

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK İÇ HASTALIKLARI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

KEDİLERDE HİPERTİROİDİZM
PREVALANSI VE TİROİD BEZİNİN
ULTRASONOGRAFİK MUAYENESİ

Damla BENZER
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kerem URAL

AYDIN-2025

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik İç Hastalıkları Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Damla BENZER tarafından hazırlanan “Kedilerde Hipertiroidizm Prevalansı ve Tiroid Bezinin Ultrasonografik Muayenesi” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18/06/2025

Üye	: Prof. Dr. Kerem URAL	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
(T.D.)		Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Üye	: Prof. Dr. Serdar PAŞA	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
		Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Üye	: Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
		Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Üye	: Prof. Dr. Didem PEKMEZCİ	Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi
		Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Üye	: Doç. Dr. Lora KOENHEMSİ	İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi
		Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları ABD

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Lisans üstü eğitimi boyunca bilgi birikimi ve yol göstericiliği ile her zaman yanımda olan, mesleğimizin multidisipliner yapısını bize öğreten ve her daim yeni bilgi edinmek ve okumak yönünde bizi teşvik eden danışman hocam Prof. Dr. Kerem URAL'a,

Bilimsel bilgi birikimlerini koşulsuz şartsız paylaşan ve tüm bu yüksek lisans serüveninde her zaman yanımda olduklarını hissettiren Prof. Dr. Serdar PAŞA, Prof. Dr. Mehmet GÜLTEKİN, Doç. Dr. Hasan ERDOĞAN ve Doç. Dr. Songül ERDOĞAN'a,

Akademik hayatımda yol göstericim olan sevgili kıdemlim Dr. Veteriner Hekim Ali AYDIN olmak üzere birlikte İzmir-Aydın arası mekik dokuduğumuz canım yol arkadaşlarım Veteriner Hekim Nidal MUTAF, Uzm. Veteriner Hekim Tunahan ÇARPAN'a

Yüksek Lisans eğitimi boyunca pek çok anı paylaştığım ve ömürlük dostlar edindiğimi düşündüğüm Veteriner Hekim Gülşah BAY, Veteriner Hekim Cansu BALIKÇI, Uzm. Veteriner Hekim Tansu KARATAŞ ve tüm doktora-yüksek lisans ekibine,

Hayatımın her alanında olduğu gibi, lisans üstü eğitimimde de tüm sorumluluğu benimle birlikte sırtlayan sevgili nişanlım Veteriner Hekim Yiğitcan YILMAZ'a,

Eğitim hayatım başladığı andan itibaren bana her zaman inanan ve sevgileri ile güç bulduğum ailem ve arkadaşlarıma,

Son olarak tezime sunmuş olduğu katkılardan ve sabrından dolayı abimin kedisi Mia'ya,
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	i
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
RESİMLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ.....	13
2. GENEL BİLGİLER.....	15
2.1. Endokrin Sistem.....	15
2.2. Endokrin Sistem Hastalıkları.....	15
2.3. Tiroid Bezi ve Hormonları.	16
2.4. Tiroid Hormonlarının Etkileri.....	21
2.4.1. İyot.....	21
2.4.2. Tiroid Fonksiyonunu Etkileyen Çevresel ve Genetik Risk Faktörleri.....	22
2.4.2.1. Diğer Guatrojenik Bileşikler.....	24
2.4.2.2. Soya İzoflavonları.....	25
2.5. Tiroid Bezi Disfonksiyonları.....	26
2.5.1. Hipertiroidizm.....	26
2.5.2. Toksik Guatr (Graves Hastalığı).	30
2.5.3. Tiroid Tümörleri.....	31
2.5.3.1. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	31
2.5.3.2. Klinik Semptom, Tanı ve Sınıflandırma.	32
2.6. Tiroid Fonksiyon Bozukluklarında Kan Analizleri.....	33
2.6.1. T4 ve T3 Ölçümlerini Etkileyen Faktörler.....	35
2.6.2. Total T4 Konsantrasyonu.....	35
2.6.3. Serbest T4 Konsantrasyonu.....	36
2.6.4. T3 Supresyon Testi.....	36

2.6.5. TRH Stimölasyon Testi.....	37
2.6.6. TSH Yanıt Testi.	37
2.6.7. Rastgele TSH Konsantrasyon Testi.....	37
2.6.8. Tiroid Sintigrafisi.....	38
2.6.9.Tiroid Ultrasonografisi.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. Gereç.....	41
3.1.1. Hayvan Materyali.....	41
3.2. Yöntem.....	41
3.2.1. Klinik Uygulama Prosedürü.....	41
3.2.1.1. Hasta seçimi.....	41
3.2.1.2. Kan Örneklerinin Toplanması	42
3.2.1.3. Hormon Analiz Cihazının Kullanımı.....	42
3.2.1.4. Ultrasonografik Görüntüleme.....	44
3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	46
4. BULGULAR.....	47
4.1. Demografik Bilgiler.....	47
4.2. Klinik Bulgular.....	48
4.3. Hormon Analizleri.....	51
4.2. Ultrasonografik Veriler.....	53
5. Tartışma.....	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
KAYNAKLAR.....	65
EKLER.....	72
EK-1. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu.....	72
BİLİMSEL ETİK BEYANI.....	73
ÖZ GEÇMİŞ.....	74

....

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	:	Yüzde
AAFP	:	Amerikan Aile Hekimleri Akademisi
AAHA	:	Amerikan Hayvan Hastaneleri Birliği
ACTH	:	Adreno-Kortikotropik Hormon
ALP	:	Alkalen Fosfataz
BPA	:	Bisfenol A
BPDE	:	Polibromlu Difenil Eter
cAMP	:	Siklik Adenozin Monofosfat
cm	:	Santimetre
DIO	:	İyodotironin deiyodinaz
DIT	:	Diiyodotirozin
DNA	:	Deoksiribonükleik Asit
EDTA	:	Etilendiamin Tetraasetik Asit
HCM	:	Hipertrofik Kardiyomyopati
HT	:	Hashimoto Tiroidi
LDH	:	Laktat Dehidrogenaz
Max	:	Maximum
MCV	:	Ortalama Korpuskuler Hacim
MEN	:	Multiple Endokrin Neoplazi
MIT	:	Monoiyodotirozin
Min	:	Minimum
mm³	:	Milimetre Küp
ng/dl	:	Nanogram/Desilitre
NIS	:	Sodyum iyodür taşıyıcıları
PCV	:	Paketlenmiş Hücre Volümü
PTH	:	Paratiroid Hormon
T3	:	Triiyodotironin
T4	:	Tiroidin
TBG	:	Tiroidin Bağlayıcı Globulin
TRH	:	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	:	Tiroid Uyarıcı Hormon

TT4 : Total Tiroksin
USG : Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bir kedide tiroid bezlerinin anatomisinin çizimi.....	17
Şekil 2. Tiroid ve paratiroid bezlerinin anatomisi. A, Ventral görünüm. B, Lateral görünüm.	18
Şekil 3. Tiroid hormon üretim mekanizması.....	19
Şekil 4. Hipotalamus- Hipofiz- Tiroid bezi arasındaki ilişki	20
Şekil 5. Çalışmaya dahil edilen vakaların cinsiyet dağılımını gösteren grafik.	47
Şekil 6. Çalışmaya dahil edilen vakaların cinsiyet dağılımını gösteren grafik	48

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Tiroid foliküllerinin mikroskopik görünümü.....	17
Resim 2. (A,B). Kedide tiroid dokusunda makroskopik olarak gözlenebilen kistik yapı.....	27
Resim 3. Hipertiroidizm kaynaklı zayıflık ve tüy yapısında gelişen bozukluğun klinik görünümü	28
Resim 4. Kan serumu çıkarmak için kullanılan tüpler.....	42
Resim 5. T4 analizlerinin yapıldığı Finecare-Vet Wondfo hormon analiz cihazı.	43
Resim 6. Analiz cihazına uygun hormon kitleri.....	44
Resim 7. Çalışma esnasında kullanılan 2 proplu Mindray DC-N3 doppler USG cihazı.	45
Resim 8. Tiroid bezinin USG muayenesinde prop tutuşları.	45
Resim 9. USG muayenesi	46
Resim 10. Zayıflık, kambur duruş ve tüy yapısında bozukluk semptomları gösteren hipertirodizimli bir kedi.....	49
Resim 11. Letarjik klinik görünümüne sahip hipertirodizizm vakası	50
Resim 12. Hipertiroidizimli bir kedinin tiroid bezi kistin makroskopik görünümü	50
Resim 13. Tiroid bezinde bilateral hiperplazi	54
Resim 14. Sol tiroid lobunda kistik oluşum.....	54
Resim 15. Tiroid bezinde bilateral hiperplazi ve sağ lopta kistik oluşumlar.	55
Resim 16. Tiroid bezininin sagittal kesiti	55
Resim 17. Tiroid bezinde şekillenen hiperplazinin transversal görünümü.	56
Resim 18. Tiroid bezinin ölçümü.....	57
Resim 19. Hiperplazik tiroid bezi.	57

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hayvan türlerine göre T3 ve T4 hormonlarının referans değerleri	20
Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen vakaların demografik bilgileri ve total T4 (TT4) ölçümleri.	51
Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen vakaların istatistiksel analizi	52
Tablo 4. Tez çalışması kapsamında elde edilen ultrasonografi verileri	58

ÖZET

KEDİLERDE HİPERTİROİDİZM PREVALANSI VE TİROİD BEZİNİN ULTRASONOGRAFİK MUAYENESİ

BENZER D. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik İç Hastalıkları Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2025.

Amaç: Bu çalışmada kedilerde T4 ölçümü ile hipertiroidizm prevalansının belirlenmesi ve tiroid bezinin ultrasonografik muayenesinin önemi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmanın hayvan materyalini Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği ve İzmir ili veteriner klinik ve polikliniklerine getirilen, yapılan klinik muayene ve kan testleri değerlendirmeleri sonucu serum total T4 seviyeleri yüksek olan ve semptom gösteren hipertiroidizm tanısı koyulan kediler oluşturdu. Çalışmada vakalar ırk, her iki cinsiyet ve yaş farklılıklarına göre ayırt edilmedi. Anamnez alınıp fiziksel muayene sonrası özellikle sabah saatleri tercih edilerek kan örnekleri alınıp ardından boyun bölgesi tıraşlanarak tiroid bezinin ultrasonografik muayenesi gerçekleştirildi. Dağılımların normalite testleri Shapiro Wilk analizine göre gerçekleştirip verilerin normal dağılım göstermemesi üzerine Mann Whitney U testi ile gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı. Tüm analizlerde SPSS 25 programından yararlanılıp p değerinin 0.05 den küçük olduğu durumlar istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Araştırma kapsamına alınan kediler normotiroidili ve hipertiroidili olarak gruplandı. Çalışmaya dahil edilen kedilerde hipertiroidizm prevalansı %8,6 olarak bulundu. Hipertiroidizm tanısı koyulan kedilerde tiroid bezinin ultrasonografik muayenesinde normotiroidili kedilere göre hacim ve ekojenitelerde anlamlı farklılıklar görüldü. T4 değeri yüksek bulunan kedilerin yaygın olarak 10 yaş ve üzeri olduğu belirlendi.

Sonuç: Yapılan çalışma sonucu elde edilen verilere göre hipertiroidizmin şimdiye kadar yapılan çalışmalarla uyumlu olarak özellikle yaşlı kedilerde yaygın bir endokrin hastalık olduğu görülmüştür, tanı aşamasında ultrason muayenesinin bezin değerlendirilmesinde ve hastalığın prognozunun belirlenmesinde yardımcı olacağı düşünülmektedir. Hipertiroidizm şüpheli hastalarda hormonun sirkadiyen ritmi ve etkilendiği diğer şartlar dolayısı ile tanı amaçlı yapılan testlerin belirli aralıklarla tekrar edilmesi önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Hipertiroidizm, ultrasonografi.

ABSTRACT

PREVALANCE OF HYPERTHYROIDISM IN CATS AND ULTRASONOGRAPHIC EXAMINATION OF THE THYROID GLAND

BENZER D. Aydın Adnan Menderes University, Health Sciences Institute, Veterinary Internal Medicine Program, Master Thesis, Aydın, 2025.

Objective: This study aimed to determine the prevalence of hyperthyroidism in cats through the measurement of serum total T4 levels and to investigate the diagnostic significance of ultrasonographic evaluation of the thyroid gland.

Material and Methods: The animal material of the study consisted of cats presented to the Internal Medicine Clinic of Aydın Adnan Menderes University Faculty of Veterinary Medicine and various veterinary clinics and polyclinics in İzmir. These cats were diagnosed with hyperthyroidism based on clinical examination findings and elevated serum total T4 levels. Breed, sex, and age distinctions were not considered in case selection. Following anamnesis and physical examination, blood samples were collected preferably in the morning and the cervical region was shaved for ultrasonographic examination of the thyroid gland. Normality of data distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test. Since the data were not normally distributed, comparisons between groups were performed using the Mann-Whitney U test. Statistical analyses were conducted using SPSS version 25, with p-values less than 0.05 considered statistically significant.

Findings: The cats included in the study were categorized as either euthyroid or hyperthyroid. The prevalence of hyperthyroidism among the evaluated cats was found to be 8.6%. Ultrasonographic examination of the thyroid glands in hyperthyroid cats revealed significant differences in volume and echogenicity compared to euthyroid cats. Additionally, it was observed that the majority of cats with elevated T4 levels were aged 10 years or older.

Results: The cats included in the study were categorized as either euthyroid or hyperthyroid. The prevalence of hyperthyroidism among the evaluated cats was found to be 8.6%. Ultrasonographic examination of the thyroid glands in hyperthyroid cats revealed significant

differences in volume and echogenicity compared to euthyroid cats. Additionally, it was observed that the majority of cats with elevated T4 levels were aged 10 years or older.

Keywords: Hyperthyroidism, ultrasonography.

1. GİRİŞ

Hipertiroidizm, anormal şekilde çalışan tiroid dokusundan tiroid hormonlarının aşırı üretilmesi anlamına gelir, orta ve yaşlı kedilerde en sık görülen endokrin bozukluğudur. İlk olarak yetmişli yılların sonu ve seksenlerin başında tanımlanmıştır (Peterson ve diğerleri, 1979; Holzworth ve diğerleri, 1980, O'Brien ve diğerleri, 1980; Jones ve diğerleri, 1981; Watson ve diğerleri, 1981). Kedilerde hipertiroidizmin yaygınlığı ilk bildirildiğinden beri çok artmıştır. Hastalığın farkındalığının artması, çevresel faktörler ve veteriner tıbbındaki gelişmeler büyük olasılıkla bu konuda önemli rol oynamaktadır. Genel yaygınlık coğrafi olarak %2,4 ile %11,4 arasında değişmektedir ve daha spesifik olarak yaşlı kedilerde %8,7 ile %11,4 arasında bir yaygınlık bulunmaktadır. Hipertiroid kedilerin yalnızca yaklaşık %5'i tanı anında on yaşından küçüktür (McLean ve diğerleri, Mooney, 2010; 2014, Scott-Moncrieff, 2015, Stephens ve diğerleri, 2014).

Kedilerde hipertiroidizme neden olan altta yatan faktörler bilinmemektedir. Bu hastalığın gelişme riskini artırdığı öne sürülen birden fazla faktör vardır, örneğin çoğunlukla konserve mama tüketimi, kapalı alanda yaşam tarzı, kedi kumu kullanımı, bakım amaçlı kullanılan kimyasallara maruz kalma, toz halindeki pire ilaçları, herbisitlere ve gübrelere maruz kalma, soya fasulyesinde bulunan diğer guatrojenik maddeler bu faktörlerden bir kaçıdır. Hastalığın gelişimini etkileyebilecek diğer faktörler gıdanın selenyum ve iyot içeriğidir (Capen, 2007, Gerber ve diğerleri, 1994; Hill ve Shaw, 2014; McLean ve diğerleri, 2014, Mooney, 2010; Peterson, 2014; Scott-Moncrieff, 2015; Van Hoek ve diğerleri, 2015)

Kedilerde feline hipertiroidizm en sık olarak fonksiyonel (çoklu)nodüler adenomatöz hiperplazi (%70- 75) veya foliküler hücre adenomlarına (%20- 25) sekonderdir. Her ikisinin bir kombinasyonu da mümkündür. Daha nadiren, vakaların yaklaşık %1-3'ünde tiroid karsinomu mevcuttur. Adenomlar çoğunlukla kalan normal tiroid parankimini sıkıştıran küçük, katı nodüllerdir. Bu tümörler çok büyüdüğünde nekroz, mineralizasyon ve kist oluşumu meydana gelebilir (Phillips ve diğerleri, 2003; Bailey ve Page, 2007; Capen, 2007; Mooney, 2010; Peterson, 2014) Altta yatan en yaygın hastalık adenomatöz hiperplazidir ve vakaların yaklaşık %70'inde iki taraflıdır, ve hipertiroid kedilerin yaklaşık %30'unda ise tek taraflı hiperplazi mevcuttur. (Bailey and Page, 2007; Capen, 2007; Mooney, 2010).

Klinik hipertiroidizm, tiroid patolojisi tarafından tiroid hormonlarının artan üretiminin ve bu hormonların vücuttaki etkisinin sonucudur. Daha önce tartışıldığı gibi, tiroid hormonlarının geniş bir etki yelpazesi vardır ve dolayısıyla klinik belirtiler değişken ve multisistemiktir. Kediler, köpeklere kıyasla safra ile T4'ü metabolize etme ve atma yeteneklerinde sınırlıdır. Bu nedenle, tiroid hormonu konsantrasyonlarında küçük artışlar olsa bile klinik belirtileri daha kolay göstereceklerdir (Capen, 2007).

En önemli klinik bulgu, iştah iyi olmasına rağmen yaşanan kilo kaybıdır. Tanımlanan diğer semptomlar hiperaktivite, vücut ısısında artış, saldırganlık, stres intoleransı, davranış değişikliği, kas güçsüzlüğü/atrofisi, kıl örtüsü değişiklikleri, poliüri/polidipsi, sistemik hipertansiyon, polifaji, kusma, dışkı hacminde artışla birlikte dışkılama sıklığında artış, ishal, taşikardi, sistolik üfürümler, kardiyak aritmiler, uzun süredir devam eden hastalıkla birlikte hafif bir Hipertrofik Kardiyomiyopati (HCM) formu, taşipne, nefes nefese kalma, dispne, fiziksel palpasyon muayenesinde hissedilen servikal nodül veya nodüllerdir (Holzworth ve diğerleri, 1980; Bucknell, 2000; Capen, 2007; Mooney, 2010; Klein, 2012b; Peterson, 2014; Scott-Moncrieff, 2015). Atipik hipertiroidizm formu, apatik veya maskeli hipertiroidizm olarak da bilinir, depresyon ve anoreksiya belirtileriyle ilişkilidir ve sıklıkla kilo kaybıyla birlikte görülür. Tüm hipertiroid hastalarının tipik klinik belirtilerini göstermediğini ve belirtilerin özellikle erken evrelerde belirsiz olabileceğini akılda tutmak önemlidir (Bucknell, 2000, Mooney, 2010; Peterson, 2013b).

Hipertiroidizm, bazen klinik belirtilerin hala belirsiz olduğu ve az sayıda vakada T4 ölçümlerinin hala normal sınırlar içinde olabileceği erken bir aşamada teşhis edilebilen ilerleyici bir hastalıktır. Bunun tersi de olabilir: Hiçbir klinik belirti göstermeyen bir hasta, kontrol kan testinde hafif yükselmiş bir T4 gösterebilir (Capen, 2007; Shiel ve Mooney, 2007; Mooney, 2010; Peterson, 2013a; Peterson, 2013b; Peterson ve diğerleri, 2015b).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endokrin Sistem

Endokrin sistem vücudun düzenleyici sisteminin bir parçasıdır ve diğer düzenleyici mekanizma olan sinir sistemiyle birlikte çalışır. Bir dizi endokrin bez, kan tarafından hedef organlarına taşınan ‘hormon’ olarak bilinen kimyasal haberciler salgılar, bunlar bezden uzakta olan hedeflerdir. Kimyasal olarak hormonlar steroid, protein veya amin (amino asitlerden türetilmiş) yapılı olabilir. Belirli bir hormona yanıt veren hedef organın aktivitesini düzenlerler. Bu moleküllerden diğer organlar etkilenmez. Hormonların ürettiği yanıt daha yavaştır ve daha uzun sürer ve sinir sistemi tarafından üretilen hızlı ve nispeten kısa ömürlü yanıtları tamamlar (Colville ve diğerleri; 2001).

Endokrin bezler salgılarını doğrudan kana veren, akıtıcı kanalı bulunmayan, hormon adı verilen kimyasallarla sadece reseptörü bulunan ilgili dokuda yanıt oluşturabilen bir mekanizmaya sahiptirler. Sahip oldukları sirkadiyen ritim, açlık/tokluk etkileşimi vb. nedeni ile teşhis ve tedavi esnasında da düzenli izlenmesi gereklidir. Hormon seviyelerinin izlenmesi komplikasyonlar ve tedavi başarısı için önemli olmaktadır (Maden ve diğerleri, 2013).

2.2. Endokrin Sistem Hastalıkları

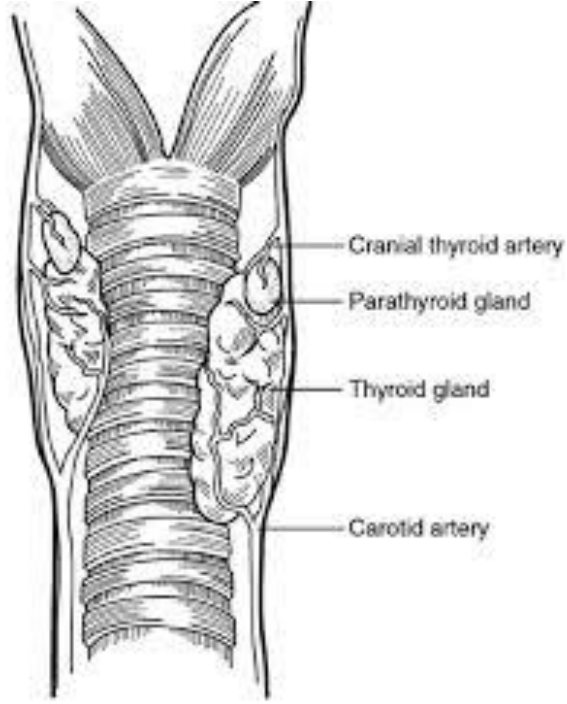
Endokrin sistem hastalıkları ‘Capen’in 10 kuralı’ olarak geçen Dr. Charles Capen tarafından şu şekilde sınıflandırılmıştır: Birincil hiperfonksiyon, genellikle endokrin bezin fonksiyonel neoplastik hastalığının sonucudur. Vücudun hormonu kullanma ve düşürme yeteneğini geride bırakır. Örnek olarak tiroid foliküler tümörleri kaynaklı hipertiroidizm verilebilir. İkincil hiperfonksiyonda aşırı trofik hormon salgılayan primer lezyon vardır, bir hedef organın uzun vadeli ikincil uyarılmasına yol açar. Köpeklerde ACTH salgılayan hipofiz tümörü kaynaklı hiperadrenokortisizm sonucu Cushing hastalığı görülmesi örneklerden biridir. Birincil hipofonksiyonda, hormon sekresyonu normalin altındadır. Nedenleri arasında salgı hücrelerinin bir hastalık süreci ile yok edilmesi yer alabilir. Bunlardan biri ‘otoimmün tiroidit’tir. İkincil hipofonksiyon, trofik hormonların salgılanmasını engelleyen lezyonlardan veya tiroid hormon sentezi için yetersiz iyodür iyonu bulunması gibi yetersizliklerden

kaynaklanır. Diğer Organ Hastalıklarına bağlı endokrin hiperaktivite de görülebilmektedir. Örneğin ikincil hiperparatiroidizm, kronik böbrek hastalığı, beslenme yetersizliği, ksenobiyotik maruziyetinde karşımıza çıkabilmektedir. Endokrin olmayan tümörler tarafından hormonların hipersekresyonu ve hedef hücre tepkisinin başarısızlığından kaynaklanan endokrin disfonksiyonu diğer endokrin hastalık nedenleri arasında yer almaktadır. Ekzojen hormonların verilmesi iyatrojenik hormon fazlalığı sendromu ile karşımıza çıkabilmektedir (Bassett ve diğerleri; 2008).

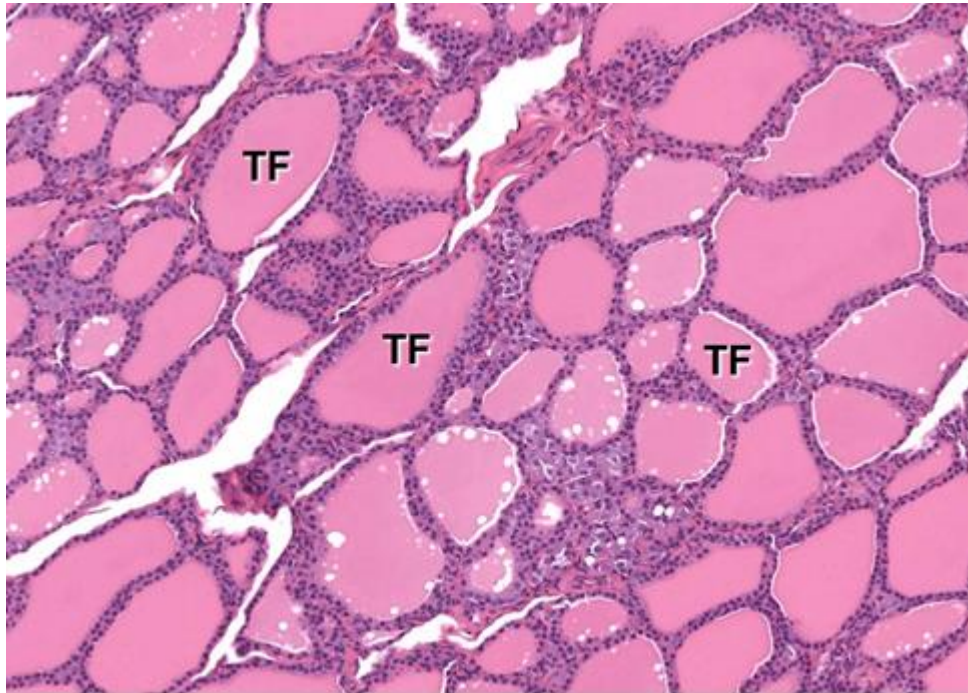
2.3. Tiroid Bezi Ve Hormonları

Tiroid bezi larinksin kaudalinde tracheanın iki yanında uzunlamasına seyreden iki küçük parçadan oluşur. Ventral duvarından sternotiroid kas, dorsal yüzünden laringeal sinir seyreder. Kedilerde tek bir lobun boyu ortalama 2 cm eni ortalama 0.3 cm'dir. Bu bezin boyutu birçok nedene bağlı olarak değişebilir; mesela iyot yetersizliğinde büyümesi gibi. Yaygın olmamakla birlikte aksesör, diğer bir deyişle ektopik tiroid dokusu da toraks boyunca diyaframa kadar uzanabilmektedir. Tiroid bezinde genellikle sağ lob sol lobdan daha büyüktür. Tiroid bezinin iki lobunun da vaskularizasyonu arteria karotisten larinks hizasında dallanan tiroid arterler ile olmaktadır. Venöz drenaj ise cranial ve caudal tiroid venleri ile sağlanmaktadır. Sinirsel inervasyonun sempatik kökeni cranial servikal sinir aracılığı ile, parasempatik kökeni vagus sinirinin laringeal dallarınca olmaktadır. (Dyce ve diğerleri, 2010a; Dyce ve diğerleri, 2010b).

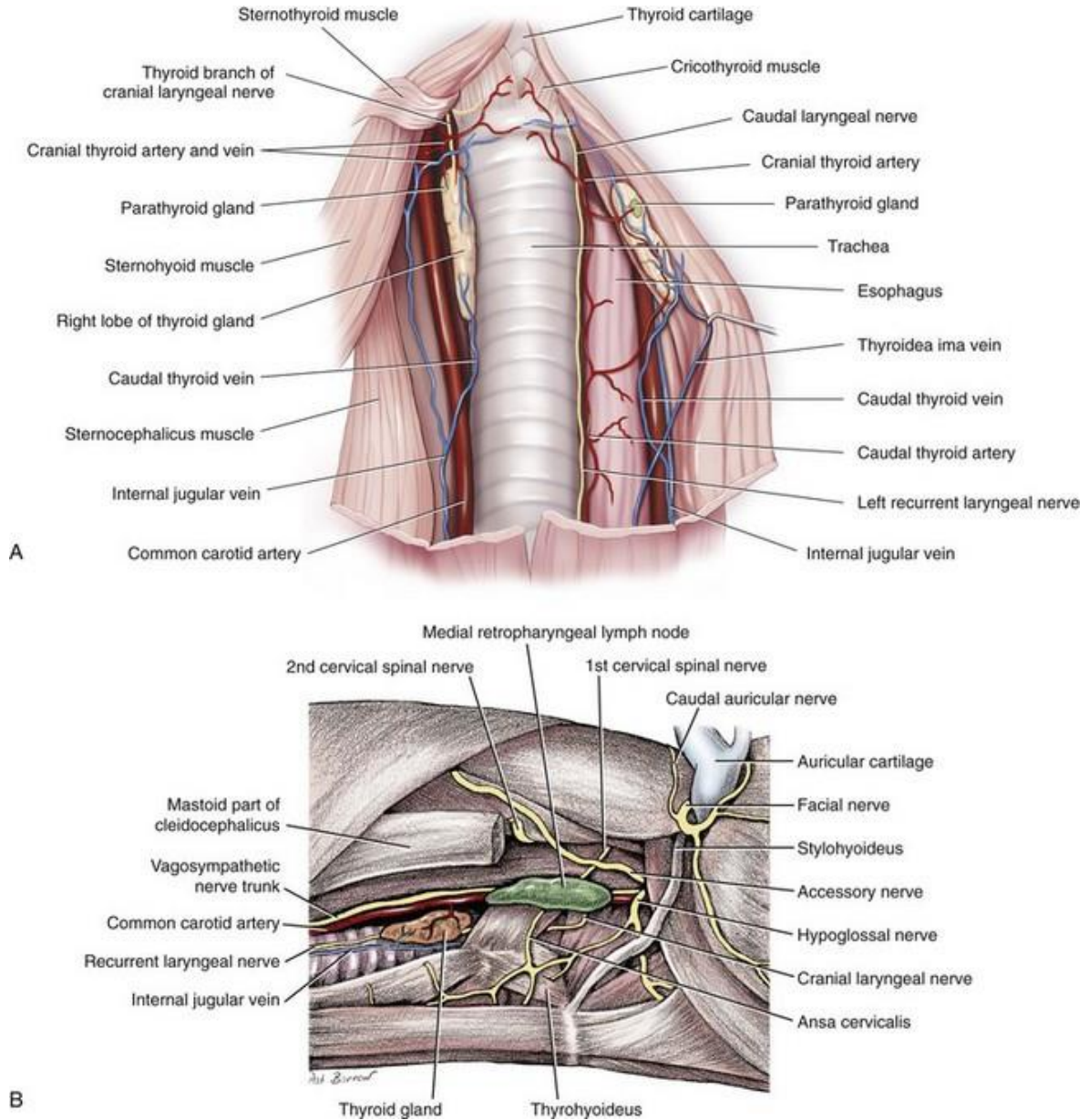
Tiroid bezlerinin her biri genellikle dört paratiroid beziyle ilişkilidir, ikisi kranial olarak tiroid bezinin dışında ve ikisi kaudal olarak tiroid kapsülü veya tiroid parankimi içinde gömülüdür. Kedilerde, kranial paratiroid bezi aşağı inebilir ve kendini kaudal kutbun yakınında konumlandırabilir (Dyce ve diğerleri, 2010). Kedilerde tiroid bezinin anatomik yerleşimi Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Bir kedide tiroid bezlerinin anatomisinin çizimi (Scott-Moncrieff, 2015).



Resim 1. Tiroid foliküllerinin mikroskopik görünümü (Jennings ve diğerleri, 2017).

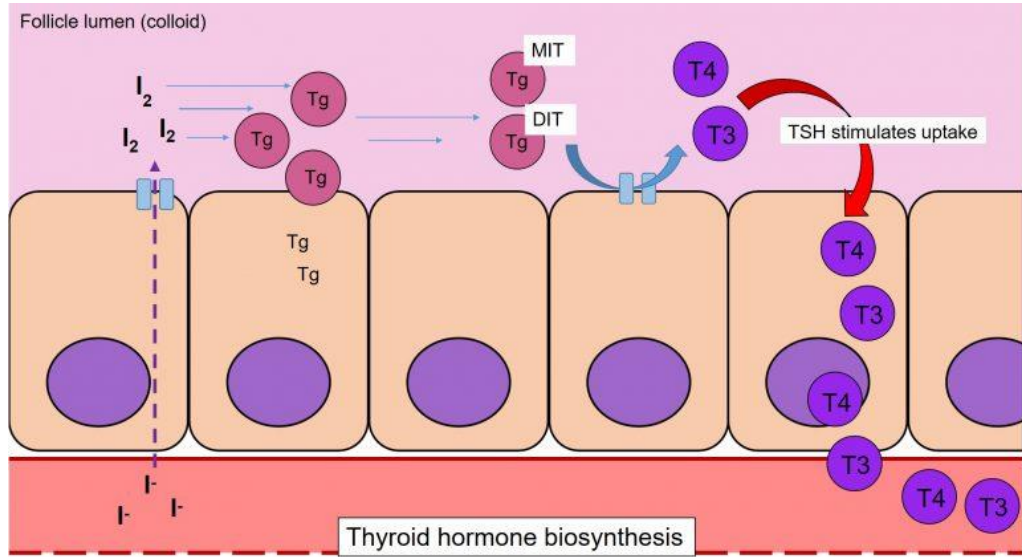


Şekil 2. Tiroid ve paratiroid bezlerinin anatomisi. A, Ventral görünüm. B, Lateral görünüm. (A) Evans, 2013; B) Evans, 2004)

Tiroid bezi foliküler hücreler, C hücreleri, damarlar ve destek doku kapsülünden oluşmaktadır. C hücreleri kalsitonin salgılanmasında, foliküler hücreler amin hormonların üretilmesinde görevlidir. Tiroid foliküler hücreleri hücre içi iyot taşıyıcı pompalara sahiptir (Capen, 2007).

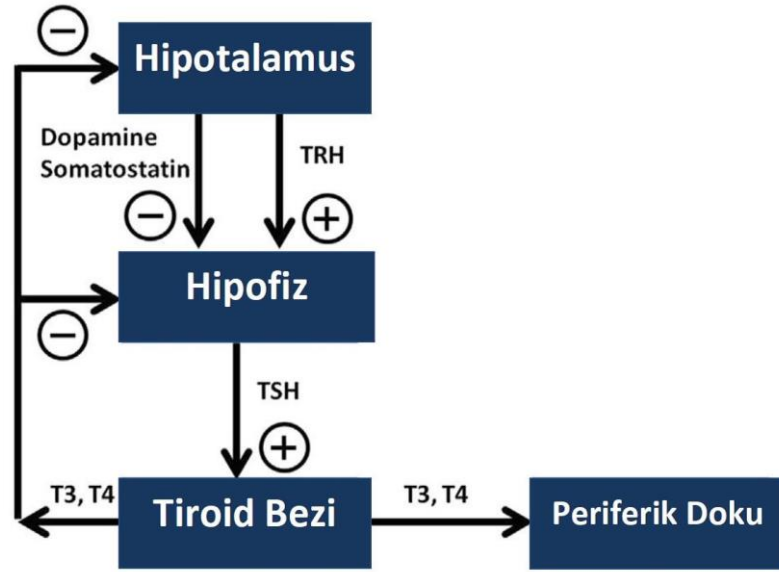
Tiroid bezi vücuttaki etkilerini iki hormon aracılığı ile göstermektedir; triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4). Tiroid bezi fizyolojisi, iyotun tutulduğu ve kanla taşınan iyodüre dönüştürüldüğü bağırsak yolu seviyesinde başlar. Tiroid seviyesinde, iyodür iyonu (I⁻), tiroid foliküler hücrelerinin sodyum iyodür (Na⁺I⁻) taşıyıcıları (NIS) tarafından kan dolaşımından

çıkarılır. İyodür iyonu daha sonra peroksidaz enzimi tarafından iyodine (I₂) oksitlenir ve tirozin, tiroid foliküler hücreleri tarafından üretilen bir glikoprotein olan tiroglobine dahil edilir. T3 ve T4 ün yapıtaşları, oksitlenmiş iyot molekülü ve tirozinin birleşmesiyle oluşan mono-iodotirozin (MIT) ve di-iodotirozin (DIT) 'dir. T4'ün bir çoğu T3'ten sentezlenmektedir. T3 T4 ten daha önemlidir çünkü hücresel düzeyde T3 4 kat daha fazla uyarıma neden olur. Bu moleküller periferal foliküler hücrelerin dışında kolloid içinde yüksek miktarda depo edilirler, foliküler hücrelerin lümenine dönüp lizozom aracılığı ile tiroglobulinden ayrılıp dolaşıma katılırlar. (Capen, 2007; Klein, 2012b). Tiroid hormonlarının oluşum mekanizması Şekil 3'de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 3. Tiroid hormon üretim mekanizması (Jennings ve diğerleri, 2017).

Hipotalamustan salınan TRH hedef dokusu ön hipofizden TSH salınımını uyarır. TSH tiroid bezine uyarımda bulunarak amin hormonların üretilmesini sağlar. Hipotalamus-hipofiz-tiroid dokusu ekseninde negatif geri bildirim sistemi vardır ve kandaki tiroid hormon konsantrasyonu bu şekilde dengede tutulur. T3 ve T4 tiroksin bağlayıcı hormon (TBG) ile dokulara taşınır. Perifer dokular T4'ü deiyodinasyon ile T3'e çevirir. Karaciğer böbrek, kas ve deride deiyodinasyon aktif olarak yapılmaktadır. Tiroid yetmezliklerinde vücut T3 üretimine öncelik vereceği için serum T3 düzeylerinin ölçümü T4 kadar doğru sonuç vermemektedir. T4 değerindeki düşüş daha erken şekillenir. Dolaşımda tiroid hormonlarının %99'dan fazlası plazma proteinlerine bağlıdır (Capen, 2007; Klein, 2012a).



Şekil 4. Hipotalamus- Hipofiz- Tiroid bezi arasındaki ilişki (Altuncı, 2017)

T4 hormonu sirkadiyen ritme sahip bir amin hormondur. Hayvan türlerine göre T3 ve T4 hormonlarının referans değerleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hayvan türlerine göre T3 ve T4 hormonlarının referans değerleri (Maden, 2013).

	T4 (ng/dl)	T3 (ng/dl)
Köpek	0,6-3,6	82-138
Kedi	0,1-2,5	75-200
At	0,9-2,8	20-130
İnek	4,2-8,6	92,5
Koyun	4,41	99,6
Keçi	3,45	149,9

2.4. Tiroid Hormonlarının Etkileri

Tiroid hormonları bazal metabolik düzenlemeden sorumludur. Metabolizmanın tüm seviyelerinde çalışırlar ve genellikle katabolik olarak çalıştıkları bilinmektedir. Glikozun bağırsaktan emilimini ve glikoliz ve glukoneogenezi artırır; protein sentezinde ve lipid metabolizmasında artışa neden olurlar. Aynı zamanda lipoprotein lipazı aktive ederler ve yağ dokusunun lipolize duyarlılığını diğer hormonlar tarafından düzenlenen şekilde arttırırlar. Ayrıca kolesterolün safra asitlerine ve diğer maddelere dönüşümünü de artırır. Tüm bu süreçler dokuların oksijen tüketimini ve ısı üretimini artırır ve sonuç olarak vücut sıcaklığı artar. Gözlemlenebilen diğer etkiler kalp frekansında, kasılma kuvvetinde, kalp debisinde, kan akış hızında, sinir iletiminde ve serebrasyonda artıştır. Tiroid hormonları ayrıca genç hayvanlarda sinir sisteminin gelişiminden ve büyüme hormonu ile iş birliği içinde normal büyüme ve gelişmeden sorumludur (Capen, 2007; Klein, 2012b).

Tiroid hormonları hücreseel düzeydeki metabolizmayı kontrol eder. Düzeylerindeki değişiklikler klinik tabloda farklılıklar gösterebilir. Klinik olarak karşımıza titremeler, sinirlilik hali, ekzoftalmus, hiperaktivite ve kilo kaybı, vücut ısı ve kalp fonksiyonlarında artış çıkabilir. Tiroid hormonları kan kolesterol düzeyini düşürür, protein metabolizmasında anabolik etkiye sahiptir. Glikozun bağırsaktan emilimi, glikoliz ve glukoneogeneze rol oynar. Lipoprotein lipaz enzim aktivitesinde ve adipoz dokudaki lipolizde diğer hormonlarla birlikte görev alır. Büyüme ve olgunlaşmayı, eritropoiezisi, fertilitite ve ovulasyonu, bazal metabolik hızdaki artışı uyarır. Tüm bunlarla birlikte vücut ısını ve dokuların oksijenizasyonunu arttırmaktadır. Bir çok beyin geriliğinde bebeklikten gelen iyot eksikliği bununla birlikte tiroid metabolizması bozuklukları olduğu araştırmalarla belirlenmiştir. Tiroid hormonları merkezi sinir sistemi gelişimi için önemlidir. DNA translasyonunu indükleyerek elektrolitlerin membran transportunda, oksidatif fosforilasyonda ve hücrenin sentez aktivitesinde artışa neden olur (Maden, 2013).

2.4.1. İyot

İyot tiroid hormonlarının temel bileşenidir. İyot eksikliklerinde tiroid hormonları üretilmemektedir. Vücuttaki iyot miktarı alınan iyot ile direkt ilişkilidir. Alınan iyodun hemen hemen hepsi emilir fazlası ise idrarla uzaklaştırılır. İyot tiroid bezinin çalışmasında sınırlayıcı bir faktördür (Chung, 2014).

Süreç bağırsakta iyodun yakalanıp iyodüre dönüştürülmesi ile başlar. İyodür (I) iyonu iki sodyum (Na) iyonu ile sodyum iyodür taşıyıcı proteini aracılığıyla hücre içine alınır. Buradan kan yoluyla tiroid foliküler hücrelerine ulaşır. Bu şekilde gıdalarla alınan iyodun yanı sıra çevre dokularda deiyodinasyon ile açığa çıkan I vücut için önemli bir miktarı oluşturmaktadır (Chung, 2014).

Diyetle ilişkisi nedeniyle, birçok çalışma iyotu hastalığın nedeni ve ilerlemesiyle ilişkilendirmeye çalışmıştır (Johnson ve diğerleri, 1992; Mumma ve diğerleri, 1986). Günlük iyot miktarındaki geniş dalgalanmaların veya uzun süreli düşük veya yüksek iyot alımının kedilerde tiroid hastalığının gelişimine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. Dolaşımdaki serbest T4 konsantrasyonları değişen iyot alımından akut olarak etkilenmesine rağmen, yüksek veya düşük iyotlu diyetlerin daha uzun süreli alımının serbest T4 seviyeleri üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (Tarttelin ve diğerleri, 1992). Bu nedenle iyotun hastalığın gelişiminde oynadığı rol bilinmemektedir. Diyet iyodunun dolaşımdaki tiroid hormonu üzerinde modülatör bir etkisi olabilir, ancak ne iyot fazlalığı ne de eksikliği kedilerde tiroid adenomatöz hiperplazisinin gelişimini veya hipertiroidizmin otonom doğasını açıklayamaz (Peterson ve Ward, 2007).

2.4.2. Tiroid Fonksiyonunu Etkileyen Çevresel ve Genetik Risk Faktörleri

Birçok epidemiyolojik çalışma kedi hipertiroidizmi için potansiyel risk faktörlerini belirlemeye çalışmıştır ancak bugüne kadar tek bir baskın faktör tespit edilememiştir (Kass ve diğerleri, 1999; Edinboro, ve diğerleri, 2004;). Metabolik tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açan genetik ve kalıtsal faktörler, kedi mamasındaki besinsel bileşenler veya tiroidi bozan bileşikler, çevreye ve beslenmeye bağlı olarak ortaya çıkan potansiyel risk faktörleri yakından araştırılmıştır (Peterson ve Yard, 2007). Amerika birleşik devletleri, Birleşik Krallık , Hong Kong ve Yeni Zelanda’da yapılan birkaç önemli epidemiyolojik çalışma bazı çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur (Scarlett ve diğerleri 1998; Kass ve diğerleri, 1999; Martin ve diğerleri 2000; Edinboro ve diğerleri, 2004; Olczak ve diğerleri 2005; De wet ve diğerleri 2009; Wakeling ve diğerleri 2009). Bu çalışmalara göre ev kedilerinde, dışı kedilerde, çok kedili evlerde yaşayan kedilerde, dış hastalığı olanlarda (yaştan bağımsız olarak), topikal pire preparatlarının ve böcek ilaçlarının kullanımında, kedi kumu kullanımında (ev kedilerinde artan riskle bağlantılı değildir), belirli konserve mama aromalarının tüketiminde (balık, ciğer veya sakatat aroması) ve

safkan olmayan kedilerde artan risk yer almaktadır. Çalışmalar bu risk faktörlerini tutarlı bir şekilde tanımlayamadığından, bunların önemi belirsizliğini korumaktadır (Sparkes, 2012).

Yayınlanan bir dizi çalışmada, yaşla birlikte riskin artması, Siyam ve Himalaya kedilerinde riskin azalması ve konserve kedi maması tüketen kedilerde riskin artması gibi bazı ortak faktörlerde belirlenmiştir (Mooney 2010; Sparkes 2012).

Kedi hipertiroidizminin patogenezi incelenirken araştırmacılar, kedi hipertiroidizminin insanlarda hipertiroidizmin en yaygın nedeni olan Graves hastalığına benzeyip benzemediği de dahil olmak üzere bir dizi hücre ve genetik faktörü göz önünde bulundurmışlardır (Sparkes, 2012). Ancak iki farklı tekniğin kullanıldığı üç ayrı çalışmada hipertiroidizmlilerde tiroid uyarıcı immünglobulinler gösterilememiştir (Peterson ve diğerleri, 1987; Kennedy ve diğerleri, 1989; Brown ve diğerleri, 1992).

Uyarıcı ve inhibe edici G proteinlerinin ekspresyonu da kedi hipertiroidizmde incelenmiştir. G proteinleri, TSH'nin reseptörüne bağlanmasının ardından aktive olur ve aralarında tiroid hormonu salgılama sinyalinin de bulunduğu hücre içi sinyalizasyon süreçlerinin bir parçasıdır (Ward ve diğerleri, 2005). Uyarıcı G proteinleri, sıklık hormon üretiminin artmasına neden olur. İnhibitör G proteinleri cAMP seviyelerinde düşüşe neden olur (Hammer ve diğerleri, 2000; Peterson ve Ward, 2007; Ward ve diğerleri, 2010). Eğer cAMP seviyeleri artarsa, hücre aktivasyonu ve tiroid hormonu üretimi de artar. Bir çalışmada, ötiroid ve hipertiroid kedilerden alınan tiroid dokusunda uyarıcı G proteinlerinin ekspresyonu aynı iken, inhibitör G proteinlerinin (Gi) ekspresyonunun hipertiroid kedilerde önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir (Hammer ve diğerleri, 2000; Ward ve diğerleri, 2005).

Diyet iyodunun dolaşımdaki tiroid hormonu üzerinde modülatör bir etkisi olabilir, ancak ne iyot fazlalığı ne de eksikliği kedilerde tiroid adenomatöz hiperplazisinin gelişimini veya hipertiroidizmin otonom doğasını açıklayamaz (Peterson ve Ward 2007).

İyot gibi, selenyum miktarı da tiroid fonksiyonunu potansiyel olarak değiştirebilir. Bir çalışmada, yüksek ve düşük hipertiroidi prevalansına sahip farklı coğrafi bölgelerden örneklenen ötiroid veya hipertiroid kedilerde selenyum durumu açısından bir fark bulunmamıştır, ancak çalışmadaki tüm kedilerde dolaşımdaki selenyum değerlerinin sıçanlarda veya insanlarda bildirilen değerlerden yaklaşık beş kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (Foster ve diğerleri, 2001).

Tiroid hormon sentezi mekanizmasında selenyum içeren selenoproteinler ve selenoenzimler aktif rol almaktadır. Örneğin iyodotironin deiyonidaz (DIO) bir selenoproteindir ve tiroksinin T3 (aktif hormon)'e dönüşümünü katalize eder. DIO ailesindeki (DIO 1-2-3) bozukluklar tiroid fonksiyon bozukluğuna neden olur buda iyot ve selenyum düzeylerine bağlıdır (Sur ve diğerleri,2020).

Hashimoto tiroiditi (HT) tedavisinde yapılan çalışmalara göre 2 aylık süreçlerde kullanılan yüksek dozda selenyum takviyelerinin herhangi bir anlamlı yanıtı olmamıştır. Fakat 1 yılı bulan düşük miktartlı takviyelerin yararlı olduğu yönünde sonuçlar elde edilmiştir. HT 'de çinko ve selenyum yönünden desteklenen hastalarda kontrol gruplarına göre anti-tg miktarının daha düşük olduğu saptanmıştır (Sur ve diğerleri, 2020).

Hipertiroidizmin otonom yapısını araştırmak için, hipertiroid kedilerden alınan adenomatöz tiroid dokusunun histopatolojik görünümünü koruduğu ve çıplak farelere nakledildiğinde büyümeye ve işlev görmeye devam ettiği de gösterilmiştir, böylece otonom doğası doğrulanmıştır (Peterson ve diğerleri, 1987). Ayrıca, TSH içermeyen ortamda kültüre edilen hipertiroid kedilerden alınan tiroid hücrelerinin de büyümeye ve işlev görmeye devam ettiği gösterilmiştir (Peterson ve diğerleri, 1991). Bu nedenle, kedi hipertiroidizminin Graves hastalığından ziyade, insanların toksik nodüler guatrına daha çok benzediği açıktır. TSH reseptör geninin somatik mutasyonları insanlarda toksik nodüler guatrın önemli bir nedenidir. TSH genini etkileyen mutasyonlar, insan hipertiroidizminde de bildirilen bazı mutasyonlar dahil olmak üzere hipertiroidizimli bazı kedilerde tanımlanmıştır (Watson ve diğerleri, 2005).

2.4.2.1. Diğer Guatrojenik Bileşikler

Birçok guatrojenik bileşik, maruz kalan kedilerde adenomatöz lezyonların gelişimine katkıda bulunabilir (Mooney, 2010). Bunlar kedilerde özellikle yavaş bir metabolik yol olan glukuronidasyon ile metabolize edildiği için önemli olabilir. Çoğu ticari kedi maması nispeten yüksek seviyelerde ftalatlar gibi guatrojenik bileşikler içermektedir. Polifenoller, izoflavonoidler, polibromlu difenil eterler (PBDE'ler), bisfenolik A (BPA) ayrıca kedilerin maruz kaldığı önemli guatrojenik moleküllerdir (Mooney, 2010).

Korozyonu önlemek amacıyla metal gıda kutularının içini kaplamak için yaygın kullanılan epoksi reçinelerin yapı taşı olan BPA, 15 farklı konserve kedi mamasında tespit edilmiştir (Moriyama ve diğerleri, 2002). BPA, bilinen bir endokrin bozucu olduğundan ve insanlarda tiroid disfonksiyonu da dahil olmak üzere çeşitli olumsuz sağlık etkileriyle

ilişkilendirildiğinden endişe verici bir kimyasaldır (Peterson, 2012). BPA'nın toksik etkilerinden bazıları aslında tiroid hormonlarına olan yapısal benzerliğinden olabilir (Peterson, 2012). BPA, tiroid hormonu reseptör antagonisti olarak hareket ederek, dolaşımdaki TSH'yi artırmak için hipofiz seviyesinde çalışabilir ve böylece duyarlı kedilerde tiroid hiperplazisine ve nihayetinde guatra yol açabilir (Peterson, 2012). BPA'ya maruz kalmanın özellikle sindirim yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir ve artık BPA monomerlerinin işleme ve depolama sırasında kutu içeriğine geçtiği iyi bilinmektedir (Peterson, 2012). Büyük bir vaka kontrol çalışması, hipertiroidizm ile 'pop-top' kutulardan beslenen kediler arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (Edinboro ve diğerleri, 2004). Çalışmanın sonuçları, bir kedinin yaşamı boyunca çeşitli zamanlarda toplam pop-top konserve mama tüketiminin, poşet yaş mamalarla beslenmeye kıyasla daha yüksek hipertiroidizm gelişme riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. ABD'de yürütülen bir başka vaka kontrol çalışmasında da, belirli konserve kedi maması tatlarını (balık, ciğer ve sakatat) yemeyi tercih eden kedilerin, bu tatları tercih etmeyen kedilere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek hipertiroidi riski altında olduğu bulunmuştur (Martin ve diğerleri, 2000).

2.4.2.2. Soya İzoflavonları

Polifenolik soya izoflavonları, özellikle de genistein ve daidzein, test edilen kedi mamalarının neredeyse %60'ında tespit edilmiştir ve hem insanlarda hem de sıçanlarda hipofiz-tiroid ekseninde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (Court ve Freeman, 2002). Soya izoflavonları, tiroid hormonlarının sentezinde anahtar bir enzim olan ve T3 ve T4 üretimi için tiroglobuline eklenmek üzere iyotu serbest bırakan tiroid peroksidaz aktivitesini inhibe eder. Ayrıca total T4'ü biyolojik olarak aktif T3'e dönüştüren enzim olan 5'-deiodinaz aktivitesini de inhibe ederler. Tiroid hormonlarının üretimini bloke ederek TSH salgısını artırarak, tiroid hiperplazisine ve muhtemelen guatra yol açmaktadırlar (Doerge ve Sheehan, 2002).

Klinik olarak normal kedilerde yapılan kısa süreli (3 ay) bir besleme çalışmasında, soya diyeti alan kedilerin total T4 ve serbest T4 konsantrasyonları daha yüksek, ancak total T3 konsantrasyonları değişmemiştir (White ve diğerleri, 2004). Bu sonuçlar, normal kedilere kısa süreli soya verilmesinin tiroid hormon homeostazı üzerinde mütevazı da olsa ölçülebilir bir etkisi olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, iyot eksikliği varlığında soya ile beslenmenin tiroid hormonu salgılanmasını kolayca inhibe ettiği ve guatrı indüklediği gösterilmiştir (Ikeda ve diğerleri, 2001).

2.5. Tiroid Bezi Disfonksiyonları

T4 ve T3 hormonları tiroid bezinden salgılanır, hipofiz bezi tarafından salgılanan tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ile kontrol edilir. Tiroid bezi hastalıklarında ayırıcı tanı amacıyla yapılan analizlerde bu hormon düzeyleri ölçülür aynı zamanda TSH ve TRH uyarım testleri kullanılır. T3 fizyolojik olarak aktif bir hormondur. T4'ün Total ve serbest T4 olmak üzere iki formu bulunur ve sıklıkla tiroid bezi hastalıklarının araştırılmasında kullanılır. Total T4 ayrıca tiroid hastalıklarının tedavisinin takibinde de kullanılmaktadır (Maden ve diğerleri, 2013).

Tiroid hastalıkları farklı semptomlar ile karşımıza çıkabilir. Tiroid bezinin yetersiz çalışması 'hipotiroidizm', bezin aşırı çalışması 'hipertiroidizm', yangısı ise 'tiroiditis' olarak karşımıza çıkar (Maden ve diğerleri, 2013).

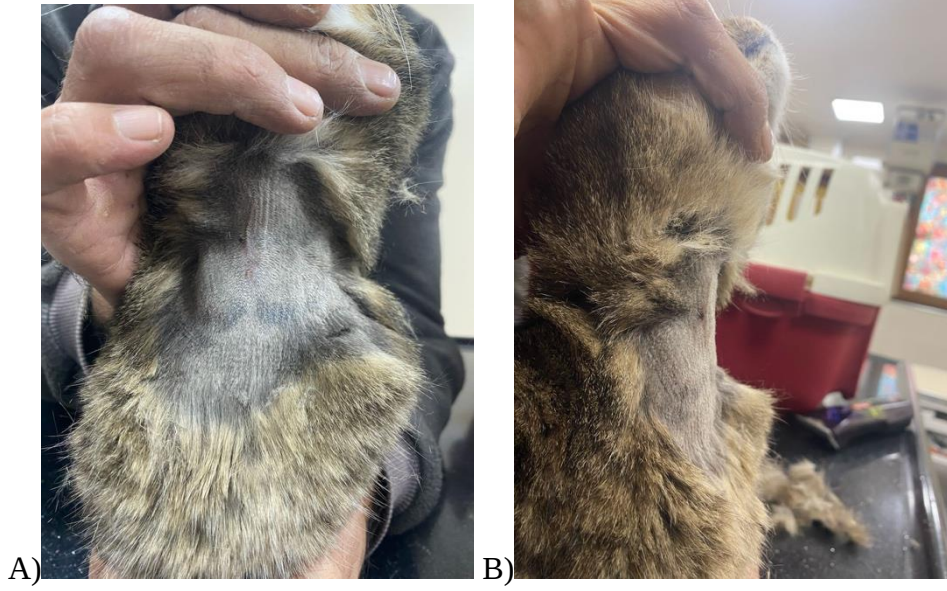
2.5.1. Hipertiroidizm

Kedilerde hipertiroidizm, 1979 ve 1980 yıllarında New York ve Boston'daki araştırmacılar tarafından tanımlanmış, nispeten 'yeni' bir hastalık gibi görünmektedir (Holzworth ve Carpenter 1980; Peterson 1981). O zamandan önce, patoloji çalışmaları bazen kedilerde tiroid nodülleri veya kitleleri tespit etmiş olsa da, bunlar yaygın olarak bulunmuyordu ve nadiren klinik belirtilerle ilişkilendiriliyordu (Leav ve diğerleri, 1976; Lucke, 1964). Bu ilk tanımlamalardan bu yana birçok çalışma, dünya genelinde kedi popülasyonunda, hastalığın yaygınlığında, zamanla belirgin ve istikrarlı bir artış olduğunu belgelemiştir. Örneğin, Kuzey Amerika'da 1979'da %0,3'ten 1985'te %4,5'e, 1978-1982'de %0,1'den 1993-1997'de %2'ye, Almanya'da ise 1987-1994'te %0,2'den 1998'de %2,6'ya yükselmiştir (Moise ve Ray, 1998; Kraft ve Buchler, 1999; Edinboro ve diğerleri, 2004).

Bu bozukluk artık sadece kedilerde en sık görülen endokrinopati olarak kabul edilmekle kalmayıp, Kuzey Amerika, Birleşik Krallık (İngiltere), Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda ve Japonya'daki küçük hayvan muayenahanelerinde en sık teşhis edilen bozukluklardan biridir (Olczak ve diğerleri, 2005; Peterson ve Ward 2007; Mooney 2010).

Kedilerde hipertiroidizm klinik durumu, tiroid hormonları olan T3 ve T4'ün aşırı üretimi ve salgılanması nedeniyle oluşur. Kedilerde hipertiroidizm neredeyse her zaman bir veya her iki tiroid bezinin birincil otonom durumudur, çoğu kedide (%70) her iki bezin iyi huylu

adenomatöz hastalığı ve bir azınlıkta (%5) kötü huylu tiroid karsinomu vardır (Vaske ve diğerleri, 2014). Tiroid büyümesi bazen kedilerde hastalığın diğer klinik ve laboratuvar bulguları olmaksızın da tespit edilebilir (Peterson, 2006).



Resim 2. (A,B). Kedide tiroid dokusunda makroskobik olarak gözlenebilen kistik yapı (tez arşivine ait).

Kedilerin bazıları ötiroid kalabilse de (en azından uzun süreler boyunca), tiroid bezi büyümesi olan birçok kedide tiroid nodülleri büyümeye devam eder (Resim 2). Tiroid hormonu aşırı salgılamaya başladıkça sonunda hipertiroidizmin klinik ve biyokimyasal belirtilerini geliştirir (Peterson, 2006). Hipertiroidizm tiroid bezinin aşırı çalışması olarak bilinir. Aşırı TSH sitümülasyonuna bağlı olarak tiroid bezinin normalden fazla hormon salgılamasıdır. Hipertiroidizm özellikle yaşlı kedilerde sıklıkla karşımıza çıkan önemli bir olgudur. Kedilerde hipertiroidizm etiyolojisinde tiroid bezinin benign adenomu bulunmaktadır. Genellikle unilateral veya bilateral olarak karşımıza çıkar. Bazı hipertiroidizm olgularının nedeni, kedilerde yapılan çalışmalarda, tirotropin reseptörünü kodlayan gendeki mutasyonlar olarak gösterilmektedir. Hipertiroidizm, 10 yaşın üstündeki kedilerde sıklıkla görülürken, gençlerde sporadik olarak seyreder (Maden ve diğerleri, 2013). Resim 3'te 12 yaşında ve hipertiroidizm tanısı koyulan bir hasta gösterilmiştir.



Resim 3. Hipertiroidizm kaynaklı zayıflık ve tüy yapısında gelişen bozukluğun klinik görünümü (tez arşivine ait).

Kedilerde hipertiroidizmin etiyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Sendrom kedilerde ilk tanımlandığından beri hipertiroidizmin yaygınlığının artması nedeniyle, immunolojik, beslenme, çevresel ve genetik faktörlerin olası katkıları kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. İnsanlarda hipertiroidizm genellikle otoimmün (Graves) hastalıkla ilişkilidir ve kedilerde de benzer bir etiyoloji araştırılmıştır. Bazı hipertiroid kedilerin, hipertiroidizmin gelişimine katkıda bulunabilecek TSH taklit eden otoantikorlara sahip olduğu bulunmuş olsa da, diğer araştırmacılar bu bulguyu doğrulayamamıştır (Vaske ve diğerleri, 2014). Diğer çalışmalar, çoğunlukla konserve mamayla veya özellikle balık, karaciğer ve sakatat aromalı konserve mamalarla beslenen kedilerde hipertiroidizm insidansının arttığını ileri sürmüştür. Suçlanan çevresel faktörler arasında soya izoflavonları, ftalatlar, resorsinol,

polifenoller ve poliklorlu bifeniller yer almaktadır; bunlardan bazıları guatrojen olarak kabul edilirken diğerleri çevrede veya ticari kedi mamalarında bulunabilir. Ek olarak, esas olarak iç mekanda tutulan ve pire spreylere, gübrelere ve böcek ilaçlarına düzenli olarak maruz kalan kedilerde hipertiroidizm görülme sıklığının arttığı, Siyam, Himalaya safkan kedilerinde ise hipertiroidizm riskinin az olduğu bildirilmiştir. Yukarıdaki faktörler ile hipertiroidizm gelişimi arasında doğrudan bir neden ve sonuç olduğunu kanıtlamak hala zordur (Vaske ve diğerleri, 2014).

Kedilere ticari olarak hazırlanmış mamaların verilmesi, kedilerde tiroid patolojisi ve hipertiroidizm gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalardan biri, konserve yiyeceklerin (balık, karaciğer ve sakatat) belirli içeriklerinin bunda rol oynayabileceğini ileri sürerken, bir diğeri, kolay açılan (pop-top) kapaklı, plastik astarlı ve tiroid bozucu kimyasal bisfenol A (BPA) içeren kutuları suçlamaktadır. Yüksek miktarda soya izoflavonu ile beslenen kedilerde guatr oluşumuna dair deneysel kanıt bildirilmemiştir. Ancak, soya izoflavonları, özellikle genistein ve daidzein, iki çalışmada test edilen kedi mamalarının %60-75'inde tanımlanmıştır (Peterson ve diğerleri, 2012)

Semptomlar metabolizmanın hücre bazında aşırı hızlanması ile ortaya çıkmaktadır. Sürekli kilo kaybı (Resim 3), hareketlilik/huzursuzluk, bölgesel alopesi, tüylerde matlaşma ve keçeleşme, poliüri, polidipsi, polifaji göze çarpar. Genellikle sinirlilik hali mevcuttur. Titremeler, kas güçsüzlüğü, sıcağa tahammülsüzlük, ishal, artmış kalp hızı ve çarpıntıda semptomlar arasındadır. Özellikle insanlarda hipertiroidi hastalarında ekzoftalmi göze çarpmaktadır. Kan testlerinde yüksek T4 sonucu tanı için yeterlidir. Bununla birlikte yüksek hematokrit değeri, ALP, ALT ve AST artışı gözlemlenebilir. Hipertiroid kedilerde idrar tahlili sonuçları genellikle spesifik değildir; ancak, birçok hipertiroid kedide hafif proteinüri vardır. Hipertiroid kedilerde proteinüri mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da hipertiroidizmin başarılı tedavisi, idrar proteini-kreatinin oranı ve idrar albümini-kreatinin oranı ile değerlendirilen idrar protein atılımında hızlı bir azalmaya yol açar (Vaske ve diğerleri, 2014).

Hipertiroidizmden etkilenen kedilerin ortalama yaşı 12-13 yıldır ve bunların %5'inden azı 10 yaşından küçüktür. Kedilerde hipertiroidizmin tanısı klinik belirtilerin, fiziksel muayene bulgularının yanı sıra klinikopatolojik değişikliklerin ve spesifik doğrulayıcı testlerin dikkate alınmasını içerir. Tiroid hormonlarının vücutta birden fazla işlevi olduğundan, hemen hemen her organ sistemi yüksek tiroid hormonu konsantrasyonlarından etkilenir (Vaske ve diğerleri, 2014).

Klinik olarak tirotoksikoz kanıtı olan kedilerde genellikle normal veya artan iştah, artan aktivite/huzursuzluk, poliüri/polidipsi, dağınık bir tüy ve kusma ve ishal gibi gastrointestinal belirtiler ve kilo kaybı öyküsü vardır. Kedi sahipleri ve veteriner hekimler arasında kedi hipertiroidizmine ilişkin farkındalık önemli ölçüde artmıştır . Sonuç olarak, serum total tiroksin (TT4) konsantrasyonu ölçümü, geriatrik kedi serum biyokimya profillerinin rutin bir parçası haline gelmiş ve hipertiroidizmlı kedilerin daha erken teşhis edilmesine yol açmıştır. Bu belirtilerin şiddeti artan farkındalık ve sendromun daha erken tanınması nedeni ile son 20 yılda azalmıştır (Domínguez ve diğerleri, 2024). Ayrıca, etkilenen kedilerin yaklaşık %10'unda iştah azalması ve uyuşuklukla karakterize olan sözde "apatik hipertiroidizm" görülmektedir. Hipertiroid kedilerin %90'ından fazlasında tanı anında elle tutulur bir tiroid nodülü bulunur (Vaske ve diğerleri, 2014).

Tiroid hormon konsantrasyonundaki bir artış aynı zamanda kardiyovasküler hemodinamiklerde değişikliklere neden olarak kalp hızını, kalp ritmini ve kalp debisini etkiler. Hipertiroidizmlı kedilerde bu durum klinik olarak taşikardi, kalp atışının yoğunluğunun artması ve aritmi varlığı ile değerlendirilebilir; ayrıca hipertiroidizmlı kedilerin yaklaşık %50'sinde görülen sistolik kalp üfürümü (genellikle derece I-III/VI) duyulabilir. Bunlar fiziksel muayenede yaygın bulgular olsa da konjestif kalp yetmezliği nadiren görülür. Son olarak, hafif ila orta düzeyde hipertansiyonun başlangıçta hipertiroid kedilerde yaygın bir bulgu olduğu ve ötiroid duruma geri dönülmesiyle düzeleceği düşünülüyordu. Güncel raporlar, kedilerin yaklaşık %10'unun hipertiroidizm tanısı sırasında hipertansiyona sahip olduğunu ve bunun hipertiroid kedilerde daha az hayatta kalma süresiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Kedilerin %20'si kadarının tedaviden sonra ötroidi formuna dönmesi fakat hipertansiyonun normale dönmemesinin, böbrek disfonksiyonunun ortaya çıkmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Vaske ve diğerleri, 2014).

2.5.2. Toksik Guatr (Graves Hastalığı)

Hipertiroidizmin en çok bilinen formudur. Ekzoftalmik guatr olarakta bilinir. Gözlerin dışarı fırlaması ile karakterizedir. Bezin normalin üstünde hormon salgılaması ile normal guatrdan ayrılır. Graves hastalığı tirotoksikoz nedenlerinin başında gelmektedir. D vitamini seviyesi ile büyüme hormonu (GH) arasındaki ilişkinin araştırıldığı çeşitli çalışmaların kimisinde ikili arasında bağlantı saptanmışken kimi çalışma bağlantı olmadığı yönünde

sonuçlanmıştır (Yasuda ve diğerleri, 2013). Graves hastalığı otoimmün kökenlidir ve hashimoto tiroidi ile yakın ilişkilidir. Bu hastalarda TSH benzeri immunoglobulin G (IgG) yapısında antikorlar bulunur. Bu antikorlar TSH benzeri etki yaptığı için tiroid bezinde aşırı hormon üretimi şekillenir. Bu nedenle hastalarda hipertroidi ve guatr birlikte ortaya çıkar. Hastaların yarısında göz bulgularına rastlanır (Kut ve Atmaca, 2012).

2.5.3. Tiroid Tümörleri

Tiroid bezi kitlelerinin prevalansı ve klinik belirtileri, türler arasında büyük farklılık göstermektedir. Tiroid nodülleri insanlarda en çok kadınlarda benign karakterde görülmektedir. Benzer olarak yaşlı kedilerde klinik hipertiroidizm ile yaygın olarak seyreder. Birçoğu genellikle adenomatöz hiperplazilerdir, malign karakterde hiperplaziler de saptanmıştır. Kedilerdeki durumun tersine tiroid kitleleri köpeklerde oldukça nadirdir, görüldüğünde ise genellikle malign karakter eğilimlidir (Barber, 2007). İlginç bir şekilde, kötü huylu tümörlerin, iyi huylu nodüllerinkinden ayırt edilemesi güçtür, çünkü her iki kitle türü de tipik olarak aşırı tiroid hormonu üretir. Bununla birlikte, büyük veya sabit bir servikal kitle, karsinom şüphesini artırabilir (Barber ve diğerleri, 2007).

Nodüller kedilerde tiroid hormon yüksekliği ile veteriner hekim tarafından saptanabilir. Yaş ile risk artmaktadır. Kedilerde tiroid tümörleri genellikle kolloidal folikülleri çevreleyen epitel hücrelerinden köken alır. Bu hücreler normal zamanda tiroid hormonu üretmek ile görevlidir. Tümörler genellikle bu epitel hücrelerinden farklılaşan adenom veya karsinomlardır. Ayrıca parafoliküler C hücrelerinden de köken alabilirler. Bu hücreler kalsitonin üretirler ve neoplazi şekillendiğinde medüller tiroid karsinomlarına yol açarlar. Medüller tiroid karsinomları multiple endokrin neoplazi (MEN) sendromlarının bir parçası olarak görülebilir. Kedilerde ve köpeklerde medüller tümörler nispeten daha nadirdir. Nadir olarak da tiroid dokusunda, lenfositlerden veya stroma hücrelerinden köken alan lenfoma veya sarkomlar meydana gelebilmektedir (Barber ve diğerleri, 2007).

2.5.3.1. Etiyoloji ve risk faktörleri

Evcil hayvanlardaki nedenler henüz yeterli çalışmalarla kanıtlanamamıştır. Bu hastalığın gelişimine ve şiddetine katkıda bulunan genetik, diyetle iyot ve selenyum alımı, yaş ve yaşam tarzı gibi çeşitli faktörler vardır. (Dominguez ve diğerleri, 2024). Günümüzde, üç ana tetikleyiciye atfedilebilecek çok faktörlü bir işleyişten şüphelenilmektedir: diyetle besin eksikliği veya fazlalığı, tiroid bozucularına maruz kalma ve kedinin kendisindeki faktörler (ırk, cinsiyet ve yaş). Ticari konserve mamalarla beslenmenin başlıca risk faktörlerinden biri olduğu açıktır. Balık, karaciğer ve sakatat gibi belirli bileşenler ve ambalaj (plastik kaplamalı ve açma tırnağı olan kutular) özellikle önemli görünmektedir (Köhler ve diğerleri, 2016).

İnsanlarda boynun dış bölgesinin radyasyona maruz kalmasının tiroid tümörlerine neden olduğu ile ilgili kesin kanıtlar bulunmaktadır. Bu ilişki akne veya saçkıran gibi hastalıkların tedavisi için radyasyon alan çocuk ve ergenlerde kurulmuştur. Bu durumda teşhis için iyot radyoizotoplarının kullanılması risk oluşturmaktadır. Bu durum Çernobil faciasından 10 yıl sonra ilk olay sırasında 15 yaşından küçük çocuklarda radyoizotoplarının yutulması ve tiroid kanseri oranının artması ile kanıtlanmıştır. Tiroid kanseri riskini arttıran diğer çevresel faktörlerden biri de diyetle alınan iyot miktarıdır. Araştırmaların gösterdiği bir ihtimal de iyot eksikliği olan diyetlerle veya iyodu bağlayan turpgiller yönünden zengin beslenenlerde TSH düzeylerinde ki yükselmeler sonucu tiroid neoplazilerinin indüklenebileceğidir. Bu şekilde gelişen tümörlerde, foliküler ve anaplastik tümörlerin oranı ortalamanın üzerindedir. Buna karşılık papiller karsinom insidansının yüksek olduğu bölgeler olan İzlanda ve Norveç yüksek iyot alımına sahip diyetlerin olduğu ülkelerdir (Barber ve diğerleri, 2007).

2.5.3.2. Klinik Semptom, Tanı ve Sınıflandırma

Sahipleri tarafından tanınan klinik belirtiler genellikle kilo kaybı, polidipsi, hiperaktivite ve bazen anoreksi dahil olmak üzere hipertiroidizme atıfta bulunur. Nadiren, disfaji veya dispne gibi köpeklerde görülenlere benzer klinik belirtiler, trakea veya yemek borusuna çarpan büyük bir servikal kitleden kaynaklanabilir. Fiziksel muayenede taşikardi, ele gelen servikal kitle, kardiyak üfürüm ve anormal bir tüy yapısı görülebilir. Yükselmiş T3 ve T4 seviyelerine ek olarak, rutin kimya profilleri sıklıkla karaciğer enzimlerinin yüksek serum aktivitelerini gösterir (Feldman ve diğerleri, 2004). Nadiren, paratiroid hormonuyla ilişkili peptit üretiminin bir sonucu olarak hiperkalsemi saptanabilir. Kardiyak değerlendirme de endikedir, çünkü fonksiyonel karsinomların adenomlar kadar kardiyomiyopati oluşturma olasılığı eşittir.

Kedilerdeki tiroid karsinomları oldukça metastatik olma eğilimindedir. Köpeklerin aksine, bölgesel lenf düğümü metastazı, kedilerde pulmoner metastazdan daha yaygın görünmektedir. Bununla birlikte, malign bir neoplaziden şüpheleniliyorsa torasik radyografiler veya sintigrafi tanıyı garantileme için düşünülebilir (Peterson ve diğerleri, 2012).

Yaşlı kedileri etkileyen en yaygın bozukluklardan biri olan hipertiroidizmin tanısı genellikle basittir ve çoğu uygulayıcı tarafından rutin olarak kabul edilir. Histolojik incelemelerde, miks kompakt ve foliküler karsinomların kedilerde en yaygın malign tiroid tümörleri olduğu bildirilmekle birlikte, papiller formlar daha az görülmektedir. Aynı zamanda klinik olarak hipertiroidizm belirtileri gösteren ve belirgin şekilde büyük tiroid bezleri olan fakat bazal serum toplam tiroid hormonu konsantrasyonları normal veya sınırdan aralıkta olan vakaların sayısı giderek artmaktadır ve bu da tanıyı sorunlu hale getirmektedir (Peterson, 2006).

2.6. Tiroid Fonksiyon Bozukluklarında Kan Analizleri

Kedilerde hipertiroidizm tanısı genellikle basittir ve çoğu küçük hayvan klinisyeni tarafından rutin olarak kabul edilir (Peterson, 2006). Hipertiroidizm tanısı genellikle total T4'ün ölçümüyle başlar. Artmış T4, hipertiroidizm için göstergedir. T3 daha az sıklıkla ölçülür ancak çoğu hipertiroid hastasında da belirgin şekilde artmıştır. Her ikisi de hastalık için iyi belirteçlerdir; ancak T3, hipertiroid kedilerin yaklaşık %25 ila %30'unda normal referans aralığında olduğundan hem de T3 (eşlik eden) tiroid dışı hastalığı olan hayvanlarda yanlışlıkla düşük olabileceğinden tarama testi olarak önerilmez (Capen, 2007; Shiel ve Mooney, 2007; Mooney, 2010; Klein, 2012b; Peterson, 2013a; Peterson, 2013b; Peterson ve diğerleri, 2015b).

Hipertiroidizm, bazen klinik belirtilerin hala belirsiz olduğu ve T4 ölçümlerinin az sayıda vakada hala normal sınırlar içinde olabileceği erken bir aşamada teşhis edilebilen ilerleyici bir hastalıktır. Bunun tersi de olabilir: Hiçbir klinik belirti göstermeyen bir hasta, kontrol kan testinde hafif yükselmiş T4 gösterebilir (Capen, 2007; Shiel ve Mooney, 2007; Mooney, 2010; Peterson, 2013a; Peterson, 2013b; Peterson ve diğerleri, 2015b).

Bu hastalarda gerçek hipertiroidizmi doğrulamak için, birkaç seçenek mevcuttur. Öncelikle, hastalığın ilerleyici doğasına bağlı olarak iki ila üç hafta sonra tekrar kontrol T4 ölçümü yapılabilir, aynı zamanda olası herhangi bir eşzamanlı hastalığın iyileştiğinden veya tedavi edildiğinden emin olunur. Hipertiroid kediler genellikle daha yaşlı hayvanlar

olduğundan, normal veya şüpheli T4 ölçümlerine sahip bu hayvanlarda tiroid dışı bir hastalığın varlığının dikkate alınması önemlidir (Volckaert ve diğerleri, 2016).

Hafif hipertiroidizmle uğraşırken, T4 konsantrasyonunun hala normal referans aralığı içinde ve dışında dalgalanabileceği ve nihai tanıyı zorlaştırabileceği bilinmektedir. T3 baskılama testi gibi dinamik testler de yapılabilir. Ancak, bu testler sıklıkla kullanılmaz. T3 baskılama testinin, hastalığı doğrulamaktan ziyade hipertiroidizmi dışlamada daha duyarlı olduğu bulunmuştur (Capen, 2007; Shiel ve Mooney, 2007; Mooney, 2010; Peterson, 2013a; Peterson, 2013b; Peterson, 2014). Serbest T4 (fT4) konsantrasyonu da ölçülebilir ve T4'ün henüz belirgin bir şekilde artmadığı veya hastanın klinik durumunun şüpheli olduğu durumlarda ek bir yardım sağlayabilir, çünkü TT4'ten daha hassastır. TT4 arttığında fT4 de arttığı için, daha basit hipertiroidizm vakalarında pek işe yaramaz ve bu analizin maliyeti T4'e göre çok daha yüksektir (Volckaert ve diğerleri, 2016). Ancak fT4'ün tiroid dışı hastalığı olan hayvanlarda arttığı ve hatta normal hayvanlarda bile artabileceği sorunu vardır; bu, yapılan tek ölçüm ise yanlış pozitif tanılara yol açabilir (Shiel ve Mooney, 2007; Mooney, 2010; Klein, 2012b; Peterson, 2013a; Peterson, 2013b; Peterson ve Broome, 2015; Peterson ve diğerleri, 2015b).

TSH, hipertiroidizmi teşhis etmek için insan tıbbında yaygın olarak ölçülür. Fakat kedigiller için hassasiyeti henüz net değildir. Ancak, düşük veya saptanamayan ölçümler ötiroid hastalarda veya tiroid dışı hastalığı olan hastalarda da görülür. Bu nedenle hipertiroidizmi dışlamak bu testin daha yararlı bir yönü olabilir ve TSH tek başına bir tanı parametresi olarak kullanılmamalıdır (Shiel ve Mooney, 2007; Mooney, 2010; Peterson, 2013a; Peterson, 2013b; Peterson, 2014; Peterson ve diğerleri, 2015b). Normal kedilerin aksine, TSH uyarımı hipertiroid kedilerde T4 veya T3 konsantrasyonlarında önemli bir artışa neden olmaz, çünkü aşırı hormon konsantrasyonundan sorumlu hücreler otonom olarak işlev görür ve çevreleyen doku baskılanır ve atrofiye uğrar (Capen, 2007). Kullanılabilecek bir diğer test TRH stimülasyon testidir. Ancak yine sınırlı özgüllüğe sahiptir ve TRH uygulamasına genellikle kusma, tükürük salgılama, taşipne ve dışkılama gibi yan etkiler eşlik eder (Mooney, 2010; Shiel ve Mooney, 2007).

Hematoloji veya biyokimya profillerindeki en yaygın değişiklikler yüksek paketlenmiş hücre hacmi (PCV), ortalama korpusküler hacim (MCV), kırmızı kan hücresi sayısı ve hemoglobin konsantrasyonudur. Nadiren anemi meydana gelebilir. Lökositoz, nötrofili, lenfopeni ve eozinopeni, muhtemelen artan katekolaminlerin stres tepkisine ikincil olarak gözlemlenebilir. Artmış karaciğer enzimleri genellikle çok belirgindir. Yaygın olarak alanin aminotransferaz (ALT), alkalik fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH) ve aspartat

aminotransferaz (AST) yüksek seyreder fakat karaciğer fonksiyonu bu durumdan etkilenmez. Üre konsantrasyonu yüksek veya düşük olabilirken kreatinin konsantrasyonu düşüktür. Bu muhtemelen hipertiroidizmli kedilerde kas kütlesi kaybı ve artan glomerüler filtrasyon hızından kaynaklanmaktadır. Kemik metabolizmasının artması nedeniyle hiperfosfatemi, düşük kalsiyum ve paratiroid hormonu (PTH) düzeylerinde artış görülebilir (Holzworth ve diğerleri., 1980; Adams ve diğerleri., 1997; Capen, 2007; Shiel ve Mooney, 2007; Mooney, 2010; Klein, 2012b).

2.6.1. T4 ve T3 Ölçümlerini Etkileyen Faktörler

Kliniklerde streptavidin-biyotin etkileşimini içeren otomatik immunoassay hormon cihazları yaygın olarak kullanılmaktadır. İmmünoassayler genellikle girişime karşı dayanıklıdır. Ancak bazı hastalarda endojen analitik hata oluşabilir; bu durum biyotin takviyesinde veya anti-streptavidin antikorunun varlığında, streptavidin-biyotin etkileşimini içeren immünassaylerde görülebilir (Ghazal, 2022). Serbest tiroid hormonlarına ve TSH analizlerine bakıldığında, biyotin etkileşimi çeşitli yanıltıcı biyokimyasal profillere yol açabilir. Aynı müdahale mekanizması, bazı serumlarda anti-streptavidin antikorunun varlığından da beklenebilir. Biyotinin aksine, bu müdahale endojendir, bu nedenle geçici değildir (Rulander, 2013).

2.6.2. Total T4 Konsantrasyonu

T3, tiroid hormonunun biyolojik olarak aktif formu olmasına rağmen, T4, tiroid bezinden salgılanan ve dolaşımda bulunan birincil hormondur ve daha sonra periferik dokularda T3'e metabolize edilir. Hipertiroidizmli kedilerde toplam T4 konsantrasyonları gün boyunca önemli ölçüde değişse de, hipertiroidizmli kedilerin %90'ından fazlası rastgele serum toplam T4 testiyle doğrulanacaktır. Buna karşılık, hipertiroidizmli kedilerin %25'inden fazlasının serum toplam T3 değeri referans aralığı içinde olacaktır. Bu nedenle, dolaşımdaki serum TT4 analizi, hipertiroidizmli kedileri belirlemede serum toplam T3 analizinden daha üstündür ve tercih edilen ilk tarama testidir. Radyoimmunoassay, serum TT4 ölçümü için altın standart yöntemdir, ancak radyoimmunoassay ile ilişkili metodolojik sınırlamalar diğer analiz yöntemlerinin geçerliliğini artırmıştır. Erken veya hafif hipertiroidizmi olan kedilerde toplam T4 konsantrasyonu, dolaşımdaki tiroid hormonlarının normal dalgalanmaları nedeniyle referans aralığına düşebilir. Ayrıca, bazı ilaçlar ve tiroid dışı bozukluklar toplam tiroid hormonu

konsantrasyonlarını baskılayabilir. Bu dalgalanmalar, T4'ün hücre içinde veya plazma proteinine bağlanarak taşınması, T4 metabolizmasının değişmesi gibi nedenlerden kaynaklanır. Hipertiroidizm yönünden şüpheli, klinik tablo ve kan analizleri uyan hastalarda referans değerleri arasında görülen serum T4 konsantrasyonu birkaç hafta sonra tekrar edilmelidir, T4 konsantrasyonu referans aralıklarda çıkan vakaların %20-30'unda hastalık mevcuttur. Ayırıcı tanı mutlaka yapılmalıdır. Tiroid dışı hastalık dışlanmışsa ve tekrarlanan toplam T4 referans aralığında kalırsa, serum fT4 testi yapılması önerilir (Vaske ve diğerleri, 2014).

2.6.3. Serbest T4 Konsantrasyonu

Serum fT4, T4 hormonunun bağlanmamış kısmı, dolaşımdaki toplam tiroid hormonunun %1'inden daha azını temsil eder. Serbest T4, hücre zarlarından yayılabilen tek T4 kısmıdır ve T3 için bir "prohormon" görevi görür. Serum fT4, serum TT4'ten daha hassas bir hipertiroidizm testidir. Referans aralığı içinde toplam T4 konsantrasyonuna sahip hipertiroid kedilerin %95'inden fazlasında yüksek fT4 konsantrasyonu olacaktır. Genel olarak, referans aralığının üst üçte birinde TT4 değeri, yüksek fT4 konsantrasyonu ve uyumlu klinik bulgulara sahip kedilerin muhtemelen hipertiroid olduğu kabul edilir. Çünkü serbest T4 hücre zarlarından yayılabilen tek fraksiyondur, aynı zamanda tirotoksikozu neden olan fraksiyondur. Serbest T4 seviyesi tiroid dışı faktörlerden de etkilenir. Bu nedenle, serbest T4 hipertiroidizm için tek tanı testi olarak kullanılmamalıdır. Tiroid dışı hastalıkta dolaşımdaki fT4'ün yükselmesinin altında yatan etiyoloji tam olarak bilinmemektedir (Vaske ve diğerleri, 2014).

2.6.4. T3 Supresyon Testi

T3 baskılama testi, tiroid hormonunun hipofiz bezinin işlevini düzenlediği fizyolojik geri bildirim döngüsünün bütünlüğünü değerlendirir. Normal kedilerde, tiroid hormonu hipotalamus ve ön hipofiz üzerinde negatif geri bildirim uygular. Dolaşımdaki tiroid hormonu konsantrasyonlarında bir düşüşle uyarım sağlanıncaya kadar sırasıyla TRH ve TSH salgılanmasının azalmasına yol açar. T3 baskılama testi, normal tiroid fonksiyonuna sahip bir kediye ekzojen T3 verilmesinin hipofiz TSH salgısını baskılaması ve endojen T4 salgısında azalmaya yol açması prensibine göre çalışır. Ancak primer hipertiroidizmi olan kediler, hipofiz kontrolünden bağımsız olarak tiroid hormonları salgırlar. Normal kedilere kıyasla primer hipertiroidizm sırasında TSH salgılanması uzun süreli baskılanır ve dışarıdan yapılan T3

uygulamasının endojen serum T4 konsantrasyonları üzerinde çok az etkisi vardır veya hiç etkisi yoktur (Vaske ve diğeri, 2014).

2.6.5. TRH Stimülasyon Testi

TRH stimülasyon testi, TRH uygulaması yoluyla hipofiz-tiroid bezi geri bildirim sisteminin bütünlüğünü değerlendirir. Hipotalamustan gelen TRH, tiroid bezinden tiroid hormonlarının sentezini ve salınımını artırmak için ön hipofiz bezinden TSH salınımını uyarır. Normal tiroid fonksiyonuna sahip bir kediye ekzojen TRH uygulanması TSH salgısını artıracak ve serum toplam T4 konsantrasyonlarını artıracaktır. TRH stimülasyon testi yapmak için, 0,1 mg/kg TRH'nin intravenöz uygulanmasından önce ve 4 saat sonra serum T4 örneği toplanır. Hafif hipertiroidizmi olan kedilerde bile, hipertiroid kaynaklı endojen TSH'nin kronik baskılanması nedeniyle serum toplam T4 konsantrasyonunda çok az (<50%) artış veya hiç artış olmamalıdır. Klinik olarak sağlıklı kedilerde ve tiroid dışı hastalığı olan kedilerde serum T4 konsantrasyonunda %60'tan yüksek oranda artış olması gerekir. Bu test için ilaca ulaşım artık mevcut değildir, TRH uygulamasından sonra sıklıkla yan etki görülebilir ve aynı zamanda başka hastalığı olan kedilerde sonuçların belirlenmesi zor olabilir, bu nedenle genel olarak bu test önerilmemektedir (Vaske ve diğeri, 2014).

2.6.6. TSH Yanıt Testi

TSH yanıt testi tipik olarak köpeklerde hipotiroidizm tanısına yardımcı olmak için kullanılır, aynı zamanda ötiroid kedileri hipertiroidizmlili kedilerden ayırt etme potansiyeline de sahiptir. Protokol, bir başlangıç serum toplam T4 değeri elde etmeyi, ardından intravenöz TSH uygulamasını ve 6-8 saat sonra ikinci bir toplam T4 örneğinin toplanmasını içerir. Hipertiroid kedilerde TSH'nin ekzojen uygulanmasına çok az veya hiç yanıt olmaz; ancak ötiroid ve hipertiroid kedilerde toplam T4 yanıtındaki örtüşme nedeniyle sonuçların yorumlanması zor olabilir (Vaske ve diğeri, 2014).

2.6.7. Rastgele TSH Konsantrasyon Testi

Subklinik hipertiroidizmi tespit etmek için rastgele dolaşan TSH konsantrasyonunu ölçmek faydalı olabilir. Subklinik hipertiroidizmi olan kedilerde, toplam T4'te yükselme meydana gelmeden önce düşük dolaşan TSH konsantrasyonu olmalıdır. Yapılan çalışmalarda hipertiroid kediler, normal kediler ve kronik böbrek hastalığı olan kediler değerlendirildiğinde,

tüm hipertiroid kedilerin TSH değerlerinin kantifikasyon değerinin altında olduğu bulunmuştur. Ancak hipertiroidizmi olmayan kırk kediden beşinin de TSH seviyeleri kantifikasyon değerinin altında olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, kedilerde rastgele dolaşan TSH düzeyini ölçmenin faydasını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Vaske ve diğerleri, 2014).

2.6.8. Tiroid Sintigrafisi

Tiroid hormon testlerinin sonuçları belirsiz ise ancak klinik şüphe yüksekse, hipertiroidizmi doğrulamak için tiroid sintigrafisi düşünülmelidir. Hipertiroidizmi doğrulamanın yanı sıra, tiroid sintigrafisi tedavi kararlarına yardımcı olan bilgiler de sağlayabilir ve kötü huylu tiroid tümörlerinin metastazını tespit etmenin en iyi yoludur. Tiroid bezlerinin görüntülenmesi için birden fazla ajan kullanılmıştır. Tiroid sintigrafisi anormal tiroid dokusunun kapsamının belirlenmesine olanak tanır. Gerçek tek taraflı tiroid hastalığı olan kedilerde sintigrafi yalnızca bir aktif tiroid bezini ortaya çıkaracaktır çünkü kronik TSH baskılanması kontralateral bezin atrofisine yol açar. Literatürde hipertiroid kedilerin %3-20'sinde kranial mediastinumda bulunan ve sadece sintigrafi ile tespit edilebilen anormal fonksiyonel tiroid dokusu olduğu bildirilmiştir (Vaske ve diğerleri, 2014).

2.6.9. Tiroid Ultrasonografisi

Tiroid ultrasonografisi (USG), tiroid bezini ve patolojisini görüntülemenin son derece yararlı, güvenli ve düşük maliyetli, etkin bir yoludur. Ultrasonografi tiroid bezlerinin mimarisini değerlendirmek için kullanılabilir. Tiroid bezi homojenitesinin, nodüllerinin ve hiperplazilerinin değerlendirilmesini sağlar ancak tek başına hipertiroidizm tanısı için yeterli değildir (Zwingenberger ve Wisner, 2008).

Normal tiroid lobları elipsoid veya fusiform şeklindedir, uzunlamasına düzlemde daha yuvarlak bir kranial ve sivri bir kuyruk kutbu vardır ve enine düzlemde oval, üçgen veya poligonal şeklindedir. Loblar homojen bir görünüme sahiptir ve çevrelerindeki kas yapılarına kıyasla hafif hiperekoiktir. İnce bir hiperekoik kapsülle çevrelenirler (Wisner ve diğerleri, 1994; Wisner ve diğerleri, 2002; Zwingenberger ve Wisner, 2008; Taeymans, 2011). Loblar zaman zaman hipo- veya hiperekoik odaklar veya parankimde yaygın beneklenme gösterir (Zwingenberger ve Wisner, 2008). Normal kedi tiroid bezi yaklaşık 15–25 mm uzunluğundadır.

Yapılan bir çalışmada 15 hipertiroid kedinin tiroid ultrason muayenesinde, başarılı I tedavisinden 6 ay sonra aynı bezlerin görünümüne kıyasla daha büyük, yuvarlak kenarlı, karışık eko-yapılı ve artmış vaskülariteli tiroid bezi görüntüleri ortaya çıkmıştır. Bu nedenle hipertiroidizm tanısı için yalnızca görüntüleme yöntemleri yeterli değildir (Wisner ve diğerleri, 1991).

Tiroid bezi *cartilago cricoidea*'nın hemen altından başlayarak tracheanın iki yanında seyretmektedir. Craniodorsalinde paratiroid bezi yer almaktadır. *Vena jugularis* ve *arteria carotis communis* tiroid bezinin anatomik nirengi noktası olarak görev yapmaktadır. Ultrasonografi ile görülebilen boyun ana damarları *vena jugularis* ve onların primer kolları, *arteria carotis communis* ve onların ana dallarıdır (Wisner ve diğerleri, 1991). Tiroid arter ve venaları daha küçüktür ve her zaman görüntülenemeyebilir. Bütün yapılar transversal ve sagittal düzlemde izlenir. Tiroid bezlerinin görüntülenmesinde sagittal kesit için prob kranialden kaudale doğru yerleştirilir ve görüntü kesiti 30-45 derece mediale doğru döndürülür. Tiroid bezlerini lokalize etmek için prob transversal düzlemde, trakea ortalanarak, larinksin hemen kaudaline yerleştirilir ve trakea ile karotis arasında üçgen yapı görülünceye kadar kaudale doğru kaydırılır. Her iki tiroid ayrı ayrı probun tracheanın lateralinde kaydırılmasıyla ve önemli nirengi noktası olan ilgili *arteria carotis communis*'in enine kesiti takip edilerek bulunabilir. Tiroid bir kere lokalize edildikten sonra prob 90 derece sagittal yönde döndürülür ve tiroid ekranın ortasında tutulur. Bu hareket tiroid bezi ince olduğu için güç olabilir. En iyi sagittal kesiti almak için probun *sulcus jugularis*'ten mediale doğru açlandırılması gerekli olmaktadır (Wisner ve diğerleri, 1991).

Tiroid sagittal kesitte iğ veya elipsoid, transversal kesitte yuvarlak, oval veya üçgen şeklindedir. Kedilerde bazen kaudal servikal bölgede veya kranial mediastinumda ektopik tiroid dokusu lokalize olabilir. Tiroid hacmi uzunluğu genişliği ve yüksekliği ölçülerek ancak tahmin edilebilir. Bezin hacmi ırktan ziyade vücut ağırlığı ve vücut yüzey ölçümü ile korelasyon gösterir. Bezin uzunluğunun ölçülmesinde aynı kişi tarafından birden fazla ölçüm yapıldığında çok çeşitli varyasyon görülür, çünkü bunlar kaudale doğru sivriler ve distal uç zor ayrımlanabilir (Wisner ve diğerleri, 1991).

Yaşlı kedilerde karşımıza çıkan hipertiroidizmler sıklıkla fonksiyonel tiroid adenomu veya adenomatöz hiperplazilerden kaynaklanır. Bu durum kendini tiroid bezi içerisinde belirgin bir nodül ya da diffuz tiroid büyümesi şeklinde belli edebilir (Mooney, 2002).

Normal bir kedi tiroid bezinin boyutu ve hacmi ultrasonografide bildirilmiştir. Tek bir tiroid lobu yaklaşık 2 cm uzunluğunda, 0,2 cm genişliğinde ve 0,3 cm yüksekliğindedir. Normal ortalama toplam tiroid hacmi 169 mm³'tür ve ortalama tiroid lobu hacmi 85 mm³'tür (Wisner ve diğerleri, 1994; Taeymans, 2011) ve hipertiroid kedilerde tiroid bezleri için önemli ölçüde artmış bir hacim tespit edilmiştir. Dikkat çeken bir diğer bulgu ise hipertiroid kedilerde, toplam tiroid hacmi ile serum T4 konsantrasyonu arasında orta düzeyde bir korelasyon bulunmasıdır (Wisner ve diğerleri, 1994).

Kedilerde hipertiroidizme neden olan adenomların veya adenomatöz hiperplazinin ultrasonografik görünümü farklı özellikler gösterebilir. Lob yaygın olarak etkilenebilir veya normal taslağı bozan ayrı bir nodül gösterebilir. Lob genellikle boyut olarak artmıştır, daha yuvarlaktır ve artmış bir vaskülarizasyona sahiptir. Hipoekoik ve heterojen hale gelir. Nekroz veya kistik lezyonlar gösteren anekoik alanlar görülebilir (Wisner ve diğerleri, 1994).

Tek taraflı hipertiroid adenomu veya adenomatöz hiperplazi olan kedilerde, diğer lobun bulunması zordur veya hiç bulunamaz (Wisner ve diğerleri, 1994; Wisner ve diğerleri, 2002; Zwingenberger ve Wisner, 2008; Barberet ve diğerleri, 2010; Mooney, 2010; Taeymans, 2011). İyi huylu hastalık şüphesi olan bir kedide de mineralizasyon odakları tanımlanmıştır (Barberet ve diğerleri, 2010).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali

Bu çalışma için Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan (HADYEK no:64583101/2023/161) gerekli izinler alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. Çalışmalar tüm hasta sahiplerinden bilgi onam formu alınarak sürdürülmüştür. Araştırmanın hayvan materyalini Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği ve İzmir ili veteriner klinik ve polikliniklerine getirilen, yapılan klinik muayene ve kan testleri değerlendirmeleri sonucu serum total T4 seviyeleri normal ya da yüksek olan ve semptom gösteren, hipertirodizm tanısı koyulan kediler oluşturdu. Çalışmada vakalar ırk, her iki cinsiyet ve yaş farklılıklarına göre ayırt edilmedi. Alınan anamnez bilgisi ile diyet geçmişinde biyotin kullanımı bulunan kediler yanlış hipertirodizm tanısını engellemek adına çalışmaya dahil edilmedi.

Araştırmaya 127 (n=127) normotiroidili, T4 değeri yüksek bulunan 9'u dişi 3'ü erkek olma üzere 12 (n=12) hipertirodizimli; toplamda 139 (n=139) kedi dahil edildi. T4 değeri yüksek bulunan kedilerin anamnez bilgileri ve hormon ölçümleri toplanıp tiroid bezi ultrasonografileri yapıldı. Hasta sahipleri ultrason görüntülerinin kullanılacağı yönünde bilgilendirildi. Ultrason muayeneleri sırasında herhangi bir sedasyon kullanılmadı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Klinik Uygulama Prosedürü

3.2.1.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmanın hayvan materyali Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Küçük Hayvan kliniklerine ve İzmir ilindeki veteriner kliniklerine getirilen klinik semptomları (persistan yüksek ateş, kronik ishal, taşikardi vb.) hipertirodizm ile uyumlu kedilerle, ırk cinsiyet ve yaş ayırt edilmeksizin oluşturuldu. Anamnez alınıp fiziksel muayene

sonrası özellikle sabahın erken saatleri tercih edilerek kan örnekleri alınıp ardından boyun bölgesi tıraşlanarak tiroid bezinin ultrasonografik muayenesi gerçekleştirildi.

3.2.1.2. Kan Örneklerinin Toplanması

Klinik olarak hipertiroidizmli kedilerden *Vena cephalica antebrachii* veya *Vena saphenadan* hormon analizi için sarı kapaklı antikoagulantsız tüpe kan örnekleri toplandı. Santrifüj ile serum çıkartılarak ependorflara alındı. Tüpler resim 4'te gösterilmiştir.



Resim 4. Serum elde etmek için kullanılan antikoagulantsız tüpün gösterilmesi ve mikropipetin kullanılması (tez arşivine ait).

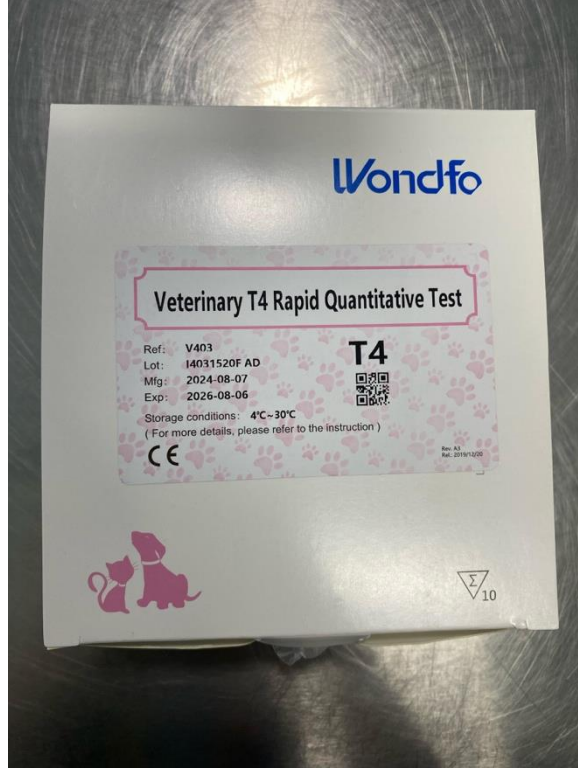
3.2.1.3. Hormon Analiz Cihazının Kullanımı

Hipertiroidizm şüpheli kedilerden alınan kanlarla elde edilen serumlardan yapılan analizlerde Finecare-Vet Wondfo Immunoassay analiz cihazı (Çin) kullanıldı. Bu analizde kan serumlarındaki TT4 değerleri dikkate alındı. Kan alımının sabah saatlerinde olmasına özen gösterildi. Sabah 08.00-10.00 saatleri arası tercih edildi. Örnekler dondurulmadan, kan alımını

takiben 2 saat içerisinde test gerçekleştirildi. Analiz cihazı ve kitleri resim 5 ve 6 da gösterilmiştir.



Resim 5. T4 analizlerinin yapıldığı Fineware-Vet Wondfo Immunoassay analiz cihazı (Çin) (tez arşivine ait).



Resim 6. Analiz cihazına uygun hormon kitleri (tez arşivine ait).

3.2.1.4. Ultrasonografik Görüntüleme

Bu çalışmada yapılacak ultrasonografik muayene için Mindray DC-N3 (Çin) Doppler USG cihazı (Resim 7) kullanıldı. Muayene mikrokonveks prop ile gerçekleştirildi. Tercihen bazı vakalar lineer prob ile tarandı. Bazı görüntüler Mindray Vetus 8 doppler USG (Çin) cihazı ile alındı.



Resim 7. Çalışma esnasında kullanılan 2 proplu Mindray DC-N3 Doppler USG cihazı (Çin) (tez arşivine ait).

Serum hormon analizinde T4 değerleri yüksek bulunan kedilerin boyun bölgesi tıraş makinası ile tıraşlandı. Sternal pozisyonda tutulan hastalarda alkol ve jel eşliğinde trakenin ilk 1/3 lük kesiminde bulunan tiroid dokusunun muayenesi gerçekleştirildi. Tiroid dokusunun transversal ve sagittal kesitleri görüntülendi. Prop tutuşları resim 8’de gösterilmiştir.



Resim 8. Tiroid bezinin USG muayenesinde prop tutuşları (tez arşivine ait).

Görüntülerde vaskularizasyon doppler USG ile kontrol edildi (Resim 9). Tiroid bezinin homojenliği, iki lop arasındaki boyut farklılığı ve tiroid bezi hacimsel olarak değerlendirildi. Kısıtlayıcı faktörler nedeni ile alınamayan ölçüler öznel (nitel) olarak değerlendirildi.



Resim 9. Çalışmaya dahil edilen hipertiroidizmlı hastalardan birinin USG muayenesi.

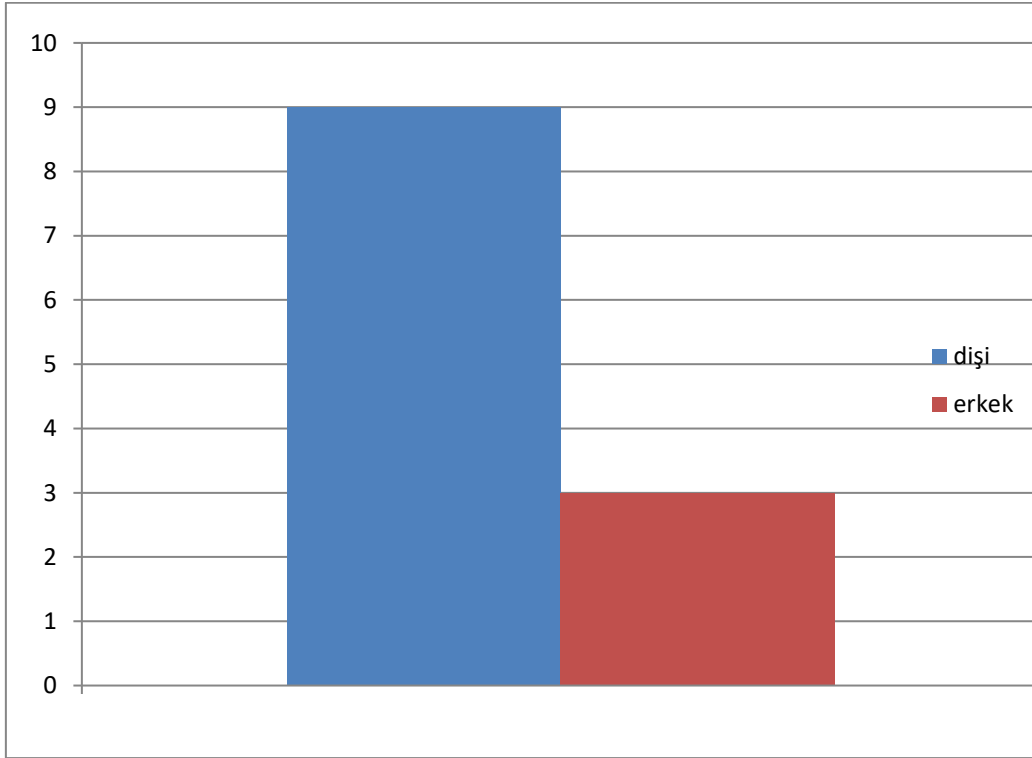
3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri gerçekleştirildi ve tablolaştırıldı. Dağılımların normalite testleri shapiro wilk analizine göre gerçekleştirilip verilerin normal dağılım göstermemesi üzerine mann Whitney U testi ile gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı. Tüm analizlerde SPSS 25 programından yararlanılıp p değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bilgiler

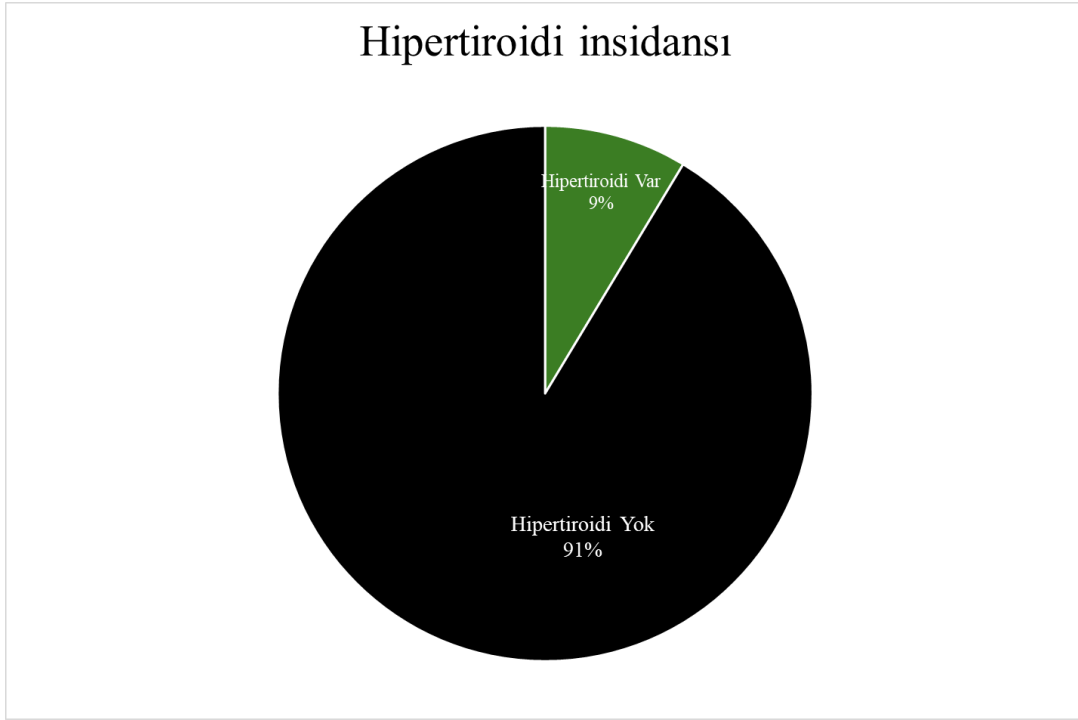
Çalışmamız kapsamına farklı ırk, yaş ve cinsiyetten normotiroidili 127 (n=127) ve hipertiroidili 12 (n=12) olmak üzere 139 (n=139) kedi dahil edildi. Hipertiroidizm tanısı koyulan hastaların dokuzu dişi, üçü erkekti (Şekil 5). On tanesi geriatrik yaş grubunda yer alıyordu. Hasta gruptaki vakalar 2,8-3,9 kilogram (kg) aralığındaydı. Hipertiroidizm tanılı vakaların hepsi melez ırka sahipti. Bu vakalar İzmir ilindeki veteriner kliniklerine son 2 yılda gelen hipertiroidizm tanısı koyulan hastalar arasından seçildi.



Şekil 5. Çalışmaya dahil edilen vakaların cinsiyet dağılımını gösteren grafik.

Çalışmaya dahil edilen vakalar 2021 Amerikan Hayvan Hastaneleri Birliği (AAHA) ve Amerikan Kedi Uygulayıcıları Birliği (AAFP) kedi yaşam evresi kılavuzlarına göre genç yetişkinler (1-6 yaş), olgun yetişkinler (7-10 yaş) ve geriatrik (> 10 yaş) olarak yaşam evresine göre gruplandırılmıştır. 1-6 yaş aralığında yetişkin 3 hasta, 7-10 yaş aralığında olgun yetişkin 1 hasta, 10 yaşın üzerinde geriatrik 8 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 139

kedinin %91,4'ünde hipertiroidizm teşhis edilemezken 12 vakada (%8,6) hastalık mevcuttu (Şekil 6).



Şekil 6. Çalışmaya dahil edilen vakaların cinsiyet dağılımını gösteren grafik.

4.2. Klinik Bulgular

Çalışma kapsamına alınan hasta gruptaki 12 kedinin tamamında tüy yapısında bozukluk ve kilo alamama semptomları mevcuttu. İki tanesinde tek lopta dışarıdan palpe edilebilen hiperplazi görüldü. Bir tanesi kliniğe letarjik olarak getirildi. Vakaların 10 tanesinde kronik olarak aralıklarla kusma, 1 tanesinde kronik ishal şikayeti mevcuttu. Vakaların tamamında huzursuzluk ve tüy yapısında bozukluk ortak bulgu olarak saptandı. Bir tane vakada dışarıdan gözle görülen, palpe edilebilir kist belirlendi. Olgulara ait görseller resim 10 ve 12 arasında gösterilmiştir.



Resim 10. Zayıflık, kambur duruş ve tüy yapısında bozukluk semptomları gösteren hipertirodizimli bir kedi (Tez arşivine ait).



Resim 11. Letarjik klinik görünümüne sahip hipertiroidizm vakası (tez arşivine ait).



Resim 12. Hipertroidizmlı bir kedinin tiroid bezi kistinın makroskobik görünümü (tez arşivine ait).

4.3. Hormon Analizleri

Tablo 2’de çalışmaya dahil edilen tüm vakaların total T4 (TT4) ölçümleri gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen vakaların demografik bilgileri ve TT4 ölçümleri.

HASTA BİLGİLERİ	TT4 ÖLÇÜMLERİ
12 yaşlı dişi	23,3 ug/dl
14 yaşlı dişi	23,3 ug/dl
2 yaşlı dişi	5,02 ug/dl
1 yaşlı dişi	6,32 ug/dl
1 yaşlı erkek	5,64 ug/dl
8 yaşlı dişi	5,3 ug/dl
17 yaşlı dişi	14,3 ug/dl
13 yaşlı dişi	4,2 ug/dl
14 yaşlı erkek	11,5 ug/dl
12 yaşlı dişi	10,3 ug/dl
14 yaşlı dişi	23,3 ug/dl
13 yaşlı erkek	23,3 ug/dl

Kedilerde normal TT4 referans aralıkları 1.17-3,89 ug/dl olarak kabul edilmiştir.

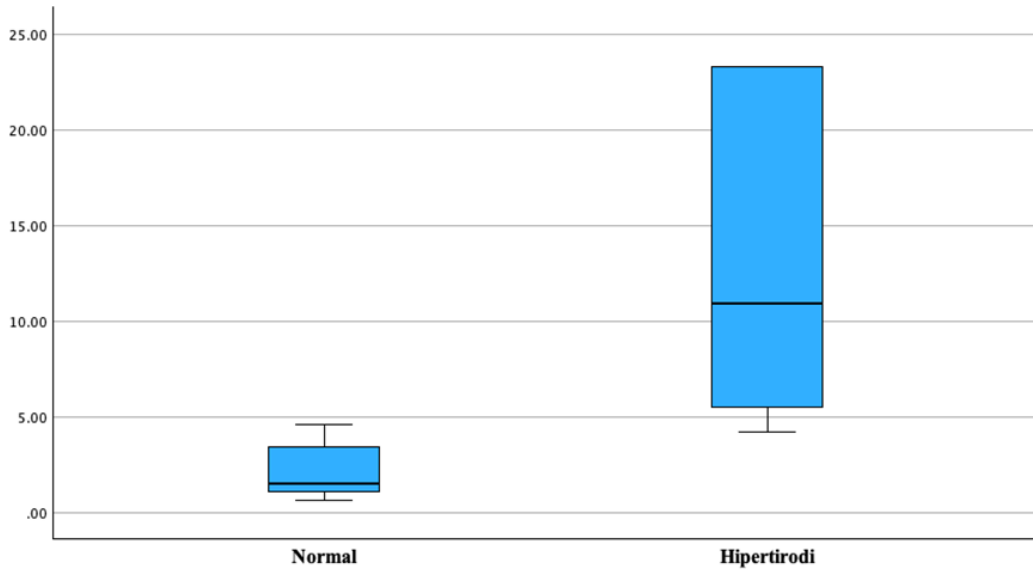
Kan örneklerinin sabah saatlerinde alınmasına önem gösterilmiştir. Ölçümler Finecare Wondfo Immunoassay analiz cihazı (Çin) ile yapılmıştır.

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen vakaların istatistiksel analizi.

Değer	Normo tiroidi	Hipertiroidi
Ortalama	2,13	12,36
Ortanca	1,5	10,90
Min	0,60	4,20
Max	4,60	23,30
Standart Hata	0,12	2,36
%95 CI Üst	1,89	7,79
%95 CI Alt	2,37	18,90
P değeri	0.001	

Çalışma kapsamına alınan 139 kedinin 127 tanesi normotiroidili, 12 tanesi hipertiroidizmli olarak saptandı. Sağlıklı kedilerde en yüksek T4 değeri 4,6 ng/dl, en düşük T4 değeri 0,6 ng/dl bulunup ortalamaları 2,13 olarak hesaplandı. Standart hata 0,12 olarak bulundu (Tablo3). Normotiroidi olarak değerlendirilen hastalarda tekrarlayan ölçümler söz konusu olmadığı için (hiper ve hipoiroidizm arası geçiş) ötiroidi tablosu olabileceği düşünüldü, dolayısı ile min. ve max. değerlerin oluşturulmasında bu durum göz önünde bulunduruldu.

Hipertiroidizmli kedilerde en yüksek T4 değeri 23,30 en düşük T4 değeri 4,20 bulunup ortalamaları 12,36 olarak belirlendi. Standart hata 2,36 olarak belirlendi. P değeri 0.001 kabul edildi (Tablo 3). Şekil 7’de kutu grafikleri sunuldu.



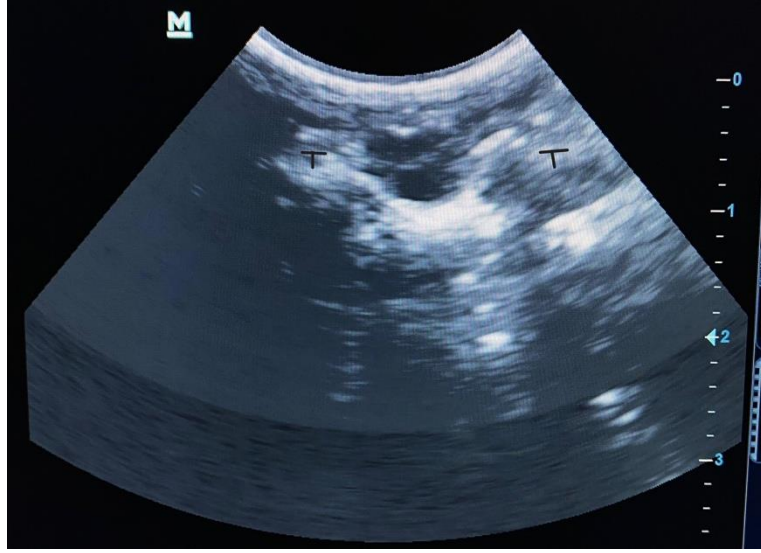
Şekil 7. Normotiroidi ve hipertiroidi vakalarının değer aralıklarına ilişkin kutu grafiği.

4.2. Ultrasonografik Veriler

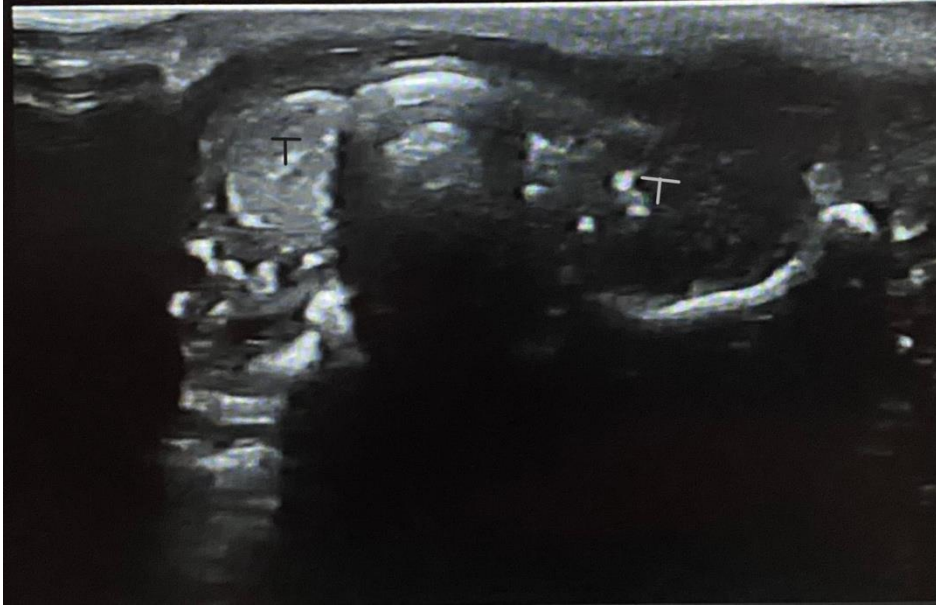
Seçilmiş olgulara ait görüntüleme görselleri resim 13 ve 19 arasında sunuldu.

Çalışmaya dahil edilen vakaların 9 tanesinde bilateral, 3 tanesinde unilateral hiperplazi görüldü. 12 vakadan sadece bir tanesinde dikkate değer boyutta kist görüntülendi. Bilateral hiperplazilerin dereceleri değişen aralıktaydı. Vakaların hepsinde tiroid bezinin görünümü yuvarlak ve heterojendi. Morfolojik değişiklikler ile T4 değerinin yüksekliği arasında bir korelasyon görülmedi. Hacim hesaplamaları kısıtlayıcı faktörler nedeni ile her vakadan elde edilemedi.

Sadece T4 değeri yüksek vakalara ultrasonografik muayene yapıldı (Resim 13 ve 19). Tüm ultrasonografik veriler tablo 4'te sunuldu.



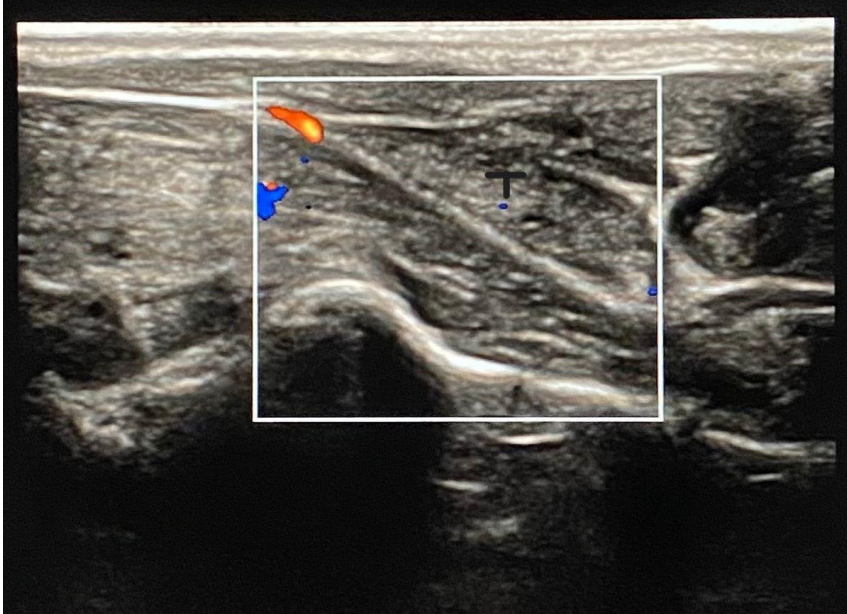
Resim 13. Olgu 1; tiroid bezinde bilateral hiperplazi (tez arşivine ait).



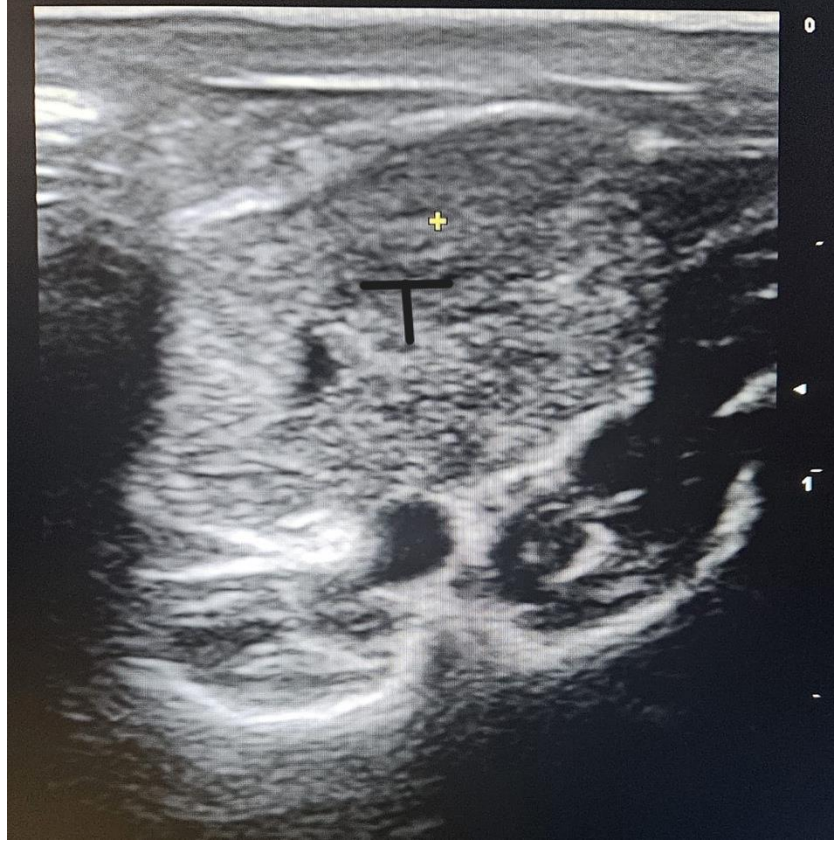
Resim 14. Olgu 10; sol tiroid lobunda kistik oluşum (tez arşivine ait).



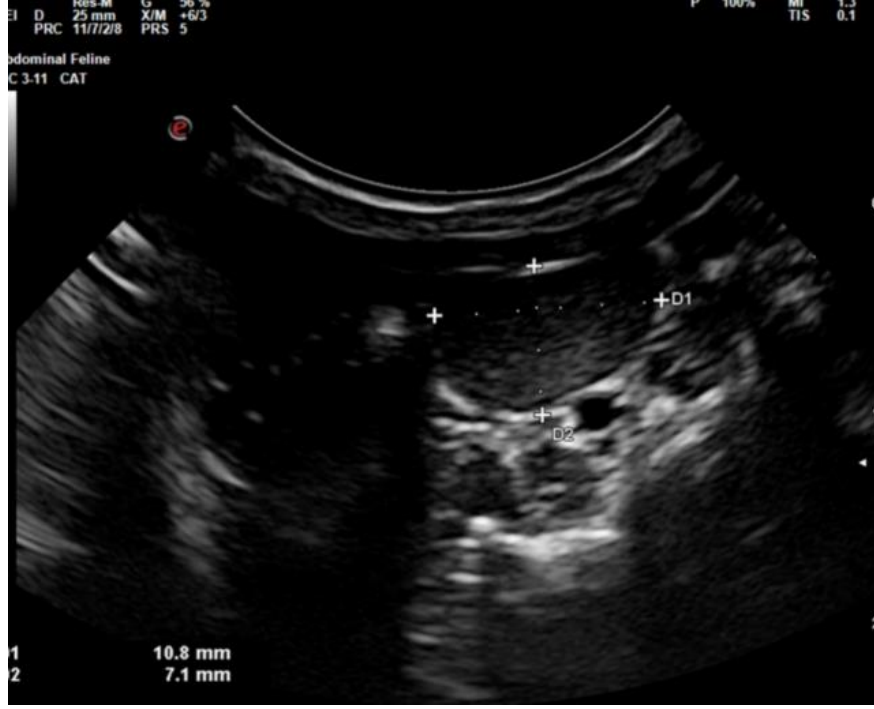
Resim 15. Olgu 7; tiroid bezinde bilateral hiperplazi ve sağ lopta kistik oluşumlar (tez arşivine ait).



Resim 16. Olgu 4; tiroid bezininin sagittal kesiti (tez arşivine ait)



Resim 17. Olgu 6; tiroid bezinde şekillenen hiperplazinin transversal görünümü. (Tez arşivine ait)



Resim 18. Olgu 3; tiroid bezinin ölçümü (Tez arşivine ait).



Resim 19. Olgu 12; hiperplazik tiroid bezi (Tez arşivine ait).

Yapılan USG muayenelerinde elde edilen tiroid görüntüleri Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4. Tez çalışması kapsamında elde edilen ultrasonografik verileri.

12 yaşlı dişi	Bilateral hiperplazi
14 yaşlı dişi	Bilateral hiperplazi
2 yaşlı dişi	Bilateral hiperplazi
1 yaşlı dişi	Bilateral hiperplazi
1 yaşlı erkek	Bilateral hiperplazi
8 yaşlı dişi	Sol lobda hiperplazi
17 yaşlı dişi	Bilateral hiperplazi
13 yaşlı dişi	Bilateral hiperplazi
14 yaşlı erkek	Bilateral hiperplazi
12 yaşlı dişi	Sol lopta hiperplazi ve kist
14 yaşlı dişi	Tek lopta adenomatöz hiperplazi
13 yaşlı erkek	Bilateral hiperplazi

5. TARTIŞMA

Kedi hipertiroidizmi (tirotoksikozis), anormal çalışan bir tiroid bezinden aktif tiroid hormonlarının (T3 ve/veya T4) aşırı üretiminden kaynaklanan multisistemik bir hastalıktır (Mooney, 2010). Vakaların yaklaşık %97 - 99'u tiroid bezinin iyi huylu nodüler hiperplazisi, adenomatöz hiperplazisi veya adenomundan kaynaklanır (Gunn-Moore, 2005). Vakaların %70 -%75'inde her iki tiroid bezi de etkilenir. Vakaların yalnızca %1 ila %3'ü hafif ila orta derecede kötü huylu tiroid karsinomundan kaynaklanır (Gunn-Moore, 2005). Hastalık, ortalama 13 yaş olmak üzere 8 ay ile 22 yaş arasındaki kedilerde bildirilmiştir (Peterson ve diğerleri 1994; Gordan ve diğerleri, 2003; Erdoğan ve diğerleri, 2019). Hipertiroid kedilerin yalnızca %5'i tanı anında 10 yaşından küçüktür (Peterson ve diğerleri, 1994). Bizim bu tez çalışmamızda hasta 12 kedinin yaş dağılımları 1-17 yaş arasında değişim göstermekteydi. Bu tez çalışması kapsamında farklı ırk, yaş ve cinsiyetten normotiroidili 127 (n=127), hipertiroidili 12 (n=12) olmak üzere 139 (n=139) kedi dahil edildi. Hipertiroidizm tanısı koyulan hastaların dokuzu dişi üçü erkekti, on tanesi geriatrik yaş grubunda yer alıyordu. Hasta gruptaki vakalar 2,8-3,9 kilogram (kg) aralığındaydı. Hipertiroidizm tanılı vakaların hepsi melez ırka sahipti. Bu vakalar İzmir ilindeki veteriner kliniklerine son 2 yılda gelen hipertiroidizm tanısı koyulan hastalar arasından seçildi.

Klinik ve histopatolojik olarak hastalık, iyot eksikliği olan bölgelerde daha sık görülen geriatrik gruplardaki insanların toksik nodüler guatrına benzemektedir (Edinboro ve diğerleri, 2004). Son 33 yılda, tiroidal patolojik anormalliklerin prevalansı dünya çapındaki kedi popülasyonunda istikrarlı ancak dramatik bir şekilde artmıştır. Ancak, sıklığına rağmen hastalığın altında yatan neden(ler) bilinmemektedir ve bu sebeple nasıl önleneceği belirsizdir. Bu çalışmada 139 kedinin %9'una hipertiroidizm tanısı koyuldu. Çalışmamızda herhangi bir etiyolojik değerlendirmede bulunulmadığından patolojik yoklama da söz konusu değildir.

Kedi hipertiroidizmi, ilk olarak 1979 ve 1980 yıllarında New York ve Boston'daki araştırmacılar tarafından tanımlanan nispeten 'yeni' bir hastalık gibi görünmektedir (Holzworth, Theran ve Carpenter 1980; Peterson, 1981). O zamandan önce, patoloji çalışmaları bazen kedilerde tiroid nodülleri veya kitleleri tespit etmiş olsa da, bunlar yaygın olarak bulunmuyordu ve nadiren klinik belirtilerle ilişkilendiriliyordu (Lucke, 1964; Leav ve diğerleri, 1976). Bu ilk tanımlamalardan bu yana birçok çalışma, dünya genelinde kedi popülasyonunda hastalığın yaygınlığında zamanla belirgin ve istikrarlı bir artış olduğunu belgelemiştir. Örneğin, Kuzey

Amerika'da 1979'da %0,3'ten 1985'te %4,5'e, 1978-1982'de %0,1'den 1993-1997'de %2'ye, Almanya'da ise 1987-1994'te %0,2'den 1998'de %2,6'ya yükselmiştir (Scarlett, Moise ve Ray 1998; Kraft ve Buchler 1999; Edinboro, Scott-Moncrieff, Janovitz, Thacker ve Glickman 2004). Bu tez çalışmamızda %9 oranı ile belirlenen prevalans dahilinde çalışmaya dahil edilen vakaların 1 tanesinde dışarıdan gözle görülebilir boyutta kist mevcuttu. Bütün vakaların 9 tanesinde bilateral, 3 tanesinde unilateral hiperplazi görüntülendi. Tüm vakaların ultrasonografik görüntülemesinde tiroid dokusu yuvarlak ve heterojen olarak saptandı.

Hipertiroidizm artık sadece kedilerde en sık görülen endokrinopati olarak kabul edilmekle kalmayıp, Kuzey Amerika, Birleşik Krallık (İngiltere), Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda ve Japonya'daki küçük hayvan muayenehanelerinde en sık teşhis edilen bozukluklardan biridir (Mooney 2010; Olczak ve diğerleri, 2005; Peterson ve Ward 2007). Artan farkındalık, tiroid hormon testlerinin daha kolay bulunabilirliği ve kedi popülasyonunun yaşlanması gibi bir dizi faktör, kedi hipertiroidizminin teşhisinde gözlenen artışa katkıda bulunmuş olsa da, bunlar hastalığın yaygınlığındaki hızlı ve dramatik artışı tek başına açıklamak olası değildir (Edinboro, Scott- Moncrieff ve Glickman 2004). Çalışmamızda herhangi bir ilaç kullanımı olmayan kedi popülasyonlarından örnekleme bulunulmuştur.

Kedi hipertiroidizminin dağılımı veya belirleyicileri hakkında çok az şey bilinmektedir ve bildirilen insidans oranları veya prevalans tahminleri çok azdır (De Wet ve diğerleri, 2009). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, yalnızca kedi hipertiroidizminin yaygınlığının arttığına dair kanıtlar olmadığını, aynı zamanda hastalığın yaygınlığında coğrafi farklılıklar olduğunu da açıkça göstermektedir (Scarlett ve diğerleri, 1998). Buz tez çalışmasında Aydın ve İzmir illeri çalışma kapsamına alınarak Ege bölgesinde belirli coğrafik popülasyonda çalışıldı. Anekdotsal raporlar, hipertiroidizmin Kuzey Amerika, Birleşik Krallık ve Yeni Zelanda gibi birçok ülke veya bölgede yaygın olarak teşhis edildiğini, ancak İskandinavya ve Hong Kong gibi diğer bölgelerde çok daha az yaygın olduğunu göstermektedir (Sparkes, 2012). Bununla birlikte, farklı ülkelerdeki karşılaştırılabilir kedi popülasyonlarını değerlendiren iyi ve ayrıntılı çalışmaların olmaması, kesin verilerin genellikle eksik olduğunu göstermektedir (Sparkes, 2012). Ülkemizde de bu tipte epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bununla birlikte, bazı çalışmalar gerçek coğrafi farklılıklara dair ikna edici kanıtlar sağlamıştır. Almanya'da kentsel nüfusta 8 yaş üstü kediler arasında prevalans 2006 yılında yapılan bir çalışmada %11,4 olarak kaydedilmiştir (Sassnau, 2006). Japonya'da 2002 yılında 9 yaşından büyük kedilerde %8,9'luk bir prevalans bildirilirken (Miyamoto ve diğerleri, 2002),

2011 yılında İngiltere'de 9 yaşından büyük görünüşte sağlıklı kedilerde %6'lık bir prevalans bildirilmiştir (Wakeling ve diğerleri, 2011) ve 2009 yılında Hong Kong'da 10 yaşından büyük kedilerde %3,93'lük bir prevalans bulunmuştur (De Wet ve diğerleri, 2009)

Bu tez çalışmasında araştırılan 139 kediden 12'sinde (% 8,6) prevalans belirlenmiş olup söz konusu hasta 12 kedinin 9'u dişi olarak saptanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlara göre, cinsiyet bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Dişi hayvanlarda hipertiroidizm Köhler ve ark. (2016)'da yapmış olduğu çalışma ile uyumlu olarak önemli ölçüde daha sık teşhis edilmiştir.

Bu tez çalışmamız, eski çalışmalarla uyumlu olarak, hipertiroidizmin yaşlı kedilerde yaygın bir hastalık olduğunu göstermiştir. Tiroid bezinin otonomisine yol açan tiroisitlerdeki mutasyonlar yalnızca guatrojenlere kronik maruziyetin bir sonucu olarak geliştiğinden, yaşlı kedilerin öncelik nedenini açıklamak kolaydır. Kedi veteriner tıp derneğinin 2021'de yayınlanan yaşlı bakım klavuzu, 7-10 yaşlarından başlayarak yaşla birlikte sıklığı artan yıllık kontrolleri tavsiye etmektedir. Olguların tam kan sayımı, serum biyokimya paneli, idrar analizi, kan basıncı ölçümü ve TT4 değerlendirmesi dahil olmak üzere yıllık temel testlerden geçmesi önerilmektedir (Dominguez ve diğerleri, 2024). Bu tez çalışmasına dahil edilen vakalara yıllık kontroller önerildi.

TT4 seviyeleri yetişkin ve geriatric kediler için normal aralıkta olsa bile, uyumlu klinik belirtiler gösteriyorlarsa ve TT4 artma eğilimindeyse, bunun hipertiroidi belirtisi olabileceğini unutmamak önemlidir. Bu nedenle, daha fazla araştırma yapılması önerilir (Dominguez ve diğerleri, 2024).

Bu tez çalışmamızda, yaşlı popülasyon en fazla etkilenen grup olmuştur. Bu sonuçlar, dünya çapında yürütülen prevalans çalışmalarıyla uyumludur. (Köhler ve diğerleri, 2016, Bree ve diğerleri, 2018) Hipertiroidizm yaşlı kedilerde genç kedilere göre daha yaygındır, bu nedenle yaşlı grupta hastalığın prevalansının genç yetişkin gruptan çok daha yüksek olması şaşırtıcı değildir (Dominguez ve diğerleri, 2024). Yaşlı popülasyon bu hastalığa karşı daha duyarlı olsa da, genç yetişkin popülasyondaki %3,6'lık prevalansın önemini belirtmek gerekir. Bu durum, genç kedilerin de referans aralığının üzerinde TT4 konsantrasyonlarına sahip olma riski altında olduğunu ve göz ardı edilmemesi gerektiğini vurgulamaktadır (Dominguez ve diğerleri, 2024). Diyet, insektisitler, herbisitler ve yemlik malzemeleri gibi risk faktörleri, genç popülasyonu etkileyebilecek ve kedilerin daha genç yaşlarda hipertiroidizm geliştirmesine neden olabilecek risk faktörleri olarak öne sürülmüştür (Peterson, 2012). Bu hastalığın altında yatan nedenler

konusunda halen emin olunmadığından, kedi popülasyonu istemeden bu faktörlere maruz bırakılabilir. Bu durum, hastalığın tipik görünümünü değiştirebilir ve sonuçta genç kediler gibi daha önce daha az etkilenen popülasyonlar arasında görülme sıklığını artırabilir (Ray ve diğerleri, 2021).

Ultrasonografinin tiroid patolojisinde kullanımı, hem köpeklerde hem de kedilerde tiroid kistleri ve neoplazilerin tanısı ve incelenmesi için tanımlanmıştır. Bazen loblar hipo- veya hiperekoik odaklar veya parankimde yaygın beneklenme gösterir (Zwingenberger ve Wisner, 2008). Normal kedilerdeki tiroid bezinin boyutu ve hacmi ultrasonografik olarak incelenmiştir. Tek bir tiroid lobu yaklaşık 2 cm uzunluğunda, 0,2 cm genişliğinde ve 0,3 cm yüksekliğindedir. Normal ortalama toplam tiroid hacmi 169 mm³'tür, ortalama tiroid lobu hacmi ise 85 mm³'tür (Wisner ve diğerleri, 1994; Taeymans, 2011) ve hipertiroid kedilerde tiroid bezleri için önemli ölçüde artmış bir hacim tespit edilmiştir (Wisner ve diğerleri, 1994).

Tez çalışmamıza dahil edilen hipertiroidizmli vakalarda bulunan maximum TT4 değeri 23,3, minimum değer ise 4,2'dir. Bu değerler normotiroidili vakalarda maximum 4,2 minimum 0,60 olarak bulunmuştur. Hipertiroidizmli grubun ortalaması 12,36 iken normotiroidili grubun ortalaması 2,13 olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen vakaların 9 tanesinde bilateral (Resim 15), 3 tanesinde unilateral hiperplazi görüldü (Resim 17-18). 12 vakadan yalnızca 1 tanesinde dışarıdan gözle görülebilir ve palpe edilebilir boyutta kist görüntülendi (Resim 12-14). Hiperplazilerin dereceleri değişen aralıktaydı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hipertiroidizm, kedilerde yaygın olarak tanınan, değişken ancak sıklıkla tipik klinik görünümüne sahip bir hastalıktır. Bozukluğun arkasındaki kesin etiyoloji bilinmemektedir ve büyük olasılıkla çok faktörlüdür. Tanısal çalışmanın önemli faktörleri arasında tiroid palpasyonu ve kan muayenesi bulunur ve ölçülecek birincil parametre T4'tür. Kolay ulaşım ve maliyet düşüklüğü yönüyle ultrasonografi adenomatöz değişikliklerin saptanması açısından yardımcı tanı testi olarak değerlendirilebilir. Hipertiroidizm tanısı esnasında tiroid bezi ultrasonografisinin standart prosedüre eklenmesi bezin morfolojik değişikliklerinin değerlendirilmesi açısından işe yarar bulunmuştur. Bunun sadece bir yardımcı test olduğu unutulmamalıdır. Normal tiroid lobları elipsoid veya fusiform şeklindedir, uzunlamasına düzlemde daha yuvarlak bir kranial ve sivri bir kuyruk kutbu vardır ve enine düzlemde oval, üçgen veya poligonal şeklindedir. Loblar homojen bir görünüme sahiptir ve çevrelerindeki kas yapılarına kıyasla hafif hiperekoiktir. İnce bir hiperekoik kapsülle çevrelenirler. Loblar zaman zaman hipo veya hiperekoik odaklar veya parankimde yaygın beneklenme gösterir. Normal kedi tiroid bezi yaklaşık 15–25 mm uzunluğundadır. Yaşlı kedilerde karşımıza çıkan hipertiroidiler sıklıkla fonksiyonel tiroid adenomu veya adenomatöz hiperplazilerden kaynaklanır. Bu durum kendini tiroid bezi içerisinde belirgin bir nodül ya da diffuz tiroid büyümesi şeklinde belli edebilir(Wisner ve diğerleri,1994). Normal kedilerdeki tiroid bezinin boyutu ve hacmi ultrasonografik olarak incelenmiştir. Tek bir tiroid lobu yaklaşık 2 cm uzunluğunda, 0,2 cm genişliğinde ve 0,3 cm yüksekliğindedir. Normal ortalama toplam tiroid hacmi 169 mm³'tür ve ortalama tiroid lobu hacmi 85 mm³'tür(Wisner ve diğerleri, 1994; Taeymans, 2011). Ultrasonografinin avantajları; kolay ulaşılabilir olması, hasta ve personelin iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmaması ve tiroid boyutunu doğru bir şekilde ölçebilme potansiyelidir.

Hipertiroidizm tanısı koyulan hastalarda dişi cinsiyetinde (Köhler ve diğerleri, 2016) ve 10 yaşın üstünde daha yüksek oran görülmesi (Dominguez ve diğerleri, 2024) yapılan diğer çalışmalarla uyumludur. Daha çok hastanın çalışmaya dahil edilmesi çalışmaların doğruluklarını arttırabilir. Fakat hipertiroidizm tanısının güçlüğü ve diferansiyel diaagnozun zor olması hala hipertiroidizm ile ilgili çalışmaların önemini sürdürmektedir.

Hipertiroidizimli kedilerde bir hastalık semptomu olarak karşımıza çıkan huysuzluk ve agresyon USG muayenesi yapılabilirliği açısından kısıtlayıcı olarak görülmüştür. Muayene

esnasındaki vokalizasyon lokasyon gereği görüntü almayı zorlaştırmıştır. T4 ölçümü için sabah erken saatlerin tercih edilmesi hasta sahiplerinin ikna edilmesi açısından zorlayıcı olmuştur. Hasta sahipleri tarafından sık tercih edilen multivitamin malthardaki B vitamini içeriği dışlayıcı faktör olması açısından kısıtlayıcı olarak görölmüştür.

Sonuç olarak mikrobiyel endokrinoloji kapsamında ölkemizde literatür eksikliği göz önünde bulundurulduğunda, bu tez çalışması öncü verilere katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

Barber, L. G. (2007). Thyroid tumors in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(4), 755-773.

Barberet, V., Baeumlin, Y., Taeymans, O., Duchateau, L., Peremans, K., van Hoek, I., Saunders, J. H. (2010). Pre-and posttreatment ultrasonography of the thyroid gland in hyperthyroid cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 51(3), 324-330.

Bassett, J. D., & Williams, G. R. (2008). Critical role of the hypothalamic–pituitary–thyroid axis in bone. *Bone*, 43(3), 418-426.

Bell, K. M., Rutherford, S. M., & Hendriks, W. H. (2006). The isoflavone content of commercially-available feline diets in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*, 54(3), 103-108.

Benjamin, S. A., Stephens, L. C., Hamilton, B. F., Saunders, W. J., Lee, A. C., Angleton, G. M., & Mallinckrodt, C. H. (1996). Associations between lymphocytic thyroiditis, hypothyroidism, and thyroid neoplasia in beagles. *Veterinary pathology*, 33(5), 486-496.

Boretti, F. S., Sieber-Ruckstuhl, N. S., Gerber, B., Laluha, P., Baumgartner, C., Lutz, H., Reusch, C. E. (2009). Thyroid enlargement and its relationship to clinicopathological parameters and T4 status in suspected hyperthyroid cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 11(4), 286-292.

Brodey, R. S., & Kelly, D. F. (1968). Thyroid neoplasms in the dog. A clinicopathologic study of fifty-seven cases. *Cancer*, 22(2), 406-416.

Broussard, J. D., Peterson, M. E., & Fox, P. R. (1995). Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206(3), 302-305.

Capen, C. C. (2001). Overview of structural and functional lesions in endocrine organs of animals. *Toxicologic Pathology*, 29(1), 8-33.

Capen, C.C., Endocrine Glands, in Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals, G. Maxie, Editor. 2007, Elsevier. pp. 325-326.

Chung, H. R. (2014). Iodine and thyroid function. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 19(1), 8-12.

Daniel, G. B., Sharp, D. S., Nieckarz, J. A., & Adams, W. (2002). Quantitative thyroid scintigraphy as a predictor of serum thyroxin concentration in normal and hyperthyroid cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 43(4), 374-382.

De Felice, M., & Di Lauro, R. (2011). Minireview: intrinsic and extrinsic factors in thyroid gland development: an update. *Endocrinology*, 152(8), 2948-2956.

De Wet, C. S., Mooney, C. T., Thompson, P. N., & Schoeman, J. P. (2009). Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in Hong Kong. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(4), 315-321.

Edinboro, C. H., Scott-Moncrieff, J. C., Janovitz, E., Thacker, H. L., & Glickman, L. T. (2004). Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(6), 879-886.

Freeman, L. M. (2002). Identification and concentration of soy isoflavones in commercial cat foods. *American journal of veterinary research*, 63(2), 181-185.

Galgano, M., Spalla, I., Callegari, C., Patruno, M., Auriemma, E., Zanna, G., Zini, E. (2014). Primary hypothyroidism and thyroid goiter in an adult cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(2), 682.

Gerber, H., Peter, H., Ferguson, D. C., & Peterson, M. E. (1994). Etiopathology of feline toxic nodular goiter. *Veterinary clinics of north America: Small animal practice*, 24(3), 541-565.

Gunn-Moore, D. (2005). Feline endocrinopathies. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 35(1), 171-210.

Haley, P. J., Hahn, F. F., Muggenburg, B. A., & Griffith, W. C. (1989). Thyroid neoplasms in a colony of beagle dogs. *Veterinary Pathology*, 26(5), 438-441.

Hill, K. E., & Shaw, I. C. (2014). Does exposure to thyroxine-mimics cause feline thyroid hyperplasia?. *Veterinary Record*, 175(9), 228-229.

Hofmeister, E., Kippenes, H., Mealey, K. L., Cantor, G. H., Löhr, C. V. (2001). Functional cystic thyroid adenoma in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(2), 190-193.

Holzworth, J., Theran, P., Carpenter, J. L., Harpster, N. K., & Todoroff, R. J. (1980). Hyperthyroidism in the cat: ten cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 176(4), 345-353.

Kass, P. H., Peterson, M. E., Levy, J., James, K., Becker, D. V., & Cowgill, L. D. (1999). Evaluation of environmental, nutritional, and host factors in cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(4), 323-329.

Kennedy, R. L., Thoday, K. L., & Mooney, C. T. (1989). Lack of thyroid stimulatory activity in the serum of hyperthyroid cats. *Autoimmunity*, 3(4), 317-318.

Klein, M. K., Powers, B. E., Withrow, S. J., Curtis, C. R., Straw, R. C., Ogilvie, G. K., Baier, M. (1995). Treatment of thyroid carcinoma in dogs by surgical resection alone: 20 cases (1981-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206(7), 1007-1009.

Köhler, I., Ballhausen, B. D., Stockhaus, C., Hartmann, K., & Wehner, A. (2016). Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism among a clinic population in Southern Germany. *Tierärztliche Praxis Kleintiere*, 44, 149-157.

Kut, E., & Atmaca, H. (2013). Tirotoksikoz. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(4S), 309-314.

Léger, J., & Carel, J. C. (2018). Diagnosis and management of hyperthyroidism from prenatal life to adolescence. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32(4), 373-386.

Liu, Y., Huang, H., Zeng, J., & Sun, C. (2013). Thyroid volume, goiter prevalence, and selenium levels in an iodine-sufficient area: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 13, 1-7.

Lucke, V. M. (1964). An histological study of thyroid abnormalities in the domestic cat. *Journal of Small Animal Practice*, 5(4), 351-358.

MADEN, M., & ÇUHADAR, F. (2013). Kedi ve köpeklerde endokrin hastalıkların laboratuvar tanısı. *Turkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences*, 4(3), 35-60.

McLean, J. L., Lobetti, R. G., Mooney, C. T., Thompson, P. N., & Schoeman, J. P. (2017). Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in South Africa. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(10), 1103-1109.

Mitchell, M., Hurov, L. I., & Troy, G. C. (1979). Canine thyroid carcinomas: clinical occurrence, staging by means of scintiscans, and therapy of 15 cases. *Veterinary Surgery*, 8(4), 112-118.

Mooney, C. T. (2002). Pathogenesis of feline hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 4(3), 167-169.

Mooney, C. T., Little, C. J., & Macrae, A. W. (1996). Effect of illness not associated with the thyroid gland on serum total and free thyroxine concentrations in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208(12), 2004-2008.

Norrgran, J., Jones, B., Lindquist, N. G., & Bergman, Å. (2012). Decabromobiphenyl, polybrominated diphenyl ethers, and brominated phenolic compounds in serum of cats diagnosed with the endocrine disease feline hyperthyroidism. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 63, 161-168.

Norsworthy, G. D., Adams, V. J., McElhaney, M. R., & Milios, J. A. (2002). Relationship between semi-quantitative thyroid palpation and total thyroxine concentration in cats with and without hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 4(3), 139-143.

O'Brien, S. E., Riley, J. H., & Hagemoser, W. A. (1980). Unilateral thyroid neoplasm in a cat. *The Veterinary Record*, 107(9), 199-200.

Peterson, M. (2012). Hyperthyroidism in cats: what's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it?. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(11), 804-818.

Peterson, M. E. (2006). Diagnostic tests for hyperthyroidism in cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21(1), 2-9.

Peterson, M. E. (2013). More than just T4: diagnostic testing for hyperthyroidism in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(9), 765-777.

Peterson, M. E., & Ward, C. R. (2007). Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(4), 633-645.

Peterson, M. E., & Ward, C. R. (2007). Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(4), 633-645.

Peterson, M. E., Kintzer, P. P., Cavanagh, P. G., Fox, P. R., Ferguson, D. C., Johnson, G. D., & Becker, D. V. (1983). Feline hyperthyroidism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 183(1), 103-110.

Peterson, M. E., Melián, C., & Nichols, R. (2001). Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(4), 529-536.

Piketty, M. L., Polak, M., Flechtner, I., Gonzales-Briceño, L., & Souberbielle, J. C. (2017). False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays: the problem of biotin intake and related interferences. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55(6), 780-788.

Rulander, N. J., Cardamone, D., Senior, M., Snyder, P. J., & Master, S. R. (2013). Interference from anti-streptavidin antibody. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 137(8), 1141-1146.

Scarlett, J. M., Moise, N. S., & Rayl, J. (1988). Feline hyperthyroidism: a descriptive and case-control study. *Preventive Veterinary Medicine*, 6(4), 295-309.

Schomburg, L. (2012). Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(3), 160-171.

Shen, F., Cai, W. S., Li, J. L., Feng, Z., Cao, J., & Xu, B. (2015). The association between serum levels of selenium, copper, and magnesium with thyroid cancer: a meta-analysis. *Biological Trace Element Research*, 167, 225-235.

Sur, Ü., Erkekoğlu, P., & Koçer-Gümüşel, B. (2020). Selenyum, selenoproteinler ve hashimoto tiroiditi. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45(1), 45-63.

van Hoek, I., Hesta, M., & Biourge, V. (2015). A critical review of food-associated factors proposed in the etiology of feline hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(10), 837-847.

Vaske, H. (2015). *Assessment of renal function in hyperthyroid cats managed with a controlled iodine diet* (Doctoral dissertation, Kansas State University).

Vaske, H. H., Schermerhorn, T., Armbrust, L., & Grauer, G. F. (2014). Diagnosis and management of feline hyperthyroidism: current perspectives. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 85-96.

Ward, C. R., Achenbach, S. E., Peterson, M. E., Drobatz, K. J., & Holt, D. (2005). Expression of inhibitory G proteins in adenomatous thyroid glands obtained from hyperthyroid cats. *American Journal of Veterinary Research*, 66(9), 1478-1482.

Ward, C. R., Windham, W. R., & Dise, D. (2010). Evaluation of activation of G proteins in response to thyroid stimulating hormone in thyroid gland cells from euthyroid and hyperthyroid cats. *American Journal of Veterinary Research*, 71(6), 643-648.

Watson, S. G., Radford, A. D., Kipar, A., Ibarrola, P., & Blackwood, L. (2005). Somatic mutations of the thyroid-stimulating hormone receptor gene in feline hyperthyroidism: parallels with human hyperthyroidism. *Journal of Endocrinology*, 186(3), 523-537.

WELCHES, C. D., SCAVELLI, T. D., MATTHIESEN, D. T., & PETERSON, M. E. (1989). Occurrence of problems after three techniques of bilateral thyroidectomy in cats. *Veterinary Surgery*, 18(5), 392-396.

Welshons, W. V., Nagel, S. C., & vom Saal, F. S. (2006). Large effects from small exposures. III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure. *Endocrinology*, 147(6), 56-69.

Williams, G. R., & Bassett, J. D. (2011). Local control of thyroid hormone action: role of type 2 deiodinase. *Journal of Endocrinology*, 209(3), 261-272.

EKLER

EK-1. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYEK)



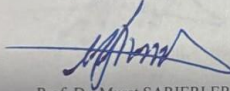
Aydın 21/12/2023

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2023 Yılı XII. Oturum
Sayı : 64583101/2023/161
Proje Başlığı : Hipertiroidili kedilerde insidens belirlenmesi ve ultrasonografik görüntüleme
Proje : Kerem URAL
Yürütücüsü :
Proje Ekibi : Damla BENZER

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde
İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması : İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

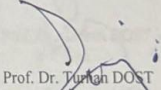
Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.



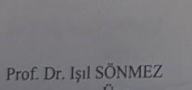
Prof. Dr. Murat SARIERLER
Başkan



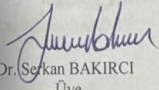
Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİ
Başkan Yardımcısı



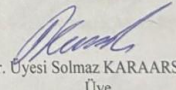
Prof. Dr. Turhan DOST
Üye



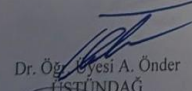
Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye



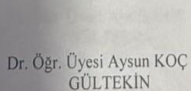
Prof. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye



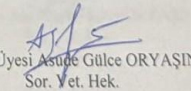
Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN
Üye



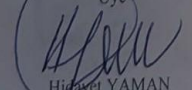
Dr. Öğr. Üyesi A. Önder ÜSTÜNDAĞ
Üye



Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ GÜLTEKİN
Üye



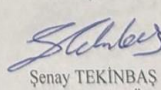
Dr. Öğr. Üyesi Asude Gülce ORYAŞIN
Sor. Vet. Hek. Üye



Hidayet YAMAN
Serbest Vet. Hek. Üye



Öğr. Gör. Dr. Meltem ÖZTÜRK
AYDIN
Sor. Vet. Hek. Üye



Şenay TEKİNBAŞ
HAYTAP Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Kedilerde Hipertiroidizm İnsidensi ve Tiroid Bezinin Ultrasonografik Muayenesi başlıklı Yüksek Lisans tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Veteriner Hekim

Damla BENZER

... / ... / ...

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : BENZER, Damla
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi :İzmir/ 02.07.1998
Telefon : 0 507 975 69 25
E-posta :damlabenzer@gmail.com
Yabancı dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Y. Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik İç Hastalıkları	-
Lisans	Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2021

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2021-2022	Begonvil Veteriner Kliniği	Veteriner Hekim
2022-	Koi Veteriner Kliniği	Veteriner Hekim