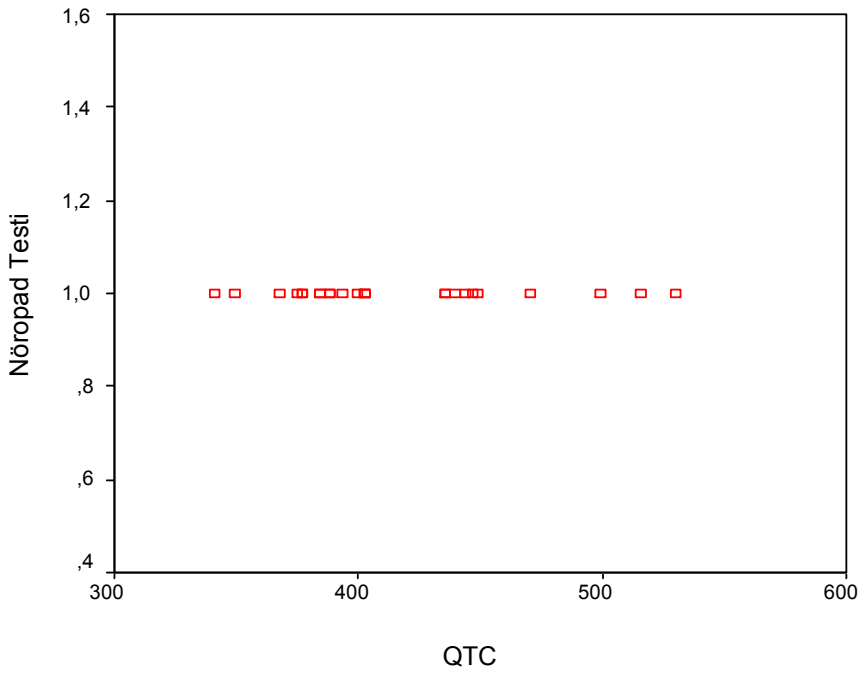
Hipotiroidik hasta grubunda kan serbest T4 düzeyi (ST4, FT4) ile QTc arasında (r=0,05, p=0,9), FT4 ile Nöropad testi arasında (r=0,0, p>0,5), QTc ile Nöropad testi arasında (r=0,0, p>0,5) korelasyon bulunamadı(Şekil-5a,b,c).



Şekil-5a: Hipotiroidik Grupta FT4-QTc Korelasyonu

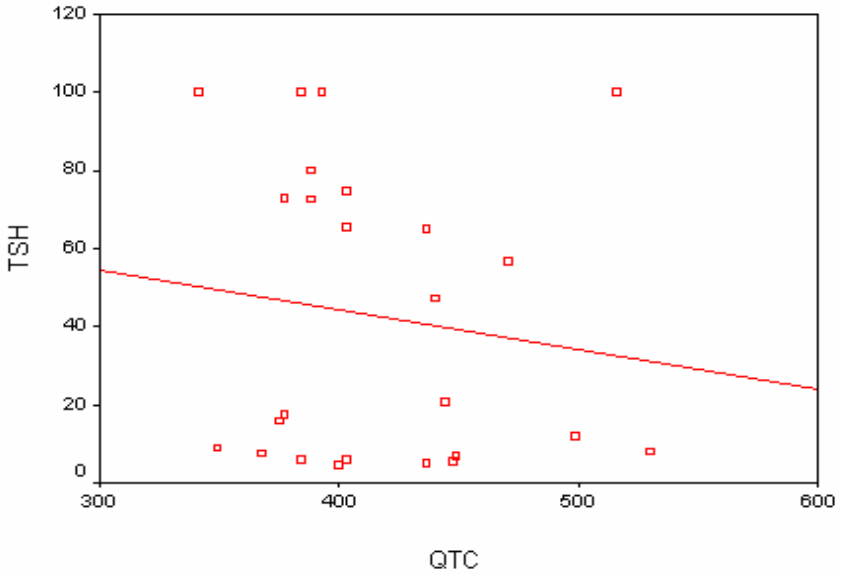


Şekil-5b: Hipotiroidik Grupta Nöropad Testi- FT4 Korelasyonu

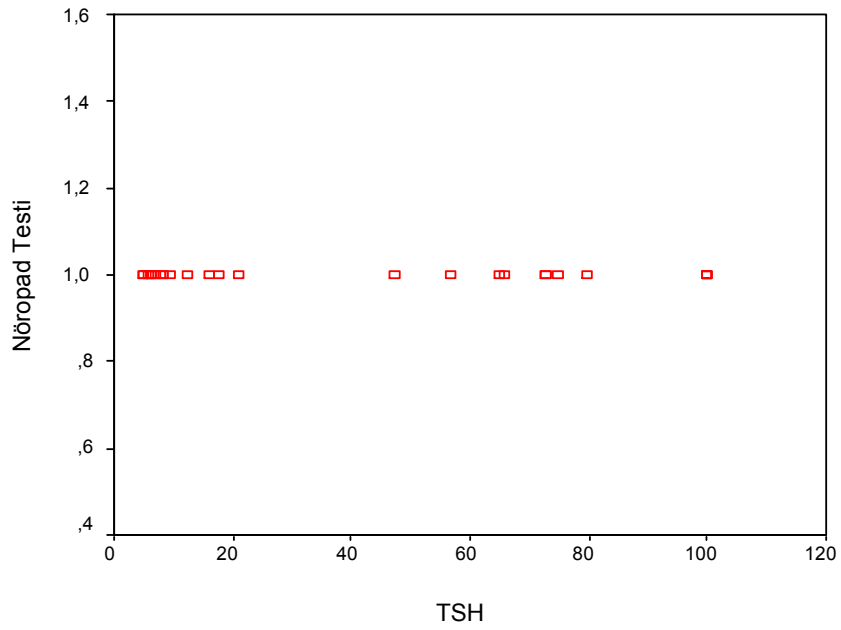


Şekil-5c: Hipotiroidik Grupta Nöropad Testi- QTc Korelasyonu

Yine hipotiroidik hasta grubunda kan TSH düzeyi ile QTc arasında (r=0,2, p=0,4) ve kan TSH düzeyi ile Nöropad testi arasında (r=0,0, p>0,5) korelasyon bulunamadı(Şekil6a,b).

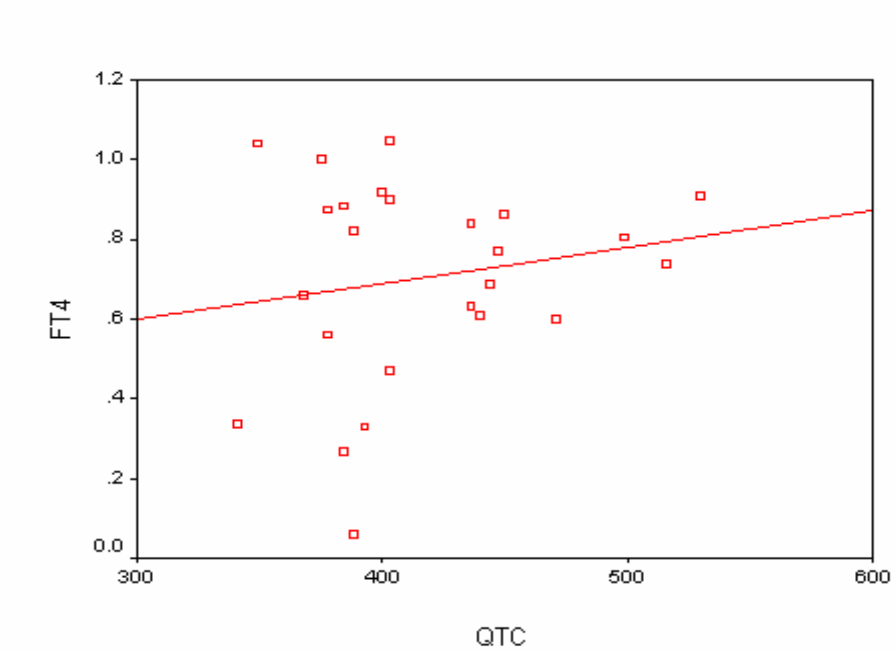


Şekil-6a: Hipotiroidik Grupta TSH-QTc Korelasyonu

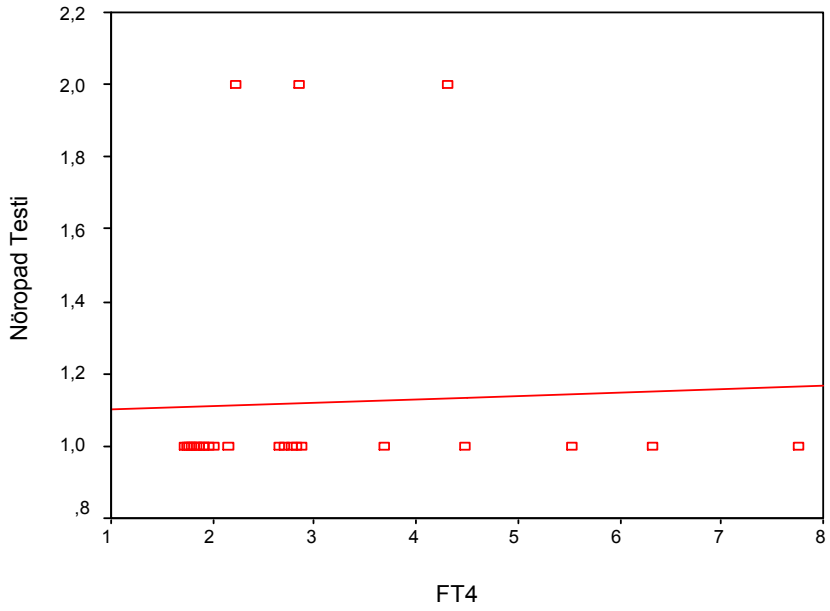


Şekil-6a: Hipotiroidik Grupta Nöropad Testi-TSH Korelasyonu

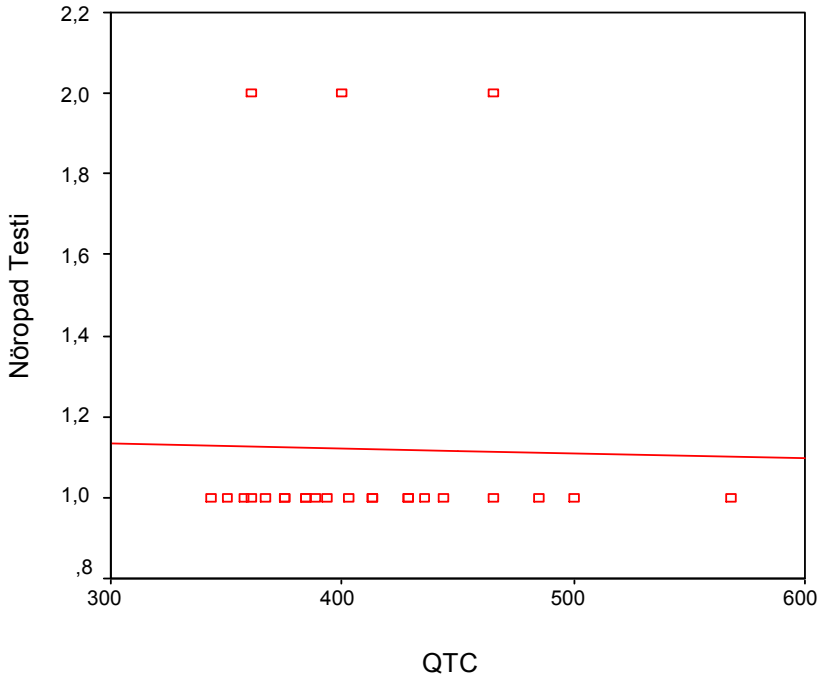
Tirotoksik hasta grubunda kan FT4 düzeyi ile QTc arasında (r=0,1, p=0,5), kan FT4 düzeyi ile Nöropad testi arasında (r=0,2, p=0,3) ve bu grupta QTc ile Nöropad testi arasında (r=0,0, p=1) korelasyon bulunamadı(Şekil-7a,b,c).



Şekil-7a: Tirotoksik Grupta FT4-QTc Korelasyonu

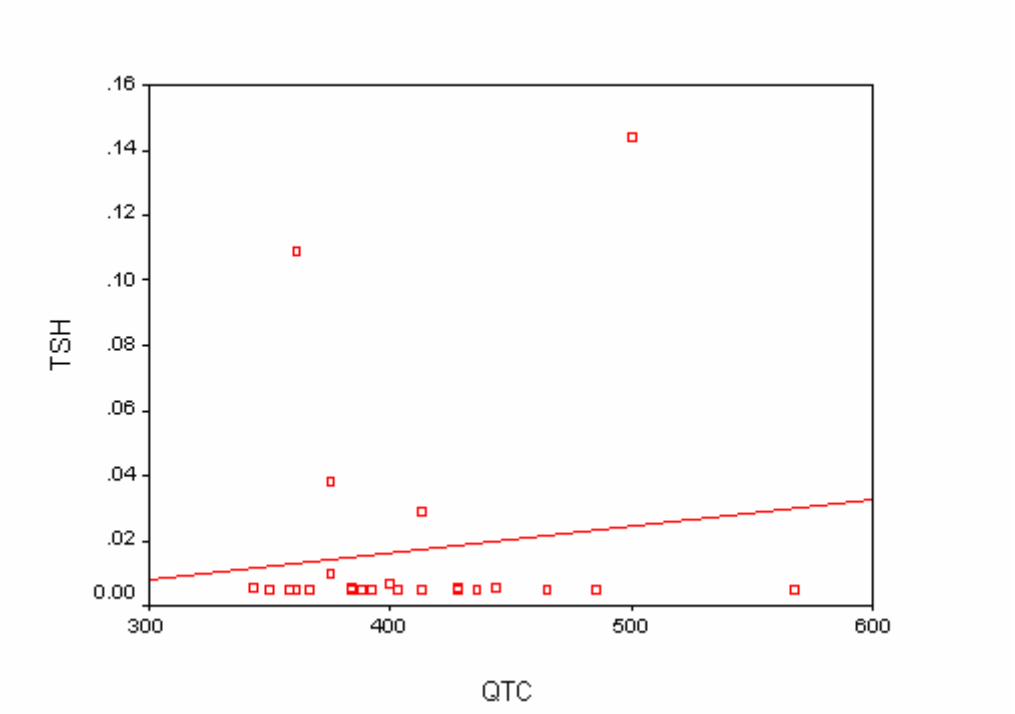


Şekil-7b: Tirotoksik Grupta Nöropad Testi-FT4 Korelasyonu

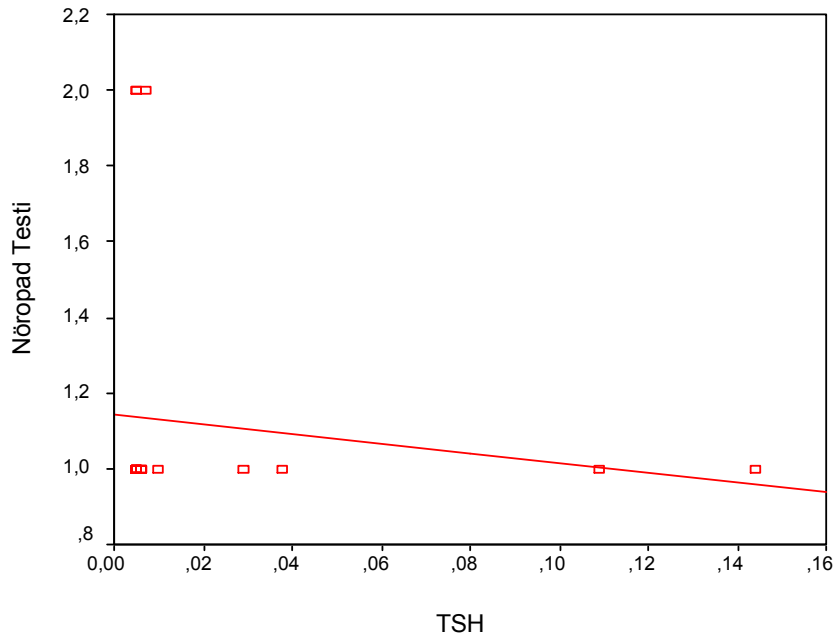


Şekil-7c: Tirotoksik Grupta Nöropad Testi-QTc Korelasyonu

Tirotoksik hasta grubunda kan TSH düzeyi ile QTc (r=0,1, p=0,7) ve Nöropad testi arasında da (r=-0,06, p=0,8) korelasyon bulunamadı(Şekil-8a,b).



Şekil-8a: Tirotoksik Grupta TSH-QTc Korelasyonu



Şekil-8b: Tirotoksik Grupta TSH-QTc Korelasyonu

4. TARTIŞMA

Otonom nöropati, diyabetik hastalarda vasküler hastalığın ortaya çıkmasına bağlı olarak gelişen ciddi bir komplikasyondur. Otonom nöropati sonucu kardiyak bozukluklar (ağrısız miyokard infarktüsü, ortostatik hipotansiyon vb.) gastrointestinal bozukluklar (ishal, kabızlık, özefagus motilite bozuklukları, anorektal fonksiyon bozukluğu), genito-üriner sistem bozuklukları (retrograd ejekülasyon, erektil disfonksiyon vb.), terleme bozuklukları meydana gelebilir. Otonom ve sensorimotor nöropatinin bir belirtisi olarak, diabetes mellitus'u olan hastalarda terleme bozukluğunun tanısı için Neuropad testi, uygulaması kolay, kabul edilebilir bir yöntem olarak görülmüş, testin sensitivitesi %85- %98, spesifitesi %43- %68 arası bulunmuştur(4,47-53). Ayrıca, bu testin diyabetik nöropatinin önemini göstermede de faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır(50,53-55).

Bu çalışmada, otonom nöropati ve terleme bozukluğunun görülebileceği obez, hipotiroid ve tirotoksik hastalarda otonom nöropati varlığı Nöropad testi ve QTc ölçümü ile araştırıldı. Golay ve ark. yaptıkları çalışmada diyabetik olan ve olmayan obez hastalarda otonom nöropati varlığını glikozla indüklenen termogenezis ile araştırmışlar ve tüm obezlerde termogenezisde bozulma tespit etmişlerdir(56). Quadri ve ark. yaptıkları bir diğer çalışmada ise diyabet, hipertansiyon ve obezitede otonom sinir sistemi bozukluklarını araştırmışlar ve bu hastalıklarda termogenezin sempatik ve parasempatik anormalliklerle etkilenebileceğini göstermişlerdir(57). Çalışmamızda Neuropad ile yapılan ter testi sonuçlarına göre obez hastalarla sağlıklı grup arasında anlamlı fark bulunamadı.

Tiroid bezi hastalıklarında nöromuskuler disfonksiyona bağlı birçok semptom ve bulgu olabilir. Bunlar hormonal değişiklikler ya da immün mekanizmalarla meydana gelebilir(58,59). Tiroid hormon düzeylerindeki değişiklikler yeni nörolojik hastalıklara yol açabileceği gibi, varolan ya da subklinik olan bir hastalığın aktivasyonuna da neden olabilir. Hem periferik hem de santral sinir sistemi etkilenebilir. Hipotiroidi hastalarının %75'inde, hipertiroidi hastalarının ise %67'sinde nöromusküler semptomlar görülmektedir. Ancak hipertiroidide nöropati seyrek görülür. Özellikle alt ekstremitelerde hakim şiddetli polinöropati vakaları bildirilmiştir. Mononöropatiler

nadir olsa da, özellikle karpal tünel sendromu olmak üzere, peroneal ve fasiyal paralizi, meralgia parestetika (lateral femoral kutanöz sinir mononöropatisi) tanımlanmıştır(60,61). Hipotiroidi hastalarının %85-88'inde miyopati (proksimal kas güçsüzlüğü), %20-70'inde polinöropati görülebileceği bildirilmiştir(62-67). En sık görülen mononöropati karpal tünel sendromudur(62). Karpal tünel sendromu, mukopolisakkarid birikiminden dolayı kalınlaşan tendon kılıflarının sinirleri sıkıştırması sonucu gelişir(63). Nöromuskuler semptom ve bulguların şiddeti, hormon yetersizliğinin süresi ve derecesi ile ilişkilidir.. Literatürde hipotirodizm ve tirotoksikozda otonom sinir sistemi fonksiyonlarının bozulması ile ilgili bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda da Neuropad testi ile hipotiroidik ve tirotoksik gruplar ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı.

QT aralığı uzaması ile ilgili patofizyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda en çok kabul gören görüş, QT intervali uzamasının kalbin sempatik innervasyonundaki dengesizlikten kaynaklandığı şeklindedir. Sempatik dengedeki bu değişikliklerin aritmi ve ani ölümlere zemin hazırladığı düşünülmektedir(68-70). Bu durumun ortaya konulmasından sonra bu konuyla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Özellikle diyabetik hastalarda kardiyak ve diyastolik disfonksiyon ile QTc hesaplanarak belirlenen kardiyovasküler otonom nöropati arasında istatiksel ilişki bulunmuş ve QTc uzamasının kardiyovasküler otonom nöropati tanısını koymada kullanılabileceği ileri sürülmüştür(71-73).

Obezitenin, (özellikle santral obezitenin), düzeltilmiş QT aralığı veya QT aralık dağılımı ile belirtilen ventrikül depolarizasyon gecikmesi ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır. QT ve QTc aralıklarının uzamasının ventrikül repolarizasyonunu uzattığı, aritmilere duyarlılığı artırdığı gösterilmiştir. Bu hastalarda ayrıca T dalgasında düzleşme, ST depresyonu gibi repolarizasyon bozukluklarının görüldüğü bildirilmiştir(74-77). Bu çalışmalar obezitenin QTc aralığının uzamasıyla ilişkili olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır. Bu çalışmalara bakılarak obezite gecikmiş ventrikül depolarizasyonu için bir risk faktörü olarak değerlendirilmelidir. Bu da ventrikül taşiaritmiler için potansiyel bir risktir. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte, obezitede repolarizasyon bozukluklarına miyokard metabolizmasındaki değişikliklerin,

kardiyak hipertrofinin ve kalbin otonomik innervasyonundaki değişikliklerin yol açtığı görüşleri ileri sürülmüştür(78).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda QTc aralığının uzamasının obezlerde ventriküler aritmi riskini arttırdığı ve kilo kaybı ile QTc aralığında kısalma olduğu gösterilmiştir(76,79). Buna karşılık, Ramussen ve ark. ise diğer araştırmacıların aksine QTc intervalinin uzaması ile obezite arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir(80). Yine Vardar SA. ve ark. obez erkek hastalarda yaptıkları çalışmada da QTc aralığı ile BMI arasında korelasyon bulunamamıştır(81). Frank ve ark.'nın yaptığı, 1029 obez hastayı içeren çalışmada uzamış QTc görülme oranı %28.3 olarak bulunmuştur(82). Çalışmamızda obez hastaların %32'sinde QTc uzun bulundu. Ancak obez grup ile kontrol grubu arasında uzun QTc aralığı görülme oranları arasında anlamlı fark bulunmadı. Yine bu grupta QTc aralığı ile BMI arasında korelasyon yoktu.

Hipotiroidizmde kardiyak ritm ve ileti bozukluğu görülebilmektedir. Sık görülen bozukluklar kardiyak aksiyon potansiyelinin artması ve QT aralığının uzamasıdır. QT uzaması ventrikuler irritabiliteyi arttırarak aritmilere (Torsades de pointes) neden olabilir. Literatürde bunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Fredlung BO. ve ark.'nın yaptığı çalışmada hipotiroidili hastalarda QT aralığındaki uzama ile torsades de pointes'in ilişkili olduğu gösterilmiştir(83). Aslan N. ve ark.'nın yayınladığı olgu sunumunda ise hipotiroidili bir kadında elektrokardiografide uzun QTc aralığı saptanmış, henüz tiroid hormonu başlanmadan torsade de pointes ve ardından ventrikül fibrilasyonu gözlenmiş ve tiroid replasman tedavisi ile QTc aralığının normalleştiği bildirilmiştir(84). Chojnowski ve ark.'nın yayınladığı diğer bir olgu sunumunda ise Hashimoto hastalığına bağlı hipotiroidisi olan ve yetersiz tedavi alan bir hastada QTc uzun bulunmuş, hastada torsades de pointes gelişmiş ve tedavi sonrası QTc uzaması düzelmiştir(85).

Subklinik hipotiroide de QT aralığında uzama beklenebilir. Owecki ve ark. çalışmasında QTc aralığı subklinik hipotiroidili hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzun bulunmuş, ancak QTc aralığı ile serbest T4 düzeyleri arasında korelasyon bulunamamıştır(86). Galeta F. ve ark. çalışmasında ise subklinik hipotirodide QT dispersiyonu süresi daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir(87). Balducci

ve ark. konjenital hipotiroidili 11 infantta yaptıkları çalışmada da QTc aralığı normal infantlara göre daha uzun bulunmuş, QTc aralığı ile serbest T3 ve T4 arasında negatif, TSH arasında pozitif korelasyon saptanmıştır(88). Çalışmamızda hipotiroidik hastaların %28'inde QTc uzun bulundu. Ancak bu oran sağlıklı gruptaki değerden farklı değildi. Ayrıca, yine bu grupta Hipotiroidik grubta, QTc aralığı ile serbest T4 ve TSH değerleri arasında korelasyon bulunamadı.

Hipertroidizm aritmilerle birlikte olabilir. Bunlar arasında atriyal premature kontraksiyonlar, paroksismal atriyal taşikardi, atriyal flatter, atriyal fibrilasyon ve nadir olarak görülebilen ventrikuler aritmiler sayılabilir. Literatürde hipertiroidizmin QTc aralığına etkisini araştıran çalışmalar vardır. Owecki ve ark. hipertiroidik grupta QTc aralığını, sağlıklı olgulardakine göre uzun bulmuş, QTc aralığı ile serbest T4 arasında korelasyon saptamamışlardır(89). Güntekin U. ve ark. yaptığı çalışmanın sonuçları da buna benzer olarak QTc aralığının hipertiroidik grupta uzun olduğu, bu durumun tedavi ile düzeldiği yönündedir(90). Colzani ve ark. 16 Basedow-Graves hastalığı olan olguda 24 saatlik ayaktan (ambulatuar) EKG holter ile incelenmiş, hipertiroidik olgularda QTc aralığının uzun olduğu bulunmuş, QTc aralığı ile serbest T3 ve T4 arasında pozitif korelasyon saptanmış ve tedavi sonrası QTc aralığının normale geldiği bildirilmiştir(91). Yine Owecki ve ark. tarafından yapılan çalışmada da subklinik hipertiroidik hastalarda QTc aralığının, sağlıklı olgulara göre anlamlı olarak uzun bulunduğu, ancak QTc aralığı ile ST4 düzeyi arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir(92). Çalışmamızda tirotoksik hastaların %24'ünde QTc uzun bulundu. Ancak bu oran sağlıklı kontrol grubunun değerlerinden farklı değildi. Ayrıca bu grupta QTc aralığı ile serbest T4 ve TSH düzeyleri arasında korelasyon bulunamadı.

6. SONUÇ

Şişmanlık, hipotiroidizm ve tirotoksikoz hastalıklarında otonom sinir sistemi fonksiyonlarını ter testi ile incelediğimiz ve düzeltilmiş QT aralığı ile ilişkisini araştırdığımız bu çalışmada;

1. Araştırmamıza konu edilen şişmanlık, hipotiroidizm, tirotoksikoz hastalıklarında anlamlı oranda otonom sinir sistemi bozukluğu olmadığı,
2. Bahsedilen hastalıklarda, otonom sinir sistemi bozukluğunun bir bulgusu olarak hesap ettiğimiz QTc süresinin, sağlıklı olgulardan farklı olmadığı,
3. Bu hastalıklarda, otonom sinir sistemi bozukluğunun bir diğer bulgusu olan, Nöropad ile bakılan terleme bozukluğunun, sağlıklı olgulardan farklı olmadığı,
4. Hem QTc aralığının, hem de Nöropad ter testi bulgularının, araştırmaya konu edinilen endokrin hastalıkların tanı parametreleri olan BMI, kanda ST4 ve TSH düzeyleri ile ilişkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Wittert G. Nutritional Disorders. In Beers MH, Porter RS Eds. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy 18th Edition. Philadelphia, Merck&Co. Inc. 2006: 56-61.
2. Uzunalimoğlu A, Alagöl MF. Tiroid. Erdoğan G Ed. Kologlu Endokrinoloji Temel ve Klinik İkinci Baskı. Ankara, MN Medikal&Nobel, 2005: 211,242.
3. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology 8th Edition. McGraw-Hill, New York. Çeviri Editörü: Murat Emre. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006: 452-479.
4. Qarttrini C, Jeziorska M, Tavakoli M et al. The Neuropad Test: A visiual indicator test for human diabetic neuropathy. Diabetologia 2008; 51: 1046-1050.
5. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: An update. Circulation 1993; 88: 782-784.
6. Moss AJ, Robinson J. Clinical features of the idiopathic long Q-T syndrome. Circulation 1992; 85: 140-146.
7. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894: 1-253.
8. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A ve ark. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25: 1551-1556.
9. Kuczmarski R, Flegal K, Campbell S, Johnson C. Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to1991. JAMA 1994: 205-211.
10. Sencer E, Orhan Y. Klinik Beslenme. İstanbul, Medikal Yayıncılık. 2005: 458-460.
11. Arslan M.Obezite. Erdoğan G. Ed. Kologlu Endokrinoloji Temel ve Klinik İkinci Baskı. Ankara: MN Medikal&Nobel. 2005: 790-791.
12. Hellerstein MK, Parks EJ. Obesity and Overweight. In Gardner DG, Shobeck D Eds. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology 8th Edition. New York, McGrawHill. 2007: 796-816.
13. Yanowski SZ et als. Obesity. N Engl J Med 2002; 346: 591-602.

14. Zhu S et als. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. Am J Clin Nutr 2002; 76: 743-749.
15. Baysal A, Bozkurt N, Pekcan G, Besler T ve ark. Diyet El Kitabı, Beden Ağırlığının Denetimi. Ankara, Hatipoğlu Yayınevi, 1999: 39-60.
16. Weiss R, Dziura J, Burgert TS et als. Obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med 2004; 350: 2362-2374.
17. Higgins M, Kannel W, Garrison R et als. Hazards of obesity: the Framingham Experience. Acta Med Scand 1987; 723: 23-36.
18. Weitzenblum E, Kessler R, Chaouat A. Alveolar hypoventilation in the obese: The obesity-hypoventilation syndrome. Rev Pneumol Clin 2002; 58: 83-90.
19. Calle EG, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun JM. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. Adults. N Engl J Med 2003; 348: 1625-1638.
20. Van Ittalie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. Ann Intern Med 1985; 103: 983-988.
21. Klein S, Romijn JA. Obesity. In Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 11th Edition. Philadelphia, Saunders Elsevier. 2008: 1563-1580.
22. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E et als. Body mass index and prevalence of risk factors for cardiovascular disease. Obes Res 2000; 8: 605-619.
23. Akçay G. Şişmanlığın Tıbbi Tedavisi. Endokronolojide Diyalog, 2007(Özel Sayı); 4: 296-299.
24. Dilmann WH. Thyroid. In Goldman L, Ausiello D Eds. Cecil Textbook of Medicine 22th Edition. Philedelphia, Saunders Company. 2006: 1391-1411.
25. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of The Thyroid Gland: In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et als Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine 15th Edition. Newyork, The McGraw-Hill Company. 2001: 2060-2084.
26. Retetoff S, Weis RE, Usala SJ. The syndromes of resistance to thyroid hormone. Endocr Rev 1993; 14: 348.

27. Gedik O. Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S Eds. İç Hastalıkları 2. Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2003: 2193-2210.
28. Turnbridge WMG, Evered DC, Hall R et als. The spectrum of thyroid disease in a community: The Whickham survey. Clin Endocrinol 1977; 7: 481-493.
29. Buchanan CR, Stanhope R,Adlard P, et als. Gonadotropin, growht hormon and prolactin secretion in childeren with primary hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf)1988; 29: 427.
30. Ünal N, Gürlek A. Amiodaron ve Tiroid. Hacettepe Tıp Dergisi 2005; 36: 152-156.
31. Çelen MK, Akalın Ş, Geyik MF ve ark. Kronik viral hepatit tedavisinde interferonun hematolojik yan etkileri. Klimik Dergisi 2004; 17: 41-43.
32. Greenspan FS: The thyroid gland. In Greenspan FS, Strewler GJ. Basic and Clinical Endocrinology 5th Edition. London, Prentice Hall Internatinal Inc. 1997: 192-262.
33. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 11th Edition. Philadelphia, Saunders Elsevier. 2008: 333-369.
34. Greenspan FS, Dong BJ. Thyroid and antithyroid drugs. In Katzung BG, Basic and Clinical Pharmacology 4th Edition. Norwalk, Connecticut, Appleton and Lange. 1989: 466-478.
35. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2003; 26: 1895-1901.
36. Engstrom JW, Martin JB. Disorders of the Autonomic Nervous System. In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et als Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine 15th Edition. Newyork, The McGraw-Hill Company. 2001: 2416-2420.
37. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM et als. Neurology in Clinical Practice. Çeviri: Tan E, Özdamar SE Eds. Ankara, Veri Medikal Yayıncılık. 2008: 2257-2259.
38. Wagner GS. Marriot's Practical Electrocardiography 10th Edition. Çeviri: Cengiz A. İstanbul, And Yayıcılık. 2003: 62-63.

39. Hodges M, Salerno Q, Erlien D. Bazett's QT correction reviewed. Evidence that lineer QT correction for heart rate is better. J Am Coll Cardiol 1983; 1: 694.
40. Barr CS, Nass A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. Lancet 1994; 343: 327-329.
41. Vlay SC, Mallis GI, Brown EJ, Cohn PF. Documented sudden cardiac death in prolonged Q-T syndrome. Arch Intern Med 1984; 144: 833-834.
42. Bellavere F, Ferri M, Guarini et al. Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death. Br Heart J 1988; 59: 379-383.
43. Ewing DJ, Boland O, Neilson JMM, Cho CG, Clarke BF. Autonomic neuropathy, QT interval lenthening and unexpected deaths in male diabetic patients. DiabetoIogia 1991; 34: 182-185.
44. Ong JJC, Sarma JSM, Venkataraman K, Levin SR, Singh BN. Cardiac rhythmicity of heart rate and QTc interval in diabetic autonomic neuropathy: implications for the mechanism of sudden death. Am Heart J 1993; 125: 744-752.
45. Puddu PE, Bourassa MG. Prediction of sudden death from QTc interval prolongation in patients with chronic ischemic heart disease. J Electrocardiology 1986; 19: 203-211.
46. Internatinoal Commitee of Medical Journal Editors: Uniform Requirements for Manuscript submitted to Biomedical Journals. N Engl J Med 1997; 336: 309-315.
47. Spallone V, Morganti R, Siampli M, et al. Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy. Diabet Med. 2009; 26: 686-692.
48. Papanas N, Papathedorou K, Papazoglou D et als. A comparison of the new indicator test for sudumotor function (Neuropad) with the vibration perception threshold and the clinical examinationin the diagnosis of peripheral neuropathy in subjects with type 3 diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2008; 116: 135-138.
49. Bilen H, Atmaca A, Akçay G. Neuropad indicator test for diagnosis of sudomotor dysfunction in type 2 diabetes. Adv Ther 2007; 24: 1020-1027.
50. Papanas N, Papathedorou K, Giassakis G et als. Sensitivity and specificty of a new indicator test (Neuropad) fort he diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes patents: a comparison with clinical examination and nevre conduction study. Diabetes Complications 2007; 21: 353-358.

51. Papanas N, Papathedorou K, Papazoglou D et als. The new indicator test (Neuropad): a valuable diagnostic tool for small-fiber impairment in patients with type 2 diabetes. Diabetes Educ 2007; 33: 257-262 .
52. Papanas N, Papathedorou K, Papazoglou D et als. Reproducibility of the new indicator test for sudomotor function (Neuropad) in patients with type 2 diabetes mellitus: short comminication. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005; 113: 577-581.
53. Papanas N, Papathedorou K, Chiristakidis D et als. Evaluation of the new indicator test for sudomotor function (Neuropad) in the diagnosis of peripheral neuropathy in the type 2 diabetes patients. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005; 113: 195-198.
54. Shen J, Cao Y, Han YJ et als. Sweat function evaluation for early diagnosis of diabetic peripheral neuropathy. Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao 2007; 27: 1210-1212.
55. Papanas N, Papathedorou K, Giassakis G et als. Use of the indicator test (Neuropad) for he assessment of the staged severity of neuropathy in the type 2 diabetic patients. . Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007; 115: 58-61.
56. Golay A, Schutz Y, Dusmet M et als. Relation between autonomic neuropathy and thermogenesis in non diabetic and diabetic obese patients. Diabete Metab 1987; 13: 52-57.
57. Quadri R, Maule S, Chiandussi L et als. Diabetes, obesity, hypertension and the autonomic nervous system. Minevra Endocrinol 1994; 19: 105-111.
58. Abend WK, Tyler HR. Thyroid Disease and The Nervous System. Aminof JM Ed. Neurology and General Medicine. New York, Churchill Livingstone. 1995: 333-347.
59. Sözay S, Kutsal YG, Çeliker Y, Erbaş T, Başgöze O. Neuroelectro- physiological evaluation of untreated hyperthyroid patients. Thyroidol Clin Exp 1994; 6: 55-59.
60. Klein I, Ojamaa K. Tiroid (neuro)myopathy. The Lancet 2000; 356: 614.
61. Feibel JH, Campa JF. Thyrotoxic neuropathy (Basedow's paraplegia), J Neurol Neurosurg Psychiatry 1976; 39: 491-497.
62. Yüksel G, Karlıkaya G, Tanrıdağ D ve ark. Tedavi Başlanmamış Tiroid Hastalarında Sinir İletileri, Median SUP ve Göz Kırpma Refleksi. J Neurol Sci (Turkish) 2007; 24: 7-15.

63. Phalen GS. The carpal-tunnel syndrome: 17 years eçperience in diagnosis and treatment of 654 hands. J. Bone Joint Surg 1966; 48: 211.
64. Tonner DR, Schlechte JA. Neurological complications of thyroid and parathyroid disease. Med Clin North Am 1993; 77: 251-263.
65. Braverman LE, Utiger RD. Werner and Ingber's The Thyroid A Fundomental and Clinical Text 9th Edition. Philedelphia,Lippicott Williams&Willkins. 2005; 453-456.
66. Chi Lin C, Tsan KW, Chen PJ. The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism. Chest 1992; 102: 1663-1667.
67. Rao SN, Katiyar BC, Nair KRP, Mısra S. Neuromuscular status in hypothyroidism. Acta Neurol Scand 1980; 61: 167-177.
68. Jermeny G, Toth L, Vorös P et als. Cardiac autonomic neuropathy and qt interval length. A follow up study in diabetic patients. Acta Cardiol 1991; 46: 189-200.
69. Ewing DJ, Boland O, Neilson JMM et als. Autonomic neuropathy. QT interval lengthening and unexpected deahts in male diabetic patients. Diabetologia.1991; 34: 182-185.
70. Kahn JK, Sisson JC, Vinic AL. Qt interval prolangation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 751-4.
71. Çakal E, Demirbaş B, Engin B ve ark. Diyabetes Mellitus, Nefropati ve Kardiyovasküler Otonom Nöropati. MN-Klinik Bilimler&Doktor 2003; 9: 545-548.
72. Çakal E, Temizhan A, Çamsarı A ve ark. Diabetik hastalarda görülen diyastolik disfonksiyonun periferik nöropati ve kardiyak otonom nöropati ile ilişkisi. Endokrinolojide Yönelişler 2002; 11: 81-85.
73. Karaahmetoğlu S, Koçkar C, Can G, ve ark. Diyabetiklerde Kardiyovasküler Otonom Nöropati Tesbitinde QTc İnterval Uzamasının Değeri. Klinik Bilimler Dahiliye1995; 1: 69-72.
74. El-Gamal A, Gallagher D, Nawras A, Gandhi P, Gomez J, Allison DB, Steinberg JS, Shumacher D, Blank R, Heymsfield SB. Effects of obesity on QT, RR and QTc intervals. Am J Cardiol 1995; 75: 956-959.
75. Park JJ, Swan PD. Effect of obesity and regional adiposity on the QTc interval in women. Int J Obes Relat Metab Disord 1997; 21: 1104-1110.

76. Corbi GM, Carbone S, Ziccardi P, Giugliano G, Marfella R, Nappo F, Paolisso G, Esposito K, Giugliano D. FFAs and QT intervals in obese women with visceral adiposity: effects of sustained weight loss over 1 year. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 2080-2083.
77. Bilora F,Vettore G, Barbata A, et als. Electrocardiograpic findings in obese subjects. Minerva Gastroenterol Dietol 1999 Sep; 45: 193-197.
78. Fraley MA, Birchem JA, Senkottaiyan N, Alpert MA. Obesity and the electrocardiogram. Obes Rev 2005; 6: 275-281.
79. Mshui ME, Saikawa T, Ito K et als. QT interval and Qt dispersion before and after therapy in patients with simple obesity. Proc Soc Exp Biol Med 1999; 220: 133-138.
80. Ramussen LH, Andersen T. The relationship between QTc changes and nutrition during weight loss after gastroplasty. Acta Med Scand 1985; 217: 271-275.
81. Vardar SA, Öztürk L, Altun A ve ark. Ventricular repolarization in overweight and normal weight healthy young men. Anadolu Kardiyoloji Dergisi 2008; 8: 27-31.
82. Frank S, Colliver JA, Frank A. The electrocardiogram in obesity: Statistical analysis of 1,029 patients. J Am Coll Cardiol 1986; 7: 295-299.
83. Fredlund BO, Olsson SB. Long QT interval and ventricular tachycardia of (torsades de pointes) type in hypothyrodism. Acta med 1983; 213: 231-235.
84. Aslan N, GökçeÇ. Case report Torsade de Pointes in a case with secondary hypothyroidism. Türk Kardiyol Dern Arş 1990; 18: 18-21.
85. Chojnowski K, Bielec A, Czarkowski M et als. Repeated ventricular. Cardiol J 2007; 14: 198-201.
86. Owecki M, Michalak A, Nikisch E et als. Subclinical hypothyroidism influences ventricular repolarization measured by QTc interval. Przegl Lek 2006; 63: 185-187.
87. Galeta F, Franzoni P. Fallahi Heart variability and QT dispersion in patients 56 with subclinical hypothyrodism. Biomédecine & Pharmacotherapie 2006; 60: 425-430.

88. Balducci G, Acquafredda A, Amendola F et als. Cardiac function in congenital hypothyroidism: impairement and response to L-T4 therapy. Pediatr Cardiol 1991; 12: 28-32.
89. Owecki M, Michalak A, Nikisch E et als. Prolonged ventricular reoplarization measured by QTc interval in hyperthyroidism. Pol Merkur Lekarski 2005; 19: 24-27.
90. Güntekin U, Güneş Y, Tuncer M ve ark. QTc dispersion in hyperthyroidism and its association with pulmonary hypertension.Pacing Clin Elektrophysiol 2009; 32: 494-499.
91. Colzani RM, Emdin M, Conforti F et als. Hyperthyroidism is associated with lenghtening of ventricular repolarization. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 55: 27-32.
92. Owecki M, Michalak A, Nikisch E et als. Prolonged ventricular reoplarization measured by corrected QT interval (QTc) in subclinical hyperthyroidism. Horm Metab Res 2006; 38: 44-47.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Endokrin Sistem Hastalıklarında Otonom Sinir Sistemi Fonksiyonlarının Ter Testi İle Değerlendirilmesi

Dr. Meral TÜRKMEN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi	: 23.08.2004
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi	: 05.10.2009
Uzmanlık Sınavı Tarihi	: 05.10.2009
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Güngör AKÇAY
Jüri Başkanı	: Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
Jüri Üyesi	: Prof. Dr. Salim Başol TEKİN
Jüri Üyesi	: Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK
Jüri Üyesi	: Prof. Dr. Zühal UMUDUM

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Ekim - 2009
ERZURUM