

# Hipertiroidili Hastalarda Tıbbi Tedavi Öncesi ve Sonrası Prostaglandin-E<sub>2</sub> ve I<sub>2</sub> Değişiklikleri

## PROSTAGLANDINE-E<sub>2</sub> and I<sub>2</sub> DIFFERENCES IN HYPERTHYROIDISM BEFORE AND AFTER MEDICAL TREATMENT

Dr.Erdal KAYHAN, Dr. Engin OK, Dr.Erdoğan SÖZÜER, Dr. Mustafa KEREK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD, KAYSERİ

### ÖZET

Prostaglandinler (PG), insan organizmasındaki patolojik süreçlerde üretimi artan ve güçlü vazodilatatör etki gösteren ve pek çok farklı hücreden salgılanabilen lokal hormonlardır.

**Amaç:** Hipertiroidisi olan hastalarda PG'lerin genel özelliklerini taşıyan ve güçlü vazodilatatör etkileri olan PGE<sub>2</sub> ile PGI<sub>2</sub> düzeylerindeki değişimi araştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Bu prospektif çalışmada, Basedow'lu hastalardan tedavi öncesi ve sonrası alınan plazma ve idrar örneklerinde PGE<sub>2</sub> ile PGI<sub>2</sub> çalışıldı ve bulunan değerler ötiroid multinodüler guatrli hastalardan oluşan kontrol grubunun aynı değerleri ile karşılaştırıldı. Basedow hastalığı olan çalışma grubu 6 ay süreyle propiltiourasil 150-300 mg/gün ve propranolol 80 mg/gün rejimi ile tıbbi tedavi altına alınırken, kontrol grubundaki multinodüler hastalar opere edildiler.

**Bulgular:** Gravesli hastalarda tedavi öncesi plazma PGE<sub>2</sub> ve plazma PGI<sub>2</sub>, idrar PGE<sub>2</sub> seviyeleri tedavi sonrasına göre anlamlı olarak yüksek bulunurken (p<0.05), idrar PGI<sub>2</sub> seviyeleri arasında anlamlı fark bulunamadı (p>0.05). Kontrol grubu plazma ve idrar PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> değerleri ve çalışma grubu tedavi öncesi ve sonrası plazma ve idrar PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> değerlerinin karşılaştırılmasında sadece tedavi öncesi PGE<sub>2</sub> düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı (p<0.05).

**Sonuç:** Hipertiroidizmde PG'lerin lokal olarak tiroid bezinde ve periferik dokularda üretimi artmaktadır. Hipertiroidi olgularında artan PG'ler tiroid bezindeki vaskülarite artışından ve bu hastalıkta oluşan sistemik klinik ve patolojik değişikliklerden sorumlu olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertiroidizm, prostaglandin E<sub>2</sub>, prostaglandin I<sub>2</sub>

### SUMMARY

Prostaglandins (PG) are local hormones secreted from different kinds of cells. They are secreted in the pathologic processes of the body and have vasodilator effects.

**Aim:** To investigate the levels of prostaglandin E<sub>2</sub> and I<sub>2</sub>, which reflected the general characteristics of PGs on the patients influenced with hyperthyroidism.

**Materials and Methods:** In this prospective study, we compared the levels of plasma and urine PGE<sub>2</sub> and PGI<sub>2</sub> in a group with Basedow disease and in other group with multinodular goitre. This comparative study was performed before and after treatment. As patients with Basedow disease were treated medically for 6 months including propylthiourasil 150-300 mg/day and propranolol 80 mg/day and the other patients with multinodular goitre underwent operation.

**Results:** Plasma PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> and urine PGE<sub>2</sub> levels were significantly high in the study group before treatment compared with the levels of after treatment in Basedow patients (p<0.05) but PGI<sub>2</sub> levels were not statistically different between study and control group (p>0.05). There was no statistical difference between plasma and urine PGE<sub>2</sub> and PGI<sub>2</sub> levels in control group (p>0.05). Only significant difference was found PGE<sub>2</sub> levels between before and after treatment in Basedow patients (p<0.05).

**Conclusions:** The synthesis of prostaglandin's enhanced locally into the thyroid gland and peripheral tissues in hyperthyroidism. The enhancement in synthesis of prostaglandins may be responsible for increased vascularity of the thyroid gland and systemic clinical and pathological changes in cases of hyperthyroidism.

**Keywords:** Hyperthyroidism, prostaglandin E<sub>2</sub>, prostaglandin I<sub>2</sub>

Hipertiroidizmin değişik klinik formlarında makroskopik ve mikroskopik olarak ortak olan patolojik görünüm, vaskülaritenin aşırı artışı ve vazodilatasyondur.

Hipertiroidizm nedeniyle yapılan tiroid ameliyatlarında kanamayı azaltmak amacıyla ameliyat öncesi dönemde iyod ve kortikosteroidler kullanılmaktadır. Bu uygulamaların vaskülarite azalmasıdaki etki mekanizması tam bilinmemektedir, ancak klinik uygulamada olumlu sonuçlar alındığı da bir gerçektir.

Prostaglandin (PG)'ler son yıllarda oldukça fazla sayıda araştırmaya konu olmuş, her dokudan salgılanabilen, lokal ve sistemik etkiler gösteren maddelerdir. İnsan organizmasında ortaya çıkan birçok klinik ve patolojik değişikliklerin hepsinde PG üretiminin artması, PG'lerin fizyopatolojik gelişim süreçlerinde etkin rol alabileceklerini düşündürmektedir (1). Hipertiroidizmde prostaglandinlerin oluşumu ve bu oluşan PG'lerin semptomlara, vazodilatasyon ve vaskülarite artışına olan katkısı hakkında fazla bilgi mevcut değildir, ancak tiroid hormonlarıyla prostaglandinler arasında etkileşimleri ortaya koyan çalışmalar vardır (2).

Bu çalışmadaki amacımız; hipertiroidili hastalarda PGE<sub>2</sub> ile PGI<sub>2</sub> üretiminin düzeyini belirlemek ve hipertiroidi tedavisinin bu iki lokal hormonun üretimi üzerine olan etkisini incelemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1997-1998 tarihleri arasında yapılan çalışmada, hipertiroidizm nedeniyle medikal tedavi gören 15 hasta çalışma grubunu, multi nodüler guatr (MNG) nedeniyle ameliyat edilen 15 hasta ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma grubundaki hastaların ortalama yaşı 36 (26-47), kadın/erkek oranı 11/4 idi. Kontrol grubunda yaş ortalaması 36 (17-44) iken, kadın/erkek oranı da 11/4 idi (Tablo 1). Çalışma grubunda sadece diffüz hipertiroidisi olanlar ve kontrol grubunda da sadece nodüler guatrı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Sonuçları etkilememesi için, herhangi bir yandaş hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma grubunda, hipertiroidi kriteri olarak T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> değerlerinin normalden yüksek olması kabul edildi

(Normal total T<sub>3</sub> = 52-175 ng/dL, total T<sub>4</sub> = 4.8-12.8 mg/dL; serbest T<sub>3</sub> = 2.22-4.66 pg/mL, serbest T<sub>4</sub> = 0.77-1.89 ng/dL, TSH = 0.32-4.1 mIU/mL). Gravesli hastalarda TSH düzeyleri alt sınıra yakındı ve hastaların tamamında taşikardi, sinirlilik, palpasyon, sıcağa entolerans ve terleme, kadın hastalarda adet düzensizlikleri saptandı. Çalışma grubundaki hastaların tamamı propylthiouracil (150-300 mg/gün) ve propranolol (80 mg/gün) ile 6 ay tedavi edildi. Tedavi sonrasında da T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> değerlerin normale döndüğü laboratuvar incelemesiyle doğrulandı. Kontrol grubundaki hastaların plazma T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> değerleri normal sınırlarda (ötiroid) idi. Tiroid bezindeki lokal PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> üretimini değerlendirmek için; çalışma grubunda, tedaviden önce ve sonra vena jugularis internadan 5 ml kan örneği ve idrar örnekleri alındı. Aynı ölçümler kontrol grubundaki hastalara operasyon öncesi dönemde yapıldı.

**TABLO 1: HASTALARIN DEMOGRAFİK DAĞILIMLARI**

	n	Yaş	K/E
Çalışma grubu	15	36 (26-47)	11/4
Kontrol grubu	15	36 (17-44)	11/4

Plazmada ve idrarda PGE<sub>2</sub>, metaboliti olan 13-14 dihidro-15 keto PGE<sub>2</sub>'nin tayini ile (E.I.A monoklonal kit, Cayman Chemical Company, Boston, USA) ve PGI<sub>2</sub> ise, metaboliti olan 6-keto PGF<sub>1</sub>α'nın (E.I.A monoklonal kit, Cayman Chemical Company Boston, USA) ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle tayin edilmesiyle belirlendi.

**PGE<sub>2</sub> ölçümü:** Cam tüpe alınan 5ml kandan bir saat süren inkübasyondan sonra plazma hazırlandı ve çalışma zamanına kadar -70°C' de saklandı. Antiserum ile karıştırıldıktan sonra ELISA çalışıldı. İdrar alındıktan sonra çalışma anına kadar -70°C' de saklandı. Çalışmanın başlangıcında 5 ml idrar octadecylsily silica ile karıştırıldı ve 15

**TABLO 2: HER İKİ GRUPTA PLAZMA PGE<sub>2</sub> VE PGI<sub>2</sub> DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

		Çalışma grubu (pg/ml)	Kontrol grubu (pg/ml)	p
PGE <sub>2</sub> 35-45pg/ml	Tedavi öncesi	52.2 ± 5.1	42.5 ± 4.6	<b>0.622</b>
	Tedavi sonrası	33.9 ± 10.9	42.5 ± 4.6	<b>0.08</b>
		<b>p = 0.016</b>		
PGI <sub>2</sub> 205-215pg/ml	Tedavi öncesi	243.8 ± 15.4	209.6 ± 5.8	<b>0.02</b>
	Tedavi sonrası	211.8 ± 8.0	209.9 ± 5.8	<b>0.095</b>
		<b>p = 0.029</b>		

dakika bekletilerek ayrıştırıldı. Antiserum ile muameleden sonra ELISA ile değerlendirildi (3).

**PGI<sub>2</sub> ölçümü:** Cam tüpe alınan 5ml kandan bir saatsüren inkübasyondan sonra plazma hazırlandı ve çalışma zamanına kadar -70°C'de saklandı. Antiserum ile karıştırıldıktan sonra ELISA çalışıldı. İdrar alındıktan sonra çalışma anına kadar -70°C'de saklandı. Beş ml idrar octadecylsily silica ile karıştırılıp 15 dakika bekletildi ve ayrıştırıldı. Antiserum ile muameleden sonra ELISA ile çalışıldı (3).

**İstatistik:** Gruplar arası ve grup içi değerlerin karşılaştırılmasında istatistiksel analiz yöntemi olarak Independent sample t testi kullanıldı, p < 0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

## SONUÇLAR

### 1. Plazmada PGE<sub>2</sub> seviyesi (Tablo 2):

Çalışma grubunda tedavi öncesi plazma PGE<sub>2</sub> seviyesi 52.2 ± 5.1 pg/ml idi ve tedavi sonrası plazma PGE<sub>2</sub> seviyesi 33.9 ± 10.9 pg/ml olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p < 0.05).

Kontrol grubunda plazma PGE<sub>2</sub> seviyesi 42 ± 4.6 pg/ml olarak tespit edildi. Bu değer, çalışma grubu tedavi öncesi plazma PGE<sub>2</sub> seviyesinden anlamlı olarak farklı değildir (p > 0.05).

Çalışma grubu tedavi sonrası plazma PGE<sub>2</sub> seviyesi, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı (p > 0.05).

### 2. İdrarda PGE<sub>2</sub> seviyesi (Tablo 3):

Çalışma grubunda tedavi öncesi idrar PGE<sub>2</sub> seviyesi 61.6 ± 5.1 pg/ml idi ve tedavi sonrasında 39.2 ± 8 pg/ml olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p < 0.05).

Kontrol grubunun idrar PGE<sub>2</sub> seviyesi 36.7 ± 5.1 pg/ml idi ve çalışma grubu tedavi öncesi idrar PGE<sub>2</sub> düzeyi ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p < 0.05).

Kontrol grubuyla, çalışma grubu tedavi sonrası idrar PGE<sub>2</sub> seviyelerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p > 0.05).

### 3. Plazmada PGI<sub>2</sub> seviyesi (Tablo 2):

Çalışma grubu tedavi öncesi plazma PGI<sub>2</sub> seviyesi 243.8 ± 15.4 pg/ml ve tedavi sonrası PGI<sub>2</sub> 211.8 ± 8.0 pg/ml olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p < 0.05).

Kontrol grubu plazma PGI<sub>2</sub> seviyesi 209.6 ± 5.8 pg/ml idi ve bu değer çalışma grubu tedavi öncesi PGI<sub>2</sub> düzeyi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşüktü (p < 0.05).

Kontrol grubu plazma PGI<sub>2</sub> değeri ile çalışma grubu tedavi sonrası değer karşılaştırıldığında

**TABLO 3: HER İKİ GRUPTA İDRAR PGE<sub>2</sub> VE PGI<sub>2</sub> DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

		Çalışma grubu (pg/ml)	Kontrol grubu (pg/ml)	p
PGE <sub>2</sub> (45-55pg/ml)	Tedavi öncesi	61.6 ± 5.1	36.7 ± 5.1	<b>0.03</b>
	Tedavi sonrası	39.2 ± 8	36.7 ± 5.1	<b>0.526</b>
		<b>p = 0.036</b>		
PGI <sub>2</sub> 215-225pg/ml	Tedavi öncesi	252.9 ± 12.4	217.2 ± 13.5	<b>0.869</b>
	Tedavi sonrası	204.7 ± 13.5	217.2 ± 13.5	<b>0.933</b>
		<b>p = 0.942</b>		

aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

#### 4. İdrarda $PGI_2$ seviyesi (Tablo 3):

Çalışma grubu tedavi öncesi idrar  $PGI_2$  seviyesi  $252.9 \pm 12.4$  pg/ml ve tedavi sonrası  $204.7 \pm 13.5$  pg/ml olarak tespit edildi, istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

Kontrol grubu idrar  $PGI_2$  değeri  $217.2 \pm 13.5$  pg/ml idi. Çalışma grubu tedavi öncesi idrar  $PGI_2$  değeri kontrol grubu değerinden yüksekti ancak fark anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

Çalışma grubu tedavi sonrası idrar  $PGI_2$  seviyesinin kontrol grubu idrar  $PGI_2$  seviyeleriyle karşılaştırılmasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

#### 5. $PGE_2$ ve $PGI_2$ 'nin plazma ve idrar değerlerinin karşılaştırılması (Tablo 4):

Gravesli hastalarda, tedavi öncesi dönemde  $PGE_2$ 'nin plazma ve idrar değerleri arasında anlamlı bir fark vardı ( $t = 5.5$ ,  $p < 0.05$ ). Tedavi sonrası dönemde ve kontrol grubunda  $PGE_2$ 'nin plazma ve idrar değerleri farklı değildi.

$PGI_2$  için tedavi öncesi, sonrası ve kontrol grubunda anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

### TARTIŞMA

Hipertiroidide prostaglandinlerin fizyopatolojik ve metabolik değişikliklere olan katkısı endotel hücre kültürleri üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (4,5). Ancak prostaglandin, LH, ACTH ve TSH salınmaları arasındaki etkileşimlerin fizyolojik olaylarda ne derecede etkili olduğu tartışmalıdır (1,6). FRTL-5 rat tiroid hücresinde yapılan in vitro çalışmada membran fosfolipidinden arşidonik asit serbestleşmesi, siklooksijenazın aktivasyonu ve prostaglandin oluşumunda TSH, insülin ve insülin-benzer büyüme hormonu varlığında uyarıcı olmaktadır (2). TSH kadar  $T_3$  ve  $T_4$  de tiroid bezinde ve diğer organlarda c-AMP seviyesini artırmaktadır. Uzun süreli TSH,  $T_3$  ve  $T_4$  yüksekliğinde oluşan hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonuyla beraber vaskülaritedeki artış,

oluşan c-AMP'nin, PG'ler ve diğer maddelerin üretimini artırmasıyla da ilgilidir.

Hipertiroidide  $PGE_2$  ve  $PGI_2$  yükselmeye sebep olan diğer bir neden de katekolaminlerdir. Tiroid hormonları dokularda katekolamin sensitivitesini artırmaktadır (1,6). Adrenerjik sinir stimülasyonu noradrenalin ile birlikte  $PGE_2$  salgılanmasına neden olmaktadır. PG'lerin sinir ucundan adrenerjik vezikül içeriğinin parsiyel ekzositozla çıkışı sırasında membranın delinmesi sonucu salıverildiği bir varsayım olarak ileri sürülmüştür (7).

Graves hastalığındaki Long Acting Thyroid Stimulating Factor (LATS), follikül bazal membranında kompleman aktivasyonuna yol açmakta ve immün kompleks oluşumunu sağlamaktadır (8,9,10). Kompleman aktivasyonu tiroid dokusunda harabiyete neden olarak ekstrasellüler ortamda serbest oksijen metabolitlerinin yapımının ve  $PGE_2$ ,  $PGI_2$ , interlökin-1a ve interlökin-6 salınımının artışına neden olmaktadır (9,11). Bütün bu etkilerin olabilmesi için CD59 molekülünün blokajı gerekmektedir.  $PGE_2$ 'nin bu otoimmün olaylarda direkt olarak enflamasyona yol açtığı ve lenfositlerin fonksiyonlarını modüle ettiği bilinmektedir (9).

Çalışmamızda  $PGE_2$  metaboliti olan 13-14 dihidro 15-keto  $PGE_2$  sistemik üretimlerini gösteren idrar miktarları, vena jugularis interna ölçümlerinden yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4). Bu sonuç, hipertiroidili hastalarda tiroid dışındaki dokularda özellikle  $PGE_2$  üretiminin arttığını gösterir. Bu da hipertiroidide artmış olan  $T_3$  ve  $T_4$  düzeylerinin  $PGE_2$  düzeylerini artırmış olmasıyla açıklanabilir (9,12). Erken doğum ve düşük yapan hipertiroidili hastalarda koryonik ve desidual membranlarda yapılan histokimyasal çalışmada  $PGE_2$  ve c-AMP aktivitesinin arttığı ve  $PGE_2$ 'nin metabolik ürünü olan 13-14 dihidro 15-keto  $PGE_2$ 'nin idrardaki miktarının yükseldiği gösterilmiştir (13,14,15). Sonuç, PG ve c-AMP'nin birbirinin oluşumunu artırıcı etkiye sahip olduğudur. Nitekim yapılan çalışmalarda PG enjeksiyonuyla

**TABLO 4 : KONTROL GRUBUNDA VE ÇALIŞMA GRUBU TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI PLAZMA VE İDRAR  $PGE_2$  VE  $PGI_2$  DEĞERLERİNİN İSTATİSTİKSEL KARŞILAŞTIRILMASI**

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		Kontrol	
	t	p	t	p	t	p
$PGE_2$	5.5	0.00	0.312	0.76	-1.68	0.115
$PGI_2$	1.66	0.19	-1.610	0.130	2.06	0.058

idrarda c-AMP atılımının arttığı gösterilmiştir (16,17).

Hipertiroidide etyolojik faktörlerle değişmekle beraber ortak makroskopik görünüm, damarlanmanın artışıyla birlikte damarlardaki vazodilatasyondur (11). Hipertiroidide tiroid bezinde oluşan damarlanma artışından ve vazodilatasyondan bezin fazla çalışması sorumlu olmakla beraber, burada lokal olarak artan ve çok güçlü vazodilatör etkisi olan prostaglandinlerin de rolü vardır. Elde ettiğimiz sonuçlar lokal etkilerde her iki PG'nin rolü olabileceğini gösterse de, PGI<sub>2</sub> artışı daha belirgindir (Tablo 2).

PG'lerin lokal artışı tiroid bezinde oluşan vaskülerite artışı ve vazodilatasyondan, sistemik artışı ise ciltte vazodilatasyon, terleme, taşikardi, infertilite, menstruasyon bozuklukları ve psikiyatrik değişikliklerden sorumlu faktörlerden olması mümkündür ve PG'lerin fizyolojik etkileri ile bu değişiklikler arasında korelasyon mevcuttur. Bu olay diğer sitokinlerin tiroid hücrelerini büyütmesine, bölünmeyi arttırmasına bağlı olabileceği gibi dokuda üretimi artan ve vazodilatör etkinliği en fazla olan PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub>'nin lokal artışına bağlı da olabilir. PGE<sub>2</sub>'nin idrar miktarlarının plazma miktarlarından yüksek oluşu, hipertiroidide PG'lere ait sistemik etkilerden öncelikle PGE<sub>2</sub>'nin sorumlu olduğunu düşündürmektedir (Tablo 4).

Hipertiroidide kullanılan anti-tiroid ilaçların follikül hücreindeki konsantrasyonunun artmasıyla düzelen klinik tabloda, PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> yanında diğer PG'lerin ve enflamatuar mediatörlerin de azaldığı ve Graves ve Hashimoto tiroiditi gibi hastalıkların iyileştiği tespit edilmiştir (9,18,19).

Her ne kadar pek çok patolojik süreçte PG'lerin üretimi artmaktaysa da, hipertiroidide oluşan klinik bulgulardan lokal ve sistemik üretimi artmış PG'ler sorumlu olabilir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, hipertiroidili hastalarda lokal ve sistemik PG'lerin arttığını göstermiştir ancak tiroid dokusunda bakılacak PG düzeyleri bu yöndeki çalışmalara daha değerli katkılar yapacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Clayman C: *The prostaglandins*. JAMA 1975, 233: 904-909.
2. Tahara K, Grollman EF, Saji M, Kohn LD: Regulation of prostaglandin synthesis by thyrotropin, insulin or insulin-like growth factor-1, and serum in FRTL-5 rat thyroid cells. J Biol

- Chem 1991, 226: 440-448.
3. Weir MR, Klassen DK, Shen SY, Sullivan D, Buddemeyer EU, Handwerger BS: Acute effects of intravenous cyclosporine on blood pressure renal hemodynamics, and urine prostaglandin production of healthy humans. Transplantation 1990, 49: 41-47.
4. Field FP, Janis R.A, Triggle DJ: Relationship between aortic reactivity and blood pressure of renal hypertensive, hyperthyroid and hypothyroid rats. Can J Physiol Pharmacol 1973, 51: 344-353.
5. Zwaveling J, Prins EA, Maas MA, Pfaffendorf M, Van Zwieten PA: The influence of hyperthyroidism on pharmacologically induced contractions of isolated resistance arteries. Eur J Pharmacol 1996, 300: 91-97.
6. Ramwell PW: Biological importance of arachidonic acid. Arch Intern Med 1981, 141: 275-278.
7. Willis AL, Smith DL: Therapeutic impact of eicosanoids in atherosclerotic disease. Eicosanoids 1989, 2: 69-99.
8. Werner SC, Wigelius O, Fierer JA, Hsu KC: Immunglobulins (E, M, G) and complement in the connective tissues of the thyroid in Graves disease. N England J Med 1972, 287: 421-425.
9. Weetman AT, Tandon N, Morgan BP: Antithyroid drugs and release of inflammatory mediators by complement -attacked thyroid cells. Lancet 1992, 340: 633-636.
10. Kasai K, Hiraiwa M, Emoto T, Akimoto K, Takaoka T, Shimoda S: Stimulation of prostaglandin E<sub>2</sub> production by phorbol esters and epidermal growth factor in porcine thyroid cells. Life Sci 1987, 41: 241-247.
11. Bellur S, Tahara K, Saji M, Grollman EF, Kohn LD: Repeatedly passed FRTL-5 rat thyroid cells can develop insulin and insulin like growth factor-1 sensitive cyclooxygenase and prostaglandin E<sub>2</sub> isomerase-like activities together with altered basal and thyrotropin-responsive thymidine incorporation into DNA. Endocrinol 1990, 127: 1526-1540.
12. Kazama Y, Kanemaru Y, Noguchi T, Onaya T: Circulating prostacyclin and thromboxane in patients with Graves' disease. Prostaglandins Leukot Med 1987, 26: 75-84.
13. Miyagi M, Morishita M, Iwamoto: Effects of sex hormones on production of prostaglandin E<sub>2</sub> by human peripheral monocytes. J Periodontol 1993, 64: 1075-1078.
14. Teixeira MM, Williams TJ, Hellewel PG: E-type prostaglandins enhance local oedema formation and neutrophil accumulation but suppress eosinophil accumulation in guinea-pig skin. Br J Pharmacol 1993, 110: 416-422.
15. Cheng L, Kelly RW, Thong KJ, Hume R, Baird DT: The effect of mifepristone (RU 486) on the

- immunohistochemical distribution of prostaglandin E and its metabolite in decidua and chorionic tissue in early pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1993, 77: 873-877.*
16. Allan G, Levi R: *The cardiac effects of prostaglandins and their modification by the prostaglandin antagonist N-0164. J Pharmacol Exp Ther 1980, 214: 45-49.*
17. Feuerstein G, Adelberg SA, Kopin AJ, Jacobowitz DM: *Hypothalamic sites for cardiovascular and sympathetic modulation by prostaglandin E<sub>2</sub>. Brain Res 1982, 231: 335-342.*
18. Scheithauer BW, Kovacs KT, Young WF Jr, Randall RV: *The pituitary gland in hyperthyroidism. Mayo Clin Proc 1992, 67: 22-26.*
19. Bilezikian JP, Loeb JN: *The influence of hyperthyroidism and hypothyroidism on alpha and beta adrenergic receptor systems and adrenergic receptor systems and adrenergic responsiveness. Endocr Rev 1983, 4: 378-388.*

**YAZIŞMA ADRESİ:**

Dr. Engin OK  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Genel Cerrahi ABD, 38039, KAYSERİ