

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SUBKLİNİK VE KLİNİK HİPER- VE HİPOTİROİDİLİ
HASTALARDA HOMOSİSTEİN, VİTAMİN B₁₂ VE FOLİK ASİT
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Biyolog Erkam İLASLAN

**BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ahmet KAHRAMAN

**Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi tarafından 09.TIP.04 proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez No: 2011-010

2011- AFYONKARAHİSAR

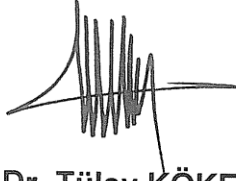
KABUL ve ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Biyokimya (Tıp) Programı

çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21 / 04 / 2011



Prof. Dr. Tülay KÖKEN
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Serap DEMİR
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Jüri Üyesi

Doç. Dr. Ahmet KAHRAMAN
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Jüri Üyesi

Biyokimya (Tıp) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Erkam İLASLAN'ın "Subklinik ve klinik hiper- ve hipotiroidili hastalarda homosistein, vitamin B₁₂ ve folik asit düzeylerinin değerlendirilmesi" başlıklı tezi22.04.2011..... günü, saat 14.00... 'da Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İsmail BAYRAM
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Bilimselliğin ve bilimsel araştırmanın ne olduğunu anlamama yardımcı olan, tez konumun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında benden bir an olsun maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, bir eğitimci olmanın yanında bir ağabey, bir baba gibi öğrencilerine yaklaşan çok kıymetli, değerli tez hocam Sayın Doç. Dr. Ahmet KAHRAMAN 'a, eğitim süresince, yetişmemde değerli katkıları olan, bilgi ve becerilerini benimle paylaşan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Tülay KÖKEN ve kısa bir dönem için olsa da derslerimde bilimsellik adına hızla ilerlememe katkı sağlayan Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Sefa ÇELİK 'e bana kattığı tüm kazanımlar için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Numunelerin toplanmasında ve hasta takiplerinde yardımcı olan, tezimin deney aşaması ile biyokimyasal analizlerin çalışılması esnasında yanımda olan değerli ablalarım Sorumlu Tekniker Haktan SAYAR ve Bio. Keriman ÖZUĞUR 'a, her sıkıştığımda telefonla yardıma koşan anabilim dalı asistanları Arş. Gör. Dr. Funda KARABAĞ, Arş. Gör. Halit Buğra KOCA ve Arş. Gör. Ayhan VURMAZ 'a, özellikle Rektörlük Ahmet Necdet Sezer Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına ve Tezimin istatistiksel yorumlamalarının yapılmasında yardımcı olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Nurhan DOĞAN' a sonsuz teşekkür ederim.

Sevgili kardeşim, eğitim hayatımdaki yoldaşım, değerli meslektaşım Bio. Recep KAYA 'ya eğitim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme ve gecesini gündüzüne katarak adeta çalışmalarına ortak olan, tez çalışmalarımı başından sonuna kadar yakından takip eden değerli eşime şükranlarımı sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kabul ve Onay	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	iv
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	x
Tablolar	xii
1.GİRİŞ	1
1.1. Tiroid Bezi Yapısı ve Fonksiyonu	1
1.1.2. Tiroid Bezi Üzerine Etkili Olan Hormonlar	3
1.1.2.1. Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH)	3
1.1.2.2. Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH)	5
1.1.3. Tiroid Hormonlarının Yapımı	6
1.1.3.1. İyot Metabolizması	6
1.1.4. Tiroid Hormonlarının Yapısı	9
1.1.4.1. Tiroksin (3,5-3',5' Tetraiyodotironin; T ₄)	10
1.1.4.2. Triiyodotironin (3-5,3' triiyodotironin;T ₃)	10
1.1.4.3. "Revers" Triiyodotironin (3-3',5'- Triiyodotironin; rT ₃)	11
1.1.5. Tiroid Hormonlarının Salınımı	12
1.1.6. Tiroid Hormonlarının Metabolik Etkileri	15
1.1.6.1. Moleküler Düzeyde Tiroid Hormonu Etkileri	16
1.1.6.2. Bazal Metabolik Hız (BMR)	16
1.1.6.3. Karbohidrat Metabolizmasına Etkisi	17
1.1.6.4. Yağ Metabolizmasına Etkisi	17
1.1.6.5. Protein Metabolizmasına Etkisi	17
1.1.6.6. Kalsiyum ve Fosfor Metabolizmasına Etkisi	18

1.1.6.7. Su ve Elektrolit Metabolizmasına Etkisi	18
1.1.6.8. Hormon Metabolizmasına Etkisi	18
1.1.6.9. Kaslara Etkisi	20
1.1.6.10. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi	20
1.1.6.11. Sinir Sistemi Üzerine Etkisi	21
1.1.6.12. Sindirim Sistemine Etkisi	21
1.1.6.13. Solunum Sistemine Etkileri	22
1.1.6.14. Büyüme ve Gelişme Üzerine Etkisi	22
1.1.6.15. Üreme Sistemi Üzerine Etkisi	23
1.1.7. Tiroid Hastalıklarına Genel Bakış	23
1.1.7.1. Hipotiroidizm	23
1.1.7.2. Hipotiroidizm Nedenleri	25
1.1.7.3. Hipotiroidizmde Laboratuar Bulguları	27
1.1.7.4. Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm	28
1.1.7.4.1. Graves Hastalığı	29
1.1.7.4.2. Subklinik Hipertiroidi	29
1.1.7.4.3. Tirotoksikozda Tanı ve Laboratuar	30
1.2.1. Serbest Radikaller Ve Oksidatif Stres	31
1.2.2. Oksidatif Stres	34
1.2.3. Lipid Peroksidasyonu ve Malondialdehit	36
1.2.4. Antioksidan Savunma Mekanizmaları	39
1.2.4.1. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) (E.C. 1.11.1.9)	40
1.2.4.2. Glutasyon S-Transferaz (GST) (E.C. 2.5.1.18)	42
1.2.4.3. Glutasyon Redüktaz	42
1.2.4.4. Glutasyon (GSH)	43

1.3. Vitaminler	45
1.3.1. Folik Asit	46
1.3.2. B ₁₂ Vitamini	48
1.4.1. Homosistein	52
1.4.1. Homosistein Metabolizması	54
1.4.1.2. Hiperhomosisteinemi	57
1.5. Amaç	59
2. GEREÇ VE YÖNTEM	64
2.1. Hasta Grupları	64
2.1.1. Materyal ve Metod	65
2.2. Biyokimyasal Analizler	65
2.2.1. Serum FT ₃ , FT ₄ , TSH, Vitamin B ₁₂ ve Folat Analizleri	65
2.2.2. Kreatin Analizi	66
2.2.3. Homosistein, Malondialdehit, Glutasyon Analizleri	66
2.3. İstatistiksel Analiz	66
3. BULGULAR	67
3.1. Serum FT ₃ Düzeyleri	67
3.2. Serum FT ₄ Düzeyleri	68
3.3. Serum TSH Düzeyleri	69
3.4. Serum Kreatin Düzeyleri	70
3.5. Serum Vitamin B ₁₂ Düzeyleri	71
3.6. Serum Folik Asit Düzeyleri	72
3.7. Serum Homosistein Düzeyleri	73

3.8. Serum MDA Düzeyleri	75
3.9. Serum GSH Düzeyleri	76
4. TARTIŞMA	76
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	80
ÖZET	81
SUMMARY	83
KAYNAKLAR	85
ÖZ GEÇMİŞ	95

SİMGELER ve KISALTMALAR

ALT	Alanin Amino Transferaz
BMR	Bazal Metabolik Hızı
CPK	Kreatin Fosfokinaz
CRF	Kortikotropin Serbestleştirici Faktör
D₂	Tip II Deiyodinasyon
DIT	Diiyodotirozin
ETZ	Elektron Transport Zinciri
FAD	Flavin Adenin Dinükleotid
FMN	Flavin Mononükleotid
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
GH	Büyüme Hormonu
GHRH	Büyüme Hormonu Salıcı Hormon
GnRH	Gonodotropin Salıcı Hormon
GSH	Redükte Glutasyon
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
GSSG	Okside Glutasyon
H₂O[*]	Uyarılmış Su Molekülü
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
HO₂[*]	Hidroperoksil radikali
Hcy	Homosistein
LH	Lüteinleştirici Hormon
MDA	Malondialdehit
MIT	Monoiyodotirozin
Mn-SOD	Mangan Süperoksit Dismutaz
MTHF	Metiltetrahidrofolat
MTHFR	Metiltetrafolat Redüktaz
N₂O₃	Dinitrojen Trioksit
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Hidrojen Fosfat

NIS	Na-I Simporter
NO	Nitrik Oksit
NO⁻	Nitroksil İyonu
NO₂	Nitrojen Dioksit
NO₂[·]	Azot Dioksit
NO₂⁺	Nitronyum İyonu
OH⁻	Hidroksil İyonu
[·]OH	Hidroksil Radikali
¹O₂	Singlet Oksijen
ONOO⁻	Peroksinitrit
PUFA	Poliansature Yağ Asitleri
R[·]	Lipid Radikali
RO[·]	Alkoksil radikali
ROO[·]	Peroksil Radikali
ROOR	Endoperoksid radikali
SAM	S-Adenozil Methiyonin
SAH	S-Adenozil Homosistein
rT3	Reverse Triiyodotironin
tHcy	Total Homosistein
T₃	Triiyodotironin
T₄	Tiroksin
fT₃	Serbest Triiyodotironin
fT₄	Serbest Tiroksin
TBG	Tiroksin Bağlayan Globülin
Tg	Tiroglobulin
TR	Tiroid Hormon Reseptörü
TRAb	Tiroid Hormon Reseptör Antikorları
TRH	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
TTR-TBPA	Tiroksin Bağlayan Prealbümin

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Hipotalamus ve hipofizin şematik görünümü	2
Şekil 1.1.2.1. TRH'nın yapısı	3
Şekil 1.1.2.2. TSH'ın TRH'ya normal cevabı	4
Şekil.1.1.3.1.1. Vucutta genel iyot metabolizması	7
Şekil.1.1.4.1.1. 3,5,3',5'-tetraiyodotironin (Tiroksin;T ₄), 3,5,3'-triiyodotironin (T ₃) yapısı ve 3,3',5'-triiyodotironin (reverse T ₃ ;rT ₃) yapısı	12
Şekil.1.1.5.1. Tiroid hormon sentezi	14
Şekil.1.2.1.1. Serbest oksijen radikallerinin oluşumu	32
Şekil 1.2.1.2. Reaktif oksijenden moleküler ara ürün	33
Şekil 1.2.2.1. Oksidatif stres oluşumu	34
Şekil 1.2.2.2. Oksidatif stres	35
Şekil 1.2.3.1. Bir poliansatüre yağ asidinin (PUFA) peroksidasyonu	38
Şekil 1.2.4.4.1. Glutatyon sentezi ve siklusu	43
Şekil 1.2.4.4.2. Glutatyonun okside ve redükte formları	44
Şekil 1.3.1.1. Folik asitin yapısı	47
Şekil 1.3.2.1. Vitamin B ₁₂ 'nin yapısı	48
Şekil 1.3.2.2. Homosisteinden metiyonin sentezi	49
Şekil 1.3.2.3. Metil malonil CoA'dan Suksinil CoA sentezi	49
Şekil 1.3.2.4. DNA Sentezi	50
Şekil 1.4.1. Homosistein'in oksidlenmesi sonucu homosistin oluşması	53
Şekil 1.4.1.1. Homosistein metabolizması	56
Şekil 3.1.1. Serum FT ₃ Düzeyleri	67
Şekil 3.2.1. Serum FT ₄ Düzeyleri	68
Şekil 3.3.1. Serum TSH Düzeyleri	69
Şekil 3.5.1. Serum Vitamin B ₁₂ Düzeyleri	71

Şekil 3.6.1. Serum Folik Asit Düzeyleri	72
Şekil 3.7.1. Serum Homosistein Düzeyleri	73
Şekil 3.8.1. Serum (Malondialdehit) MDA Düzeyleri	74
Şekil 3.9.1. Serum (Redükte Glutatyon) GSH Düzeyleri	75

TABLULAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.2.1.1. Reaktif oksijen türleri	34
Tablo 1.2.4.1. Biyolojik sistemlerde antioksidan savunma sistemi	40
Tablo 1.3.1 İnsan için günlük vitamin gereksinimi	60
Tablo 1.3.2.1. Transkobalamin I ve Transkobalamin II'nin kimyasal ve fizyolojik özellikleri	51
Tablo 1.4.1. Total plazma homosistein bileşenleri ve yüzdeleri	53
Tablo 3.1.1. Serum FT ₃ düzeyleri	67
Tablo 3.2.1. Serum FT ₄ düzeyleri	68
Tablo 3.3.1. Serum TSH düzeyleri	69
Tablo 3.5.1. Serum Vitamin B ₁₂ düzeyleri	71
Tablo 3.6.1. Serum Folik Asit düzeyleri	72
Tablo 3.7.1. Serum Homosistein düzeyleri	73
Tablo 3.8.1. Serum MDA düzeyler	74
Tablo 3.9.1. Serum GSH düzeyleri	75

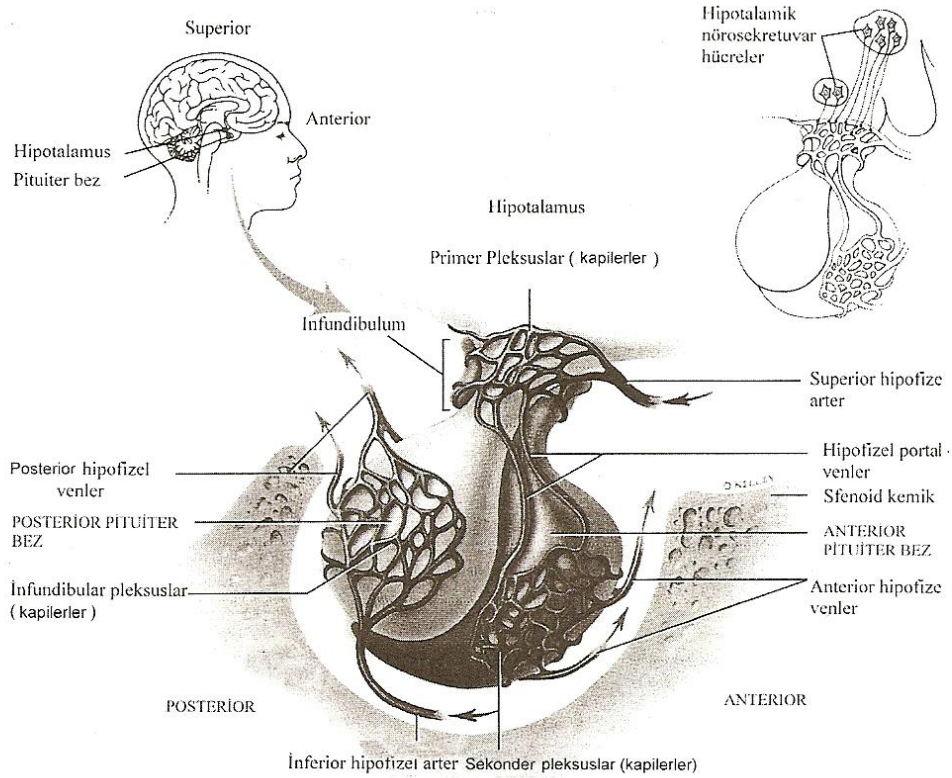
1.GİRİŞ

1.1. Tiroid Bezi Yapısı ve Fonksiyonu

Tiroid bezi, larinksin hemen altında, trekeanın önünde yer almaktadır. Sağ ve sol olmak üzere iki kısımdan (lop) ve bunları birleştiren isthmustan oluşmaktadır. Vücuttaki en büyük endokrin bezlerden biri olan tiroid bezi erişkinde ortalama 15-20 gr ağırlığındadır. Tiroid fibröz bir kapsül ile çevrelenmiştir. Bu kapsül bez içine septalar göndererek bezde lobcuk oluşumuna neden olur. Oluşan lobcuklardan her biri, tiroidin temel yapısı olan folliküllerden meydana gelir. Her bir follikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çevreliyerek saran tek sıralı küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur (LaFranchi ve ark. 2005).

Bir tiroid follikülünde üç tip hücre vardır. Bunlar; hem folliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal follikül hücresi, oksifilik hücreler ve lümenle ilişkide olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafolliküler hücrelerdir (Yılmaz, 2005). Tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3) foliküler, kalsitonin (CP) hormonunu parafolliküler hücreleri yapar ve salgırlar. Bu hücelere aynı zamanda A, B ve C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi normal follikül hücresi olup (tirosit) tiroid hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur ve tiroid uyarıcı hormonunun (TSH) etkisi altındadır. B hücresi çok miktarda serotonin toplamaktadır, TSH reseptörü içerip tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafolliküler hücre) esas olarak kalsitonin hormonunun yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH'nin kontrolünde değildir (Henry, 1997; Greenspan, 2004).

T_3 ve T_4 'ün yapımı, salınması, taşınması ve düzenlenmesi ön hipofiz bezi (Şekil.1.1.1) tarafından salgılanan tiroid uyarıcı (Stimulan) hormon (thyroid stimulating hormone; tirotropin; TSH), TSH'nın yapımı ve salınması ise hipotalamustan salgılanan tirotropin salıcı hormon (thyrotropin releasing hormone; TRH) ve T_3 - T_4 'ün kontrolü altındadır (Guyton & Hall 2001). Tiroid salgıladığı hormonlar ile büyüme ve gelişmede temel rol oynamaktadır (Hagiuda ve ark. 2006). T_4 ve T_3 hormonları vücutta metabolizma hızını artırmada önemli rol oynarlar. Tiroid salgısının tam yokluğu, genellikle bazal metabolizma hızının normalin yüzde 40-50'si kadar düşmesine ve tiroid salgısının aşırı fazlalığı bazal metabolizma hızının normalin yüzde 60-100'ü kadar artmasına yol açar. Tiroid salgısı esas olarak tiroid stimüle edici hormon (TSH) tarafından kontrol edilir (Guyton & Hall 2001).



Şekil 1.1.1 Hipotalamus ve pituiter bez (hipofiz) (Tortora ve Grabowski, 1996).

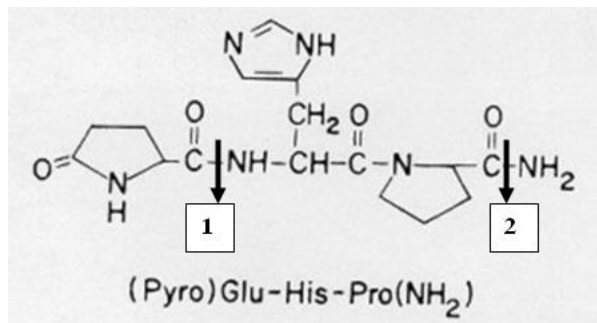
1.1.2. Tiroid Bezi Üzerine Etkili Olan Hormonlar

Tiroid bezinin hormon üretimi ve salgılanması; hipotalamustan salgılanan bir tripeptid olan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofizden salgılanan tiroid uyarıcı hormonların (TSH) kontrolü altında gerçekleşir (Guyton & Hall 2001).

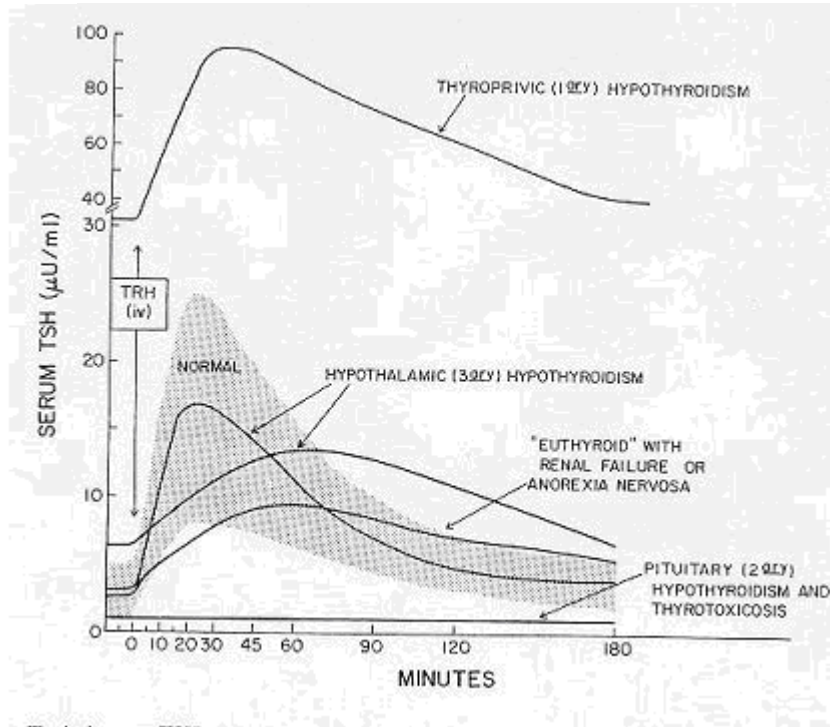
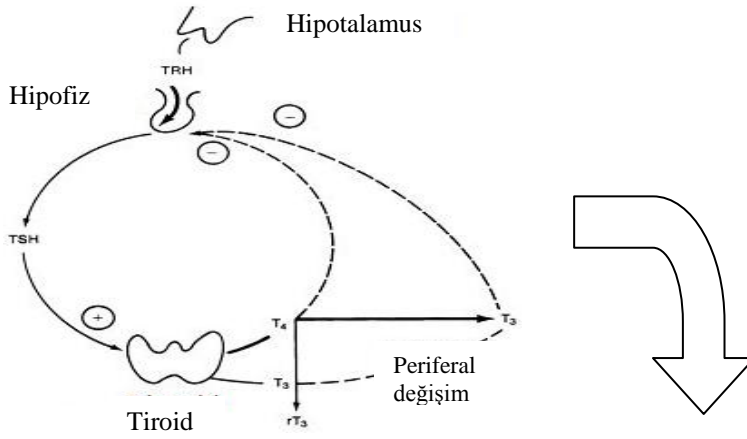
1.1.2.1. Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH)

TRH, hipotalamusun paraventricüler nükleuslarında bulunan parvosellüler nöronal sistemde yapılarak, aksonlar tarafından median eminensdeki primer pleksusa, oradan da portal ven aracılığıyla anterior hipofize ulaşır. Ayrıca posterior hipofize ulaşan TRH aksonları da saptanmıştır. TRH, hipotalamustan proTRH halinde sentezlenir (Lechan ve ark. 2004; İşgör, 2000; Henry 1997; Kaynaroğlu, 1996). ProTRH, 29 kDa molekül ağırlığında olup, glisin-histidin-prolin ve glisin aminoasit dizilerinin beş tane kopyasını içerir. Beynin çeşitli bölgelerinde posttranskripsiyonel işlemlerden geçerek piroglutamin-histidil-prolinamid şeklinde aktif TRH haline gelir (Şekil 1.1.2.1.) (Sadler ve ark. 1999; Kaynaroğlu, 1996).

TRH, tirotroplardaki TRH reseptörüne bağlanarak TSH geninde transkripsiyon ve translasyon yaparak TSH'nin sentezlenmesini sağlar. TRH'nin yarı ömrü çok kısadır ve sentezlenen TSH'nin salınması da TRH'nin kontrolü altındadır (Sadler ve ark. 1999; Shupnik, 1986).



Şekil 1.1.2.1. TRH'nin yapısı piroglutamil-histidil-prolinamid (<http://www.thyroidmanager.org>) (1) piroglutamil amino peptidaz, (2) TRH deamidaz tarafından parçalanmış bölgeler.



Şekil 1.1.2.1.2. TSH'in TRH'ya normal cevabı (Degroot 1966)

Tiroid hormonları TRH reseptör ekspresyonunu ve tirotoplardaki TSH alt birim genlerini düzenlerler. Bu kapsamda TRH'nın TSH üzerindeki uyarıcı etkisi, tiroid hormonlarının TSH üzerindeki inhibitör etkisi ile dengede tutulabilir. Bu inhibisyonda, özellikle hipofizde lokal olarak T₄'ün T₃'e dönüşümü etkindir. Hipotiroidizmde, tirotoplardaki TRH reseptör sayısı artar. Bu sayı tiroid hormonu verilerek azaltılabilir ve sonuçta TSH düşürülebilir. Hipotiroidizmde paraventricüler nükleuslarda artan TRH-mRNA düzeyi, tiroid hormonu verilerek düşürülebilir. Dolayısıyla paraventricüler nükleuslar da

tiroid hormonlarının hedef kitlesidir. Öyleyse, tiroid hormonlarının TRH geninin ekspresyonunda ve TRH salınmasında önemli rol üstlendikleri söylenebilir (Rondeal ve ark. 1992; İşgör, 2000).

1.1.2.2. Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH)

TSH, glikoprotein yapısında bir hormon olup; tiroid glandının endokrin fonksiyonunu düzenleyen anterior hipofizdeki tirotroplarda yapılır ve salgılanır. Yapısında 92 aminoasitten meydana gelen alfa (α) ve 118 aminoasitten meydana gelen beta (β) subunitler olup; iki polipeptit zincirinin non-kovalent bağlarla birleşmesi ve bu zincire karbohidrat moleküllerinin katılması ile meydana gelmiştir. Alfa subunit FSH, LH, CG hormonlarıyla ortaktır. Beta subunit ise TSH' a özgüdür. 28-30 kDa arasında değişen molekül ağırlığına sahiptir (Mariotti,2006; Kaynaroğlu, 1996). TSH'nin yapım ve salınmasına etki eden birçok uyarıcı vardır. Bunlardan TRH, α reseptör etkili katekolaminler ve vasopressin uyarıcı; somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları baskılayıcı etkiye sahiptir (Kaynaroğlu, 1996).

Sağlıklı bir insanda; uykudan birkaç saat önce serum TSH düzeyi yükselmeye başlar, gece maksimum düzeye ulaşır ve sabaha doğru azalarak öğleye doğru minimum düzeye düşer. TSH'nin salınması belirli bir ritim içindedir ve buna sirkadiyen ritmi denir. Normal insanda TSH oluşum hızı yaklaşık 50-200 mU/gün' dür. Fakat primer hipotiroidizmde bu değer günlük 4000mU/gün'e kadar yükselebilir. (Kaynaroğlu, 1996; Bouknight, 2003; Spencer, 2003).

Tiroidin fonksiyonunu ve morfolojisini etkileyen bir hormon olan TSH, tiroisit membranındaki TSH reseptörüne bağlanması sonucu; bir yandan tiroisitlerin gelişmesini kontrol ederken, diğer yandan da tiroisitlerde tiroid peroksidaz ve tiroglobulin yapımını, tiroglobulin proteolizisini, iyodun tutulmasını ve organifikasyonunu, iyodotirozinlerin yapımını, triiyodotironin ($3'$ - $3,5$

triyodotironin; T₃), tiroksin (3',5'-3,5 tetrayodotironin; T₄) hormonlarının yapım ve salınmasını kontrol ettiği tüm bu fonksiyonlar meydana gelir (Kaynaroğlu, 1996; Bouknight, 2003; Spencer, 2003).

1.1.3 Tiroid Hormonlarının Yapımı

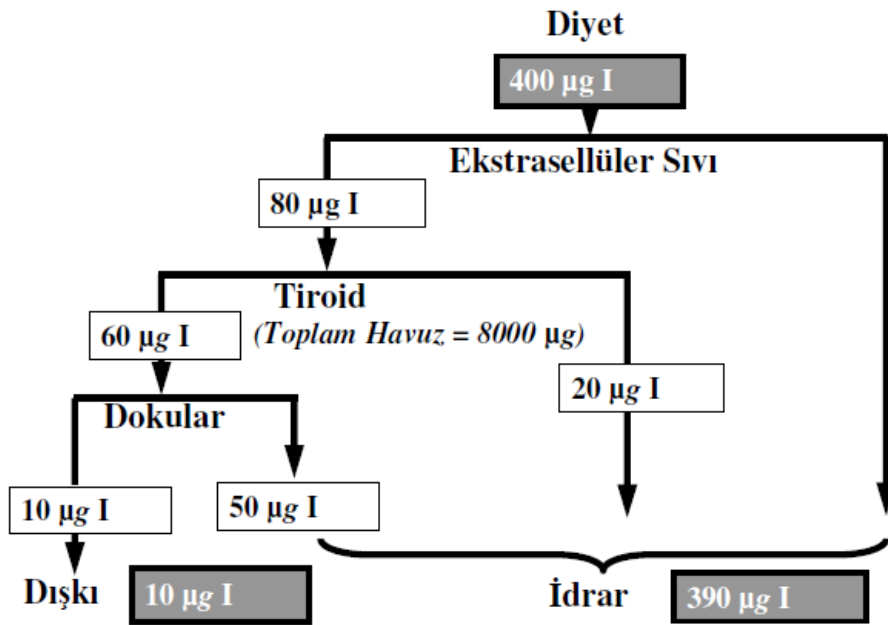
Tirositlerde TSH'nın indüklediği sinyal aktarım sistemlerinin devreye girmesi ile nükleusda m-RNA - tiroid peroksidaz (TPO) ve m-RNA-tiroglobulin (Tg), ribozomlarda ise TPO ve Tg yapımını başlatır. TPO ve Tg daha sonra golgide glikozilasyona uğrayıp apikal membrana taşınır. Burada TPO ve H₂O₂'nin katalizörlüğü ile iyodür önce iyodin haline çevrilerek Tg'deki tirozinler iyodinize edilir ve diiyodotirozin (DİT), monoiyodotirozin (MİT) ortaya çıkar. Yine TPO ve H₂O₂'nin katalizörlüğü ile Tg üzerinde bulunan DİT ve MİT molekülleri birleşerek T₄ ve T₃ oluştururlar (Jonathan ve ark. 1997; Bouknight, 2003; İşgör, 2000; Kaynaroğlu, 1996; Bernard, 2006; Gökhan, 1989).

1.1.3.1. İyot Metabolizması

Tiroid hormon üretiminin normal olarak gerçekleşebilmesi için yeterli miktarda iyot alınması gereklidir. İyot, en fazla toprakta olmak üzere su ve havada bulunan bir eser elementtir. Et, süt, yumurta ve tahıllardaki mevcut iyot miktarı, bölgenin iyot düzeyine ve mevsimlere göre değişmektedir. Tüm yüksek canlılar, çok az iyot bulundurlar ve canlıların vücutlarında bulunan iyodun yarısından fazlası tiroid bezinde bulunmaktadır. Günlük önerilen iyot miktarı 150 µg düzeyindedir (Bernard ve ark. 2004; Üstdal ve ark. 2003). Günlük iyot gereksiminin %90'ı gıdalardan, %10'u içme suyundan sağlanırken, gıdalarda bulunan iyodun yaklaşık %50'si emilmektedir. İyon şekline dönüşen iyot, bağırsakta kolaylıkla emilir. Serumda taşınması proteine bağlı veya serbest iyon şeklinde meydana gelerek tiroid bezinde depolanır.

Tiroid hormonları parçalandığında iyot serbestlenir ve serbestlenen iyotlar yeniden tiroid bezine dönerek geri kazanılırlar (Noyan, 2005; Dumont ve ark. 2005).

Böbreklerin iyodür iyonları için plazma kleransı çok yüksek olduğundan (35 mg/dk), plazmada inorganik iyot halinde bulunurlar. Emilen iyodürün 4/5 ü idrarla atılırken, 1/5 i tiroid bezi hücreleri tarafından kandan alınır ve tiroid hormonlarının sentezi için kullanılır (Bernard ve ark. 2004; Gökhan ve ark. 1989),(Şekil 1.1.3.1.1.). Tiroid içerisindeki organik iyot miktarı, artan iyot alımına bifazik yanıt oluşturmaktadır. Başlangıçta artarken, daha sonra azalır. İyot alımı arttığında organik iyot miktarındaki azalmaya **Wolff-Chaikoff etkisi** denir. Bu tiroid içindeki inorganik iyot birikimine bağlı oluşmaktadır. Sağlıklı tiroid dokusunda belli bir süre sonra organik bağlanma ve iyodotironin yapımındaki inhibisyon kısmen düzelir (yaklaşık 10 gün). Buna kaçış veya adaptasyon denir. **Jod-Basedow etkisi**, aşırı iyot alınması durumlarında (kontrastlı maddeler, iyotlu ilaçlar, diyetsetel iyot vs.) tiroid dokusunun hormon sentezini arttırarak hipertiroidi tablosunun ortaya çıkmasıdır. Bu etki açısından guatrli kişiler ötiroid bile olsa riskli grupturlar (Sencer, 2001).



Şekil-1.1.3.1.1. Vücutta genel iyot metabolizması.

Plazmadaki iyodun başlıca kaynağı, besinlerle alınan iyodürlerdir. Tiroid hormonlarının yıkılması ve iyod içeren ilaçlar da birer iyod kaynağıdır. İyodun follikül hücresine alınması (uptake), ekstrinsek ve intrinsek olmak üzere başlıca iki mekanizma ile kontrol edilir. Ekstrinsek mekanizma: TSH aracılığı ile yapılan kontrol mekanizmasıdır. TSH iyot uptake'ni stimule eder. İtrinsek mekanizma ise; Tiroid bezi içinde, iyod miktarı azaldığında uptake hızı artar; tiroid glandındaki iyod miktarı arttığında ise uptake hızı azalmaktadır (Adam ve ark. 2002; Bernard ve ark. 2004).

İyodürlerin kandan tiroidin glandüler hücrelerine ve folliküllerine taşınması, tiroid hormonlarının oluşumundaki ilk aşamadır. Bu transportta Na⁺ - I simporter (NIS) önemli rol oynar. Tiroid hücresi bazal membranı, iyodu aktif olarak hücre içine pompalayabilmektedir. Bu olaya iyod uptake denir. İyodür pompası, normal bir bezde iyodürü kandaki konsantrasyonunun yaklaşık 30 katı kadar konsantire edebilir. Tiroid bezinin en aktif olduğu anda, konsantrasyon oranı 250 kata kadar yükselebilir (Guyton & Hall 2001).

Tiroid follikül hücresi membranında bulunan NIS inorganik iyodun hücreye girişini sağlar. Klor/iyot transportunu pendrin isimli protein tarafından gerçekleştirilir. Pendrin, iyodun hücrenin apikal membrandan geçerek lümendeki kolloide alınmasını sağlar. NIS iki sodyum iyonu ve bir iyod iyonu membrandan geçirir. TSH; NIS ekspresyonunu stimüle ederken, NIS iyot transportunu arttırır. NIS'in etkisini tiyosiyanat ve perklorat önler (Özata, 2003; Bernard ve ark. 2004).

MİT ve DİT oluşumunda iyodürün, okside edilerek organik iyot (iyodin) tiroglobulinlerdeki tirozil gruplarına bağlanması gereklidir ve bu aşamaların olabilmesi için, tiroid peroksidaz enzimi (TPO), hidrojen peroksite (H₂O₂), tiroglobulin (Tg) e gereksinim vardır.

Tiroid peroksidaz, 926 aminoasitten meydana gelen hemoglikoprotein yapısında 9 kDa ağırlığında bir enzimdir. Tiroid peroksidaz, hidrojen peroksite (H₂O₂) ile birlikte inorganik iyodürün, organik iyodin haline gelmesi ve

tiroglobuline bağlanmasında önemli rol oynar

Hidrojen peroksit, kalsiyum ve nikotinamidadenin dinükleotid hidrojen fosfata (NADPH) gereksinim duyan NADPH tiroid oksidaz enzimi tarafından apikal plazma membranında üretilir. H_2O_2 oluşumu, O_2 molekülünün NADPH oksidaz'la süperoksit anyonuna (O_2^-) indirgenmesi ve O_2^- in süperoksit dismutazla (SOD) H_2O_2 'ye dönüşümüyle gerçekleşir. İkinci yol ise O_2 molekülünden H_2O_2 'nin direkt oluşumudur (Şekil.1.2.1.1.). TSH, NADPH oksidaz aktivitesini ve H_2O_2 oluşumunu stimule eder. Düşük konsantrasyonlar da ve kısa dönem inkübasyonda iyodür H_2O_2 oluşumunu artırırken, yüksek iyodür konsantrasyonlarında H_2O_2 oluşumu inhibe olur (Bouknight, 2003; İşgör, 2000; Kaynaroğlu, 1996; Bernard, 2006; Gökhan 1989).

Tiroglobülin, tiroid hormonları oluşumunda gerekli olan, yapısında 5800 aminoasit ve yaklaşık % 8-10 kadar karbonhidrat bulunan, tiroid follikül hücrelerinde oluşup, follikül boşluğuna salınan bir glikoproteindir. Tiroglobülinin başlıca fonksiyonu follikül içindeki tiroid hormonlarının oluşumunu ve depo edilmesini sağlamaktır (Yılmaz, 1999; Greenspan, 2004). Endoplazmik retikulum'da üretilir ve tiroglobulin molekülü olarak kolloid lümene salgılanır. Tiroglobulin salınma hızı yaklaşık olarak 100 mg/gün, yarı ömrü 30 saattir. Tiroglobulinler, kullanılacakları zaman endositoz yoluyla kolloid lümeden lizozomlara gelir. Burada enzimatik aktiviteyle, T_3 ve T_4 ayrılır ve Tg'nin % 90'ı lizozomal enzimler tarafından aminoasitlere parçalanır. Geriye kalan Tg molekülleri, lenfatik sistem aracılığıyla dolaşıma geçer (Jonathan ve ark. 1997; Bouknight, 2003; İşgör, 2000; Kaynaroğlu, 1996; Bernard, 2006; Gökhan, 1989).

1.1.4. Tiroid Hormonlarının Yapısı

Tiroid hormonları protein yapısındadır ve birçok dokuların büyüme ve gelişiminde önemli bir role sahiptir (Maran, 2003). Tiroid hormonları hücre dışında follikül boşluğundaki kolloid içersinde meydana gelir ve yapılarında iyot bulunur. Bu hormonlar tiroid uyarıcı hormonun etkisi altında ve yeterli miktarda

iyot bulunduğunda oluşur. Kolloid içerisindeki tiroglobülin molekülüne peptid bağlarıyla bağlı bulunan tirozinin benzen halkasındaki üç numaralı karbon (C) atomuna bir iyot atomunun bağlanmasıyla monoiyodotirozin (MİT); beş numaralı karbon atomuna bir iyot atomunun daha bağlanmasıyla da diiyodotirozin (DİT) oluşur. Bir molekül MİT ve bir molekül DİT birleşmesiyle T_3 , iki molekül DİT birleşmesiyle T_4 oluşur (Lechan ve ark. 2006).

1.1.4.1. Tiroksin (3,5-3',5' Tetraiyodotirionin; T_4)

Tamamı tiroide yapılan T_4 , İki DİT (diyyodotirozin) molekülünün birleşmesi sonucu meydana gelir (Şekil 1.1.4.1.1.). Tiroglobulindeki iyodinin %30-40'ı T_4 üzerinde olup serumda ise proteinlere bağlı iyodinin %90'nı T_4 'e aittir. T_4 hormonunun normalde ötiroid insanlarda yapım ve salınma hızı ortalama 90-100 $\mu\text{g/gün}$ 'dür. Serum normal değeri ortalama 7,5 $\mu\text{g/ml}$ olup, yarı ömrü 7 gündür. T_4 'ün çok az bir kısmı (%0,03) serumda serbest olarak bulunur. (Bernard, 2004; İşgör, 2000).

1.1.4.2. Triiyodotironin (3-5,3' triiyodotironin; T_3)

T_3 hormonunun, tiroidden günlük salınma miktarı ortalama 30 μg 'dır. Normalde, ötiroid bir insanda serum total T_3 düzeyi 110-180 ng/dl olup, % 0,3'ü serbest halde bulunur. Dolaşımdaki T_3 'ün % 20'si tiroidden salınırken; % 80'i periferik dokularda tip I 5' iyodinaz enzimi aracılığı ile T_4 'den oluşur ve T_3 'ün yarı ömrü bir gündür. Tiroid bezinden salgılanan hormonun % 90'ı T_4 , % 10'u ise T_3 'tür. T_3 'ün aktivitesi yüksek fakat kısa ömürlüdür, T_4 ise aktivitesi düşük, uzun etkilidir ve periferde T_3 'e dönüşerek aktivitesini artırabilir. Bu dönüşüm TSH'ın etkisi ya da TSH reseptörlerine bağlanan diğer proteinlerle gerçekleşir. T_3 'ün % 80-85'i periferik dokularda özellikle karaciğer ve böbrekte T_4 'ün ekstratiroidal dönüşümüyle elde edilmektedir. Aktif ve inaktif yollarla T_4 'ün

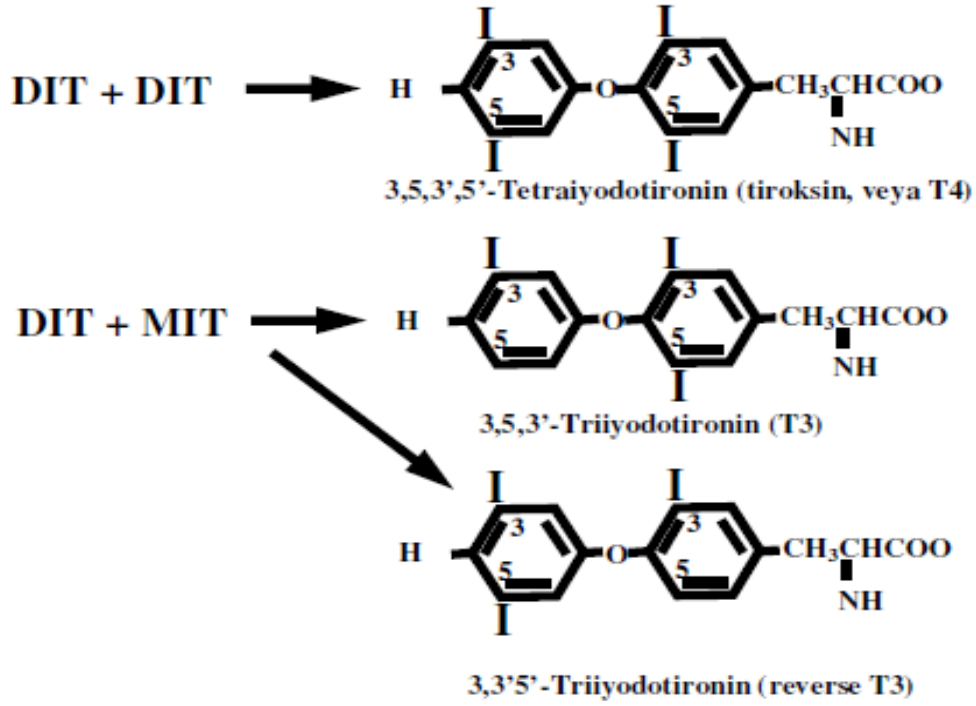
periferal metabolizması T_3 'ün aktiflenmesi ve tiroid aktivitesinin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir.

Dış halkasında 3', iç halkasında 3,5 pozisyonlarında iyot atomu vardır. Yapılan çalışmalarda, tiroidden salınan T_3 'ün büyük kısmının, tiroid yerleşimli tip I 5'-deiyodinaz enzimi aracılığı ile T_4 'den yapıldığı, çok az bir kısmının ise MİT ve DİT bileşiminden kaynaklandığı gösterilmiştir (İşgör, 2000; Fountoulakis ve ark. 2006).

1.1.4.3. “Revers” Triiyodotironin (3-3',5'- Triiyodotironin; rT_3)

Ters triiyodotironin de denilen rT_3 etkin bir yapı değildir, herhangi bir işlevi yoktur ve kanda eser miktarda bulunur. rT_3 , Tip 3 deiyodinaz enziminin aktivasyonu ile T_4 'ün iç halkasındaki 5 nolu iyot atomunun ayrılması sonucu ortaya çıkar (Fountoulakis ve ark. 2006).

Metabolik olarak inaktif olan rT_3 'ün normal erişkinlerde günlük yapımı 20 μg , normal serum düzeyi 15-40 ng/dl arasındadır. rT_3 'ün %3'ü serbest halde bulunur. Yarı ömrü 4 saat olan rT_3 'ün büyük bir kısmı periferde yapılırken, tiroidden salınan kısmı %2-5 civarındadır. Son trimesterde fetüste T_3 düşükken rT_3 yüksektir. Doğumdan hemen sonra, T_3 birkaç saatte yükselir. T_3 ve rT_3 yaklaşık 30 günde erişkindeki normal düzeyine döner (Suda ark. 1978). Özellikle obez insanlarda kalori kısıtlamasına gidildiğinde, T_3 azalırken, rT_3 artar ve normal diyetle dönünce rT_3 düzeyi normale döner. Ayrıca siroz, kalp yetmezliği, yanık, gebelik toksemisi, majör cerrahi gibi birçok durumda rT_3 miktarında yükselme görülür (Chopra, 1996).



Şekil 1.1.4.1.1. 3,5-3',5' tetraiyodotironin (Tiroksin;T₄), 3,5-3' triiyodo tironin (T₃) ve 3,3',5'-triiyodo tironin (reverset T₃;rT₃) yapısı.

1.1.5. Tiroid Hormonlarının Salınımı

Tiroid hormonunun yapımı için gerekli ilk madde iyottur. Günlük iyot gereksinimi 100-200 µg arasında değişir. İnorganik iyot (iyodür) gastrointestinal sistemden hızlıca absorbe edilerek tiroidden gelen iyodürle beraber, ekstrasellüler iyodür havuzuna girer. Absorbe edilen I⁻'un dağılım hacmi, vücut ağırlığının yaklaşık %38'ine eşittir ve büyük kısmı ekstraselüler olmakla birlikte az bir kısmı eritrositler ve kemiklerde bulunur (DeGroot, 1996). Tiroid hormonlarının sentezi ve sekresyonu, her biri TSH'nin kontrolünde olan peş peşe 4 aşamada gerçekleşir (Şekil 1.1.5.1.).

Birinci aşamada, tiroid bezini uyarıcı TSH, aktif taşıma ile iyodür alınır ve tutulmasını gerçekleştirir. I⁻'un, tiroid follikül hücrelerine alınması sodyum (Na) bağımlıdır ve enerji gerektirir. Bu işlem, tiroid follikül hücrelerinin bazolateral membranında bulunan ve "Na/ I symporter" olarak

adlandırılan intrinsik transmembran proteini aracılığıyla gerçekleşir. İkinci aşama, hücre içine alınan I^o'un oksidasyonu ve organifikasyonudur. Hücre içine alınan I^o organifikasyon reaksiyonunda oksidize edileceği yer olan folliküler hücrelerinin apikal membranına doğru ekzositotik veziküller aracılığıyla taşınır. Bu basamak pendrin adı verilen klor-iyot transport proteini aracılığıyla olur. Bu veziküllerde bulunan I^o, hızlı bir şekilde oksidize olur ve tiroglobulinin bazı tirozin rezidülerine kovalent olarak bağlanır (organifikasyon). I^o'un oksidasyonu, ekzositotik vezikülün duvarında bulunan ve oksidasyon için hidrojen peroksit kullanan tiroid peroksidaz (TPO) enzimi aracılığıyla meydana gelir. Bu organifikasyon hücre-kolloid aralığında gerçekleşir ve tiroid hormon öncülleri olan monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşur. (Spitzweg, 2000; Bouknigt, 2003; İşgör, 2000; Kaynaroğlu, 1996; Bernard, 2006; Gökhan 1989; Taurog ve ark. 2000; Scott ve ark. 1999). Üçüncü aşama da, TPO enzimi tarafından tiroglobulin molekülüne iyodotirozinlerin eter bağları ile bağlanması (coupling) 'dır. İki DIT'in birleşmesi ile T₄, bir DIT ve bir MIT'in birleşmesi ile T₃ meydana gelir (Laurberg, 1984). TSH, TPO'nun aracılık ettiği bu reaksiyonların düzenlenmesini sağlar. Coupling sonrası, follikül lümenindeki kolloid içerisinde depo edilen tiroglobulin, hücrenin apikal yüzeyinden hücre içine alınır. Hücre içinde lizozomlarla birleşerek "fagolizozom"ları oluşturur. Lizozomlar içindeki tiroglobulinin proteazlar aracılığıyla enzimatik yıkımı ile tiroid hormonları serbestleşir (Arvan ve ark. 2005).

Son aşama da ise serbestleşen T₃ ve T₄'ün dolaşıma verilmesidir. Serbestleşen T₃ ve T₄ difüzyonla tiroid hücrelerinin bazolateral kısmını çevreleyen kapillerlere geçer ve böylece dolaşıma katılmış olurlar. Tiroglobulinden ayrılan iyodotirozinlerin I^o'u, iyodotirozin deiyodinaz enzimi ile ayrılır ve yeni hormon sentezi için kullanılır. Tiroidden salgılanan başlıca hormon T₄'dür. T₃'ün yaklaşık %80'i T₄'ün tiroid dışı dokularda 5' deiyodinasyonu ile yapılır (İşgör, 2000; Fountoulakis ve ark. 2006; Bianco ve ark. 2005(a); 2006(b)).

Tiroid hormonlarının sentez ve salınım aşamalarını inhibisyona uğratan önemli farmakolojik maddeler mevcuttur, bunlar;

1-ClO₄, SCN; I transportu aşamasını,

2-SCN; tyanomidler [propil tiurasil (PTU), Metimazol (MMI)]; İyodinyasyon aşamasını,

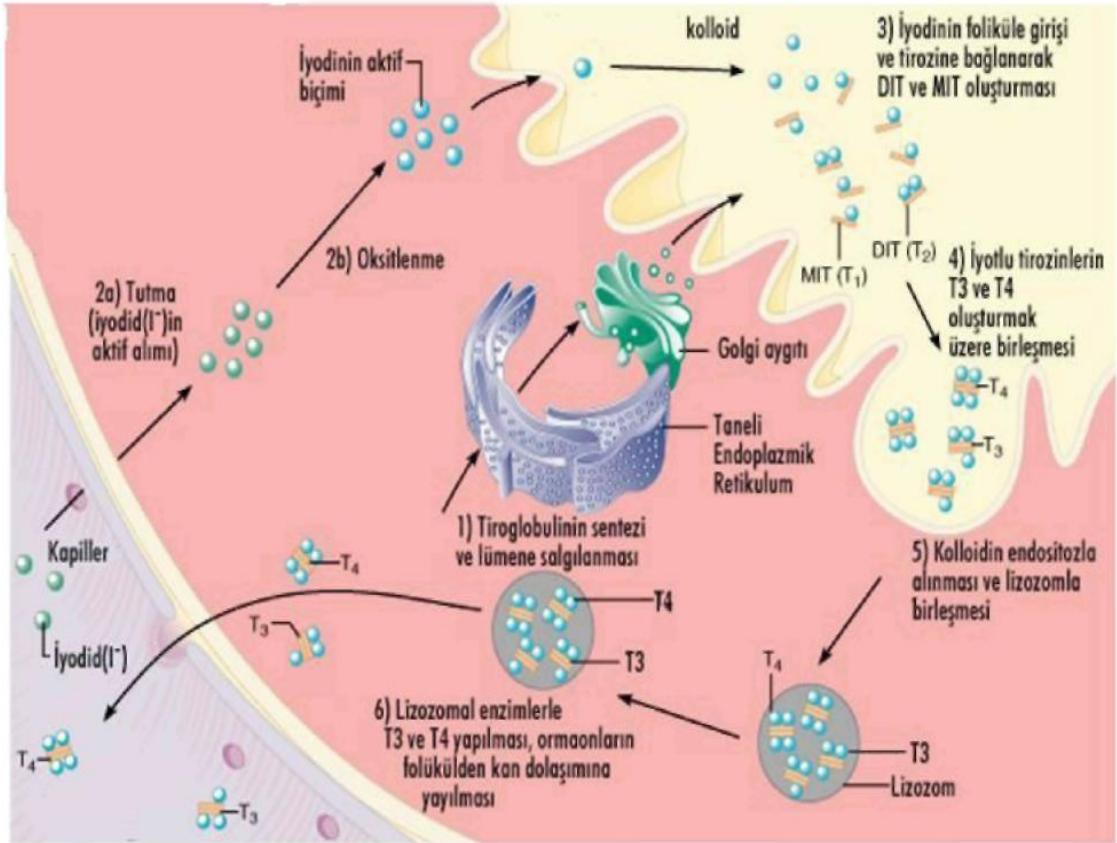
3-SCN; tyanomidler (PTU, MMI); Sentez aşamasını,

4-Kolşisin, Lityum, İyodür; Kolloid rezorpsiyonu aşamasını,

5-İyodür; Proteolizis aşamasını,

6-Dinitrotirozin; Deiyodinyasyon DİT-MİT aşamasını,

7-PTU; T₄ Deiyodinyasyon aşamasını inhibisyona uğratan inhibitör maddelerdir.



Şekil 1.1.5.1. Tiroid hormon sentezi (Endocrinology, 4th ed, Prentice Hall: Upper Saddle River, NJ, 1996'dan uyarlanmıştır.)

Tiroglobulinden ayrılarak dolaşıma salgılanan T_3 ve T_4 'ün çok az bir kısmı serbest halde bulunur. T_4 'ün %99.95'i ve T_3 'ün ise %99.5'i bağlayıcı proteinlerine bağlı olarak taşınırlar. Tiroid hormonu bağlayıcı proteinler;

- Tiroksin bağlayan globulin (TBG)
- T_4 bağlayan prealbumin (TBPB veya TTR)
- Albümin
- Lipoproteinlerdir (Bartalena 1990).

T_4 'ün %75'i TBG'e, %10'u TTR'e, %12'si albümine ve %3'ü lipoproteinlere (Apolipoprotein A1 ve B100) bağlanır. T_3 'ün %80'i TBG'ne, %5'i TTR'e, %10'u albümine ve %5'i lipoproteinlere bağlıdır. T_3 , TBG'ne T_4 'den 10-20 kat daha zayıf bağlanır. T_3 'ün zayıf bağlanması etkisinin çabuk başlamasını ve çabuk ortadan kalkmasını açıklamaktadır (Robbins, 2000; Bartelena, 1990).

Tiroid hormonları hedef hücreye pasif diffüzyonla veya adenozin trifosfat bağımlı aktif transportla geçer. Daha sonra hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine ($TR\alpha$ ve $TR\beta$) bağlanarak etkilerini başlatırlar (Hennemann ve ark. 2001).

1.1.6. Tiroid Hormonlarının Metabolik Etkileri

Genel olarak tiroid hormonları vücudumuzda bazal metabolizma hızını, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını, ısı oluşumunu, glikoliz hızını, mitokondrilerde protein sentezini, mitokondri sayısı ve aktivitesini artırır (Guyton & Hall 2001; Dumont ve ark. 2005; Visser, 2003; Şimşek, 1992).

1.1.6.1. Moleküler Düzeyde Tiroid Hormonu Etkileri

Plazmada proteine bağlı olarak dolaşan T_3 ve T_4 serbest fraksiyonları, pasif difüzyon veya özel taşıyıcılar vasıtasıyla hücre membranını ve sitoplazmasını geçerler ve hücre nükleusuna ulaşırlar. Periferik hücre içerisine giren dolaşımdaki FT_3 hücre içerisindeki Tip 2, 5' deiyodinaz aracılığı ile T_4 'ün dönüşümü ile oluşan FT_3 spesifik reseptör olan kromatinlerdeki nükleer asidik proteinlere bağlanır. Bu bağlanma ile RNA transkripsiyonel aktivitesi artar ve protein sentezi uyarılır (Koloğlu, 1996; Dumont ve Ark. 2005; Adam, 2002.).

1.1.6.2. Bazal Metabolik Hız (BMR)

Bazal metabolik hız oksijen harcanmasını yansıtan önemli bir değişkendir. Vücutta elde edilen enerjinin %40'ı mitokondrilerde ATP şeklinde depo edilir. Harcanan her molekül oksijen için belli sayıda ATP yapılır. Üretilen ATP'lerin %25-40 'ını kullanan membran Na-K pompası da aktif hale gelir.

Tiroid hormon fazlalığında ATP şeklinde depo edilemeyen enerji ısı olarak açığa çıkar. Na-K pompasının aktivasyonu tiroid hormonlarının verilmesiyle arttırılabilir ve sonuçta oksijen ve ATP harcanmasında belirgin artış olur.

Hipertiroidizmde membran Na-K pompasının aşırı çalışması bazal metabolik hızda artma, yağ dokusu ve kas kitesinde azalma ile kendini gösterir. Hipotiroidizmde ise tam tersi olaylar cereyan etmektedir (Noyan, 2005; Guyton & Hall, 2001; Loab, 1996; Rehnmark ve ark. 1992; İsmail-Beigi ve ark. 1986).

1.1.6.3. Karbohidrat Metabolizmasına Etkisi

T₃, karaciğerde fosforilaz kinaz ve lizozomal α oksidaz aktivitesini arttırarak, karaciğer glikojen depolarının mobilizasyonuna neden olur. Diğer yandan tirotoksikoziste olduğu gibi, tiroid hormon fazlalığında glikozun absorpsiyonu, kullanımı ve üretümü artar. Glukoz absorpsiyonun arttığını gösteren en önemli kanıt hipertiroitli bireylerde oral glukoz tolerans testinin anormal çıkmasıdır Bilindiği gibi hipertiroidizm, latent diyabeti ortaya çıkardığı gibi, hipertiroidizm olan diyabetlilerde insülin gereksinimide artabilmektedir. İnsanlarda da T₃ verilmesi ile kas hücrelerinin glukoz tutulumunda artma olur. Bu artış serum insülin konsantrasyonuna bağımlı değildir. (Noyan, 2005; Guyton & Hall, 2001; Sandler ve ark. 1983; İşgör,2000)

1.1.6.4. Yağ Metabolizmasına Etkisi

Tiroid hormonları yağ dokusunda katekolaminleri uyararak lipolizi arttırır, serumda serbest yağ asitlerinin artmasına neden olur. Hipertiroidizmde, lipid depoları azalır, kolesterol yapımında artış olmasına karşılık kullanım ve safrayla atılım arttığından serum kolesterol seviyesi düşüktür, hipotiroidide ise serum kolesterol düzeyi yüksektir (Noyan, 2005; Guyton & Hall; Adam, 2002; Dumont, 2005).

1.1.6.5. Protein Metabolizmasına Etkisi

Tiroid hormonları proteinlerin yapımı, aktivasyonu ve yıkımında da etkin rol oynarlar, tiroid hormonları yaklaşık 5 saat içinde protein sentezini arttırır. Bu etki messenger RNA (mRNA)'daki artışa bağlıdır. Hipertiroidizmde yıkım, yapımdan fazla olduğundan negatif azot dengesi ve kas kitlesinde kayıp oluşur (Noyan, 2005; Guyton & Hall; Adam, 2002; Dumont, 2005).

1.1.6.6. Kalsiyum ve Fosfor Metabolizmasına Etkisi

Tiroit hormonları, kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu azaltırken, idrar ve feçesle atılımını hızlandırır. Tiroid hormonları kemik rezorpsiyonu ve yapımı üzerinde de etkiye sahiptir. Kemikte bir yandan osteoblastik aktiviteyi arttırırken, diğer yandan kemik rezorpsiyonunda artışa neden olur. Ancak; osteoblastik aktivite, rezorpsiyon hızını geçemez. Bu nedenle; uzun süre tiroit hormon fazlalığı ile seyreden durumlarda; kemikte demineralizasyon gelişir (Noyan, 2005; Gökhan, 1989).

1.1.6.7. Su ve Elektrolit Metabolizmasına Etkisi

Tiroid hormonları böbreklerden potasyum, kalsiyum ve fosfor atılmasını artırır, böbrek işlevini kolaylaştırır ve idrarla fazla su çıkarılmasına neden olur. Tiroid hormonun yetersizliğinde böbrekler, akciğerler ve deri yoluyla su kaybı azalır. Hipotiroidizmde, özellikle hücreler arasında muköz bir sıvı birikir ve miksödem oluşur. Hipertiroidizmde, plazma hacmi artmakta ve plazma proteinleri azalmaktadır. İdrarla klorür çıkarılması azalır (Yılmaz, 1999).

1.1.6.8. Hormon Metabolizmasına Etkisi

Tiroid hormonları diğer hormonlar üzerinde belirgin etkilere sahiptir. Özellikle tiroit hormonları verilmesi ile diğer hormonların yapımı ve yıkımında artma olur. Ancak birçok hormonun plazma konsantrasyonları normal sınırlarda kalır.

Edinsel tirotoksikozlu bireylerde insülinin yarı ömrü azalmıştır. Buna karşın salınma hızındaki artış plazma insülin konsantrasyonunun normal düzeyde kalmasına neden olur (Sandler ve ark. 1983).

Tirotoksikozlu çocuklarda büyüme hızı artmış, hipotiroidili çocuklarda azalmıştır. Tirotoksikozlu insanlarda büyüme hormonu (GH) yapımı ve salınması normal insanlardan fazladır. Ancak serum GH konsantrasyonu büyük olasılıkla artmış metabolik hız nedeniyle düşüktür. Hipotiroidili çocuklarda T₄ verildiğinde noktürinal GH salınması ve serum GH konsantrasyonu artar (İşgör, 2000). Tiroid hormonlarının GH salınımını hangi mekanizmayla uyardığı tam olarak bilinmemektedir.

Tiroid hormonlarının fazlalığı adrenokortikal hormonların metabolizmasını hızlandırır. Hipertiroidizmde kortizol salınması ve kortizolün metabolik ürünü olan 17-hidroksikortikoid yapımı artmış, hipotiroidizmde azalmıştır. Hem hipotiroidizm hem de hipertiroidizmde aldosteronun salınma ve ortadan kaldırılmasında değişimler olmasına karşın, serum düzeyi çoğunlukla normaldir. Hipertiroidizmde plazma renin aktivitesi ve serum angiotensin “converting” enzim (ACE) konsantrasyonları artmıştır (İşgör, 2000).

Tiroid hormonları ile katekolaminler arasındada yakın ilişkiler bulunmuştur. Organların sempatik aktivitesini ölçmede kullanılan norepinefrinin turnover hızı tiroid hormonu verilen deneklerde azalmış, hormon eksikliği oluşturulan deneklerde ise artmış olarak bulunur (İşgör, 2000). Diğer yandan adrenal medüller aktivite tiroid hormonlarının düzeyinden etkilenmez. Yani epinefrinin plazma konsantrasyonu ve idrarla atılımı tiroit hormonu düzeyi ile paralellik göstermez (İşgör, 2000). Öyleyse tirotoksikozda görülen semptomimetik etkiye bağlı bulgular, artmış sempatik aktiviteden ziyade, tiroid hormonları ile katekolaminlerin uyum içinde oluşlarına, yani sinerjistik etki göstermelerine bağlanabilir. Örneğin termogenezin arttığı tirotoksikozda, katekolaminlerin kalorijenik etkisine duyulan gereksinim azalır. Diğer bir deyişle tiroid hormonları dokuların katekolaminlere olan yanıtını uyardığından daha fazla katekolaminin o dokuya girmesine gerek kalmaz.

Tiroid hormonları katekolaminlerin hücresele düzeydeki etkilerini iki ayrı mekanizma ile arttırırlar. Bunlardan birincisi T_3 ' ün β adrenerjik uyarı sonucu ortaya çıkan c-AMP'nin birikimine neden olması, ikincisi ise T_3 ' ün c-AMP'nin etkisini arttırmasıdır. Tiroid hormonları ile katekolaminler arasındaki bir diğere önemli ilişki katekolaminlerin bazı dokularda $T_4 \rightarrow T_3$ dönüşümü için gerekli olan 5'-deiyodinaz aktivitesini arttırmasıdır. Tiroid hormonu ile katekolaminler arasındaki bu etkileşimler özellikle hipertiroidili hastalardaki semptomların şiddetini belirler.

1.1.6.9. Kaslara Etkisi

Tiroid hormonlarının salınımındaki hafif artış enzimleri arttırarak genellikle hem kalp hem de iskelet kaslarının kasılmasını güçlendirir. Fakat bu hormonlar aşırı salındığında ise kasta protein yıkımı artar ve bu nedenle kaslar zayıflar. Bu yüzden iskelet ve kalp kasının kasılma gücü azalır. Tiroid hormonlarının yetersizliği kasların aşırı tembelliğine neden olduğundan kasılımdan sonra gevşeme yavaş olmaktadır (Yılmaz, 1999).

1.1.6.10. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları kalbin gerim gücünü arttırır. Fakat aşırı ve uzun süreli tiroid hormon salınımında aşırı protein yıkımına bağılı olarak kalbin atım gücü de azalır ve dolayısıyla kalp kası zarar görür. Tiroid hormonların yetersizliğinde, oksijen tüketimi, kalbin dakika hacmi, nabız sayısı azalır, kan oluşumu azalır ve hipokrom anemi oluşur, kan basıncı düşer (Yen, 2001). Tiroid hormonları, sistemik vasküler direnci düşürür ve kan hacmini arttırır. Dolaşımda ve kalpte tiroid hormonların bu etkileri kardiyak girişin artmasına neden olmaktadır.

Hipertiroidizimli hastalarda, kalp debisi artarken hipotiroidizimli hastalarda kalp debisi azalmaktadır. Hipotiroidizimli hastalarda atım volümü, vasküler hacim azalır ve sistemik vasküler direnç artmaktadır. Tiroid hormonları kalbin metabolik aktivitesini etkiler ve protein sentezini artırır. Hipertiroidizimli kalpte gevşeme daha hızlıyken, hipotiroidizimli kalpte ise diyastolik gevşeme daha uzun sürelidir. Serbest Ca^{+2} konsantrasyonu sistol sırasında düşer ve miyofibrillerin ince filamentine, troponin C tarafından daha az Ca^{+2} bağlanır. Bu da diyastolik gevşemeyi sağlayan önemli olaylardan biridir (Klein ve ark 1998; Kahaly ve ark. 2005).

1.1.6.11. Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

Tiroid hormonları, merkezi sinir sistemi ve sempatik sinir sisteminin gelişimini, etkinliğini artırır. Genellikle beyindeki işlemleri hızlandırır ve buradaki merkezler aracılığıyla yapılan çeşitli reflekslerin reaksiyon süresini kısıtlar. (Clark, 1997; Farwell ve ark. 2006).

1.1.6.12. Sindirim Sistemine Etkisi

Tiroid hormonlarının etkisiyle besinler bağırsaklardan daha çok emilir, sindirim salgıları ve barsak hareketleri artar. Bu nedenle tiroid hormonları aşırı salındığında bağırsaklarda peristaltik hareketler arttığından genellikle aşırı defakasyon, bazen ishal görülür. Bunlardan başka bazal metabolizma artışına bağlı olarak bağırsaklarda salgı ve hareket artması iştahı aşırı ölçüde artırır. Böylece besin alımı artar. Kişi çok yemek yer, çabuk sindirir ve bunları hemen metabolizma olaylarında kullanır. Tiroid hormonların yetersizliğinde ise bağırsak salgısı ve hareketleri azaldığından kabızlık oluşur (Yılmaz, 1999).

1.1.6.13. Solunum Sistemine Etkileri

Tiroid hormonları etkisiyle bazal metabolizma hızının yükselmesi, dokularda oksijen tüketiminin ve karbondioksit oluşumunun artmasına neden olur. Kandaki oksijen düzeyinin azalımı, karbondioksit düzeyinin yükselmesi solunum merkezini uyararak solunum sayısını ve derinliğini artırır. Solunum sayısının artması, vücudun ısı gereksinimi ile de ilgilidir (Yılmaz, 1999).

1.1.6.14. Büyüme ve Gelişme Üzerine Etkisi

Gelişim döneminde bir organizmada hipofiz daha çok büyüme, tiroid ise gelişme olgunlaşma için gereklidir. Tiroid hormonlarının büyüme etkisi gelişim çağında görülür ve bu etkileri protein oluşumunun artmasına bağlıdır. Bu dönemde büyüme, asıl GH etkisiyle gerçekleşmesine karşın tiroid hormonlarının yetersizliği halinde GH etkinliği azalır. GH etkisini gösterebilmesi için tiroid hormonları gereklidir. Söz konusu hormonların hedef hücrelerde büyüme hormonu reseptörünün oluşumunu artırdığı ve böylece GH'un dokular üzerindeki etkisini güçlendirdiği bilinmektedir. Bu nedenle çocuklarda ve gençlerde GH büyüme hızlandırır. Hipotiroidizmde büyüme geriler. Hipertiroidizmde ise iskelet aşırı büyür, boy uzar. Doğuştan tiroid yetersizliği olan çocuklarda hipofiz gelişemez ve büyüme hormonu yetersizdir. Epifizlerdeki enzim sisteminin etkinleştirilememesi nedeniyle epifiz kıkırdaklarının gelişmesi geri kalır. Bu durumdaki çocuklar çok yavaş büyür, zekâları gelişemez ve cüce kalır (kretinizm). Yetişkin kişilerde tiroid hormonu yetersizliğinde protein oluşumu yavaşlar ve hücreler arasında proteinden zengin bir sıvı birikir. Bu sıvı hiyaluronik asit içerir ve mükoprotein yapısında bir sıvıdır. Su tutucu özellikte olan bu sıvı hücreye su ve elektrolitlerin girmesine engel olur. Bundan dolayı hücreler arasında aşırı sıvı birikir ve şişkin bir görünüm alır. Yetişkin kişilerde bu duruma miksödem denir (Guyton & Hall 2001; Yılmaz 1999).

1.1.6.15. Üreme Sistemi Üzerine Etkisi

Tiroid hormonlarının üreme üzerine de önemli etkileri vardır. Eşeyssel işlevlerin normal olabilmesi için tiroid hormonlarının normal düzeyde salınması gerekmektedir. Az yada fazla salınımının eşey bezleri (testisler ve ovaryumlar) üzerine değişik etkileri görülür. Genellikle ergenlik, menstrüasyon, gebelik ve menopoz sırasında tiroid büyür ve işlevi artar. Tiroid hormonların yetersizliği FSH ve LH salınımının azalmasına neden olmaktadır. Tiroid yetmezliğinde ovulasyon oluşumu azalır ve yumurtalıklar, kısırılık nedeni olan kist oluşumlarına karşı duyarlı bir duruma gelebilir. Tiroid hormonlarının aşırı salınımı ise genç erkeklerde üreme işlevini olumsuz yönde etkileyebilir (Prummel ve ark. 2000). Östrojenler ve androjenlerde doğrudan yada dolaylı olarak tiroidden hormon salınımını etkiler. Yüksek oranda östrojen verilmesi hipofiz yoluyla tiroid işlevini azaltır. Bu nedenle eşey hormonlarının yüksek oranda sürekli verilmesi gelişim çağında büyümeyi olumsuz etkiler (Veerle ve ark. 2000).

1.1.7. Tiroid Hastalıklarına Genel Bakış

1.1.7.1. Hipotroidizm

Hipotroidizm tiroidin en sık rastlanan hastalıklarından birisidir. Tiroid bezinin, gerekli olduğu kadar hormon üretememesi durumuna 'hipotroidizm' denir. Ortaya çıktığı yaşa ve tiroid hormonlarının eksiklik derecesine bağlı olarak klinik özellikler değişir. Bu hastalarda kilo alımı, uyku eğilimi, egzersiz kapasitesinde azalma ve soğuğa karşı intolerans görülür. Daha ağır hastalarda, seste kalınlaşma, saç dökülmesi, tırnaklarda kırılma, kolesterol seviyelerinde artış, miksödem, kretinizm ciltte kuruluk ve guatr görülür.

Hipotroidizm nedenleri arasında halen en sık görüleni iyot eksikliğidir. İyotun yeterli olduğu bölgelerde, otoimmün hastalıklar (Hashimoto tiroiditi) ve iatrojenik nedenler en sık nedenlerdir. Kardiyovasküler, gastrointestinal ve

metabolik hastalıklar (sinus bradikardisi, gastrointestinal sekresyon ve motilitesinin değişimi gibi) hipotiroidizmin ana bilinen klinik semptomlarıdır. Ayrıca iskelet gelişiminin gecikmesine ve mental bozukluklara neden olmaktadır (Özata, 2003; İşgör, 2000).

Hipotiroidizm nedenleri başlıca üç grupta ele alınabilir; Primer tiroid patolojisine bağlı olarak Primer Hipotiroidi (tiroid bezi kökenli olarak doku kaybı veya kalıcı atrofi) veya Sekonder Hipotiroidi (hipofiz kaynaklı TSH yetersiz) veya Tersiyer Hipotiroidi (hipotalamus kaynaklı, TRH yetersiz) gibi sınıflandırılabilir. Olguların %95'inden Primer hipotiroidizm sorumludur, sekonder hipotiroidizm ise olgularda %5'ten daha az sıklıkla rastlanır (İşgör, 2000). Hipotiroidiye neden olan faktörler arasında sık rastlanılanlar; hashimoto tiroiditi, geçirilmiş tiroidektomi veya tirotoksikozis için radyoaktif iyot tedavisidir.

Primer hipotiroidizm tiroid dokusunu hasara uğramasına sebep olan bir tedavi yöntemi veya hastalık ile tiroit hormon yapımının bozulması sonucu gelişir. Tüm dünyada iyot eksikliği en sık rastlanan hipotiroidizm nedenidir. Santral hipotiroidizm ise hipofiz ya da hipotalamustaki bir patolojiye bağlı olarak ortaya çıkan ender bir tablodur (Staub ve ark. 1992).

Hipotiroidizmin bulgu ve belirtileri, tiroid hormon eksikliğinin gelişme hızına, şiddetine ve ortaya çıktığı yaşa göre değişir. Genellikle tiroid hormon eksikliği yavaş geliştiğinden hipotiroidi sinsi ve yavaş bir başlangıç gösterir. İlk değişiklikler pek belirgin değildir. Yorgunluk, soğuk intoleransı, kabızlık gibi non spesifiktir ve iyi tolere edilir. Buna mukabil bu semptomların farkına varılmadığı zamanda, hipotiroidi ilerler ve değişik organ ve sistemlerde eksiklik veya etkisizlik derecesine göre değişik bulgu ve belirtilerle seyreder (Özata, 2003; İşgör, 2000).

1.1.7.2. Hipotroidizm Nedenleri

Hipotroidizm nedenlerini;

- 1- Primer atrofik,
- 2- Primer idiyopatik,
- 3- Postlablatif,
- 4- Sporadik kretinizm,
- 5- Guatrlı,
- 6- Santral,
- 7- Subklinik hipotroidizm olarak sıralayabiliriz.

Primer Atrofik Hipotiroidizm; Tiroid dokusundaki doku kaybına veya atrofisi sonucuna bağlı olarak, sağlam kalan tiroid dokusunun, TSH tarafından uyarılmasına karşın yeterli miktarda hormon yapımı sağlayamadığı durumlardır.

Primer İdiyopatik Hipotiroidizm; 40 ile 60 lı yaşlarında ortaya çıkan, kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülen bir hastalıktır. Hastaların %80'inde anti-tiroit peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (anti-Tg) antikoları pozitifdir. Genellikle tiroid parankimin de otoimmün hasar oluşmasının yanında, bazı olgularda TSH reseptörlerine karşı gelişen bloke edici antikoların etiyolojisinden sorumlu olduğu gösterilmiştir Klinik bulgular klasik hipotiroidizm kliniğinden farklı değildir. Tiroid normal ya da çok hafif büyümüş olarak palpe edilir. Laboratuar tetkiklerinde serbest T₄ düşük, TSH yüksek bulunur Ayrıca primer hipotiroidizm, poliglandüler otoimmün sendromun bir parçası olarak adrenal atrofi, hipogonadizm ve pernisiyöz anemi ile birlikte de bulunabilir (Özata, 2003; İşgör, 2000).

Postablatif Hipotiroidizm; Tiroid kanseri sebebiyle yapılan total tiroidektomi, Graves hastalığı ya da multinodüler guatr nedeniyle yapılan subtotal tiroidektomi postablatif hipotiroidizm nedenidir. Erişkinlerde gençlere göre sık karşılaşılan bir hipotiroidizmdir. Graves hastalığı bağlı uygulanan cerrahi operasyon sonrası hipotiroidizm gelişme riskini artıran diğer faktörler, tiroid dokusunun lenfositik infiltrasyonu ve iyot kullanımındır.

Sporadik Atireoik Hipotiroidizm (Sporadik Kretinizm); Yaklaşık her 4000 yeni doğandan birinde, tiroitte gelişim anomalileri saptanır ve bu defektler sıklıkla hipotiroidizmle sonuçlanır. Bu gelişim anomalileri tiroit dokusunun tam yokluğundan embriyolojik gelişim sırasında tiroidin aşağı inmemesine kadar farklı şekillerde ortaya çıkabilir. (İşgör, 2000)

Guatrlı Hipotiroidizm; Tiroidin normalden büyük oluşuna “guatr”, tiroit fonksiyonlarının normal olduğu, iltihabi reaksiyon ya da maling dejenerasyon göstermeyen tiroid büyümelerine de “ötiroit guatr” adı verilir.

Guatrlı hastalarda hipotiroidizm çoğunlukla faktörler, yani hormon yapımındaki kalıtsal defektler nedeniyle gelişir. Yetersiz hormon yapımı TSH'nın fazla salınmasına yol açarak guatr gelişimine neden olur. TSH'nın fazla salınmasına karşı oluşan yanıt yetersiz ise guatrlı hipotiroidizm gelişir (Özata, 2003; İşgör, 2000).

Santral Hipotiroidizm; Tiroid normal olduğu halde, TSH yetersizliğine bağlı olarak tiroid hormonlarının yapımının azalmasına santral hipotiroidizm denir. 30 ile 60 yaşları arasında, hipofiz ve hipotalamus lezyonuna bağlı olarak görülme sıklığı artar. TSH yetersizliğinin nedeni hipofizer veya hipotalamik düzeyde olabileceği gibi, anatomik ya da fonksiyonel bir anomali her ikisinde de olabilir (İşgör, 2000).

Subklinik Hipotiroidizm; Subklinik hipotiroidizm genellikle asemptomatiktir ve rutin taramalarda TSH'nun ılımlı yüksekliği şeklinde saptanır. TSH laboratuvar referans değerlerinin üzerinde, fT_3 ve fT_4 normal değerdedir. Subklinik hipotiroidizmin nedeni genellikle hashimoto hastalığı veya cerrahi yöntem ya da radyoaktif iyot ile tedavi edilen Graves

hastalığında rastlanır. Genel popülasyondaki sıklığı %4-10 arasında değişmektedir. 60 yaş üstü kadınlarda bu oran % 20'ye ulaşmaktadır. Görülme sıklığı taranan popülasyonun demografik yapısına, özellikle cinsiyet ve yaşa bağlı olarak değişmektedir. Guatr ve tiroid otoantikörlerinin varlığında hipotiroidizme dönme riski artar. Depresyon bu gruptaki hatalarda iki kat fazla görülmekte, pernisiyöz anemi Tip I diyabet, siroz, vitiligo gibi hastalıklara bağlı olarak izlenen hastalarda görülme sıklığı daha yüksektir. Tanıda en pratik yöntem sensitif TSH tayinidir (İşgör 2000).

1.1.7.3. Hipotiroidizmde Laboratuvar Bulguları

Hipotiroidizm bütün tiplerinde tiroid hormonlarının salgısı ve serum düzeyleri etiyolojik neden ne olursa olsun azalmıştır. Primer hipotiroidi için en sensitif tarama metodu serum TSH değeridir ve TSH'nın feedback inhibisyonunun azalması sonucu bazal serum TSH konsantrasyonunda artış en erken laboratuvar bulgusudur. Eğer TSH değeri normal aralıkların üzerinde saptanırsa ikinci basamak serum fT_3 ve fT_4 değerinin ölçümüdür. Zamanla serum tiroid hormon düzeyleri de azalır. T_4 'deki azalma T_3 'e göre daha hızlıdır, çünkü artmış TSH uyarılması ile kalan sağlıklı tiroid dokusunda göreceli olarak T_3 yapımı artmaktadır. Ayrıca tiroid dokusunda ve periferde T_4 'ün T_3 'e dönüşümü artar. Bu nedenle hipotiroidili hastaların %20-30'unda T_3 normal bulunabilir.

Tiroid antikörleri, bilhassa tiroid peroksidaz antikoru (Anti TPO) otoimmün hipotiroidizmin tanısını kesinleştirir. Serum Anti TPO ve tiroglobulin antikoru (Anti Tg) konsantrasyonu yaş ile artmaktadır ve bayanlarda tiroid otoantikörlerinin pozitif olma ihtimali erkeklere göre daha yüksektir. Diğer laboratuvar testleri içinde en sık gözlenen durum serum lipid profilinde meydana gelen bozulmadır. Hiperkolesterolemi nedeniyle değerlendirilen hastaların % 4-14'ünde klinik veya subklinik düzeyde hipotiroidi

saptanmaktadır. Ayrıca normokrom normositer anemi, hiponatremi, hiperprolaktinemi, hipoglisemi, hiperhomosisteinemi görülebilmektedir.

Primer hipotiroidizmin santral hipotiroidizmden ayrımı, özellikle replasman tedavisi başlanan hastalarda tedavinin izlenmesi açısından önem taşımaktadır. Serum TSH değerleri primer hipotiroidizmde daima artmış olarak bulunurken, santral hipotiroidizmde normal, azalmış ya da hafif artmış olarak gözlenir. Kısaca özetlenecek olursa, hipotiroidizm tanımında ve iki ana etiyolojik neden arasındaki ayrımında en önemli testler TSH ve T₄ değerleridir. (Özata,2003; İşgör, 2000).

1.1.7.4. Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm

Tirotoksikoz serumda yükselmiş tiroid hormonu seviyelerinin doku düzeyinde biyokimyasal ve/veya klinik bulgulara neden olma durumudur. Sadece total ya da serbest tiroid hormon düzeylerinin yüksek olarak bulunması tirotoksikoz tanısı için yeterli değildir. Tiroid hormonunun artması tiroid hormonunun tiroid bezi tarafından fazla yapılmasına bağlıysa buna 'Hipertiroidizm' denir ve en sık nedeni Graves hastalığıdır. Tirotoksikoz depolanmış hormonların tiroid bezindeki hasar sonucu kana verilmesi nedeniyle ya da tiroid hormonunun aşırı salınımı sonucu da ortaya çıkabilir (Özata, 2003; İşgör, 2000).

Tirotoksikoz etiyolojisinde yer alan hastalık durumları ve etkenler aşağıda sıralanmıştır. Tirotoksikoz etiyoloji yönünden iki grupta toplanabilir (İşgör, 2000).

1. Hipertiroidizmle beraber

- Graves (Basedow) hastalığı
- Toksik multinodüler guatr (Plummer hastalığı)
- Jodbasedow sendromu

- Trofoblastik hastalıklar
- Hashitoksikozis
- Uygunsuz tirotropin (TSH) salgısı

2. Hipertiroidizm olmadan

- Tirotoksikozis faktisiya (Thyrotoxicosis factitia)
- Subakut tiroidit, sessiz tiroidit
- Ektopik tiroit dokusu: Struma ovarii, folliküler tiroit kanser metastazı

1.1.7.4.1. Graves Hastalığı

Graves hastalığı tiroid, göz, deri olmak üzere pek çok sistemi etkileyen nedeni tam olarak bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır. Graves hastalığı her yaşta görülebilmeye karşın sıklıkla genç kadın hastalarda ortaya çıkar. Hipertiroidizmin en sık görülen nedenidir ve toksik diffüz guatr adı ile eş anlamlı olarak da kullanılmaktadır. Genellikle tiroid bezi diffüz olarak büyümüştür (Özata, 2003; İşgör, 2000).

Nedeni bilinmeyen bir otoimmün hastalıktır. Genetik eğilimi vardır, olguların %15'nin Graves hastalığı olan bir akrabası vardır. Ayrıca olguların akrabalarının %50'sinde dolaşımda tiroit otoantikorları saptanmıştır (Sencer, 2001).

1.1.7.4.2. Subklinik Hipertiroidi

TSH'nin laboratuvar referans değerlerinin altında, fakat fT3 ve fT4 normal olması halinde subklinik hipertiroidi tanısı konulur. Asemptomatik kişilerde serum TSH düzeyinde supresyon ve tiroid hormon düzeylerinin (total ve serbest T₃ ve T₄) normal olması ile karakterize bir klinik tablodur. Bilinen tiroid hastalığı olmayan kişilerde yapılan çalışmalarda prevalans % 2-

16 arasında bulunmuştur. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık rastlanır. Önceden mevcut nodüler tiroid hastalığının varlığı ve ileri yaş hastalığının görülme sıklığını artırmaktadır. Multinodüler guatrı olan hastalarda subklinik hipertiroidinin belirgin hipertiroidiye ilerleme riski yıllık olarak %5 civarındadır. Etiyoloji, endojen ve ekzojen nedenler olarak iki başlıkta incelenebilir. Aşık hipertiroidinin; kemik yapım ve yıkımını (turnover) artırdığı, osteoporoz ve kemik kırıkları için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle subklinik hipertiroidizmde kemik bütünlüğünde bozulma ve mineral yoğunluğunda azalma beklenmektedir. Subklinik hipertiroidizmli hastalarda ayrıca anksiyete, irritabilite, dikkat azalması gözlenebilmektedir (Özata, 2003; İşgör, 2000; Ross, 1991).

Endojen nedenler arasında yeterince tedavi edilmemiş hipertiroidi, erken dönem Graves hastalığı, toksik soliter adenom ve tiroditler sayılabilir. Dışarıdan verilen tiroid hormon tedavisi, kortikosteroid ya da dopamin kullanımı ve aşırı iyot alımı gibi nedenler de subklinik hipertiroidinin ekzojen nedenlerini oluşturur. Hastalığın tanısında serum TSH, total veya serbest T₃ ve T₄ düzeylerinin ölçümü önemlidir (Özata, 2003; İşgör, 2000).

1.1.7.4.3. Tirotoksikozda Tanı ve Laboratuvar

Tirotoksikoz tanısında en sık kullanılan laboratuvar incelemeleri TSH, T₃ ve T₄ düzeyi ölçümleridir. Tirotoksikozlu bir hastanın hipertiroidizmi bulunup bulunmadığını gösteren spesifik test ise tiroide radyoiyot tutulumudur (Özata, 2003; İşgör, 2000).

Tiroid stimulan hormon saptanamayacak kadar düşük veya baskılıdır. Tiroglobulin düzeyi yüksektir, serum total T₃-T₄, serbest T₃ (fT₃), serbest T₄ (fT₄) düzeyleri ve serbest tiroksin indeksi (FTI) yüksektir. Aşırı T₄ alınmasına bağlı gelişen hipertiroidi de tiroglobulin düzeyleri düşük bulunur.

Otoimmunitenin varlığını tespit etmek için, anti-TPO (mikrozomal antikor) ve anti-TG (tiroglobulin) antikorları istenebilir. Serbest tiroid hormon düzeyleri, serum hormon bağlayıcı protein düzeylerindeki değişimlerden etkilenmediği için, bu protein düzeylerinde değişikliğin olduğu durumlarda tanı koyulmasını kolaylaştırır (Özata, 2003; Koloğlu, 1996; İşgör, 2000; Sencer, 2001).

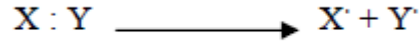
Serum TSH düzeyi genellikle düşüktür. Hastalarda T_3 toksikozu bulunanların yalnızca serum T_3 düzeyi yüksektir, T_4 düzeyleri normaldir. Bu durum özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde görülür. Yaşlı hastalarda görülme sıklığı daha yüksektir. T_4 toksikozu bulunan hastaların yalnızca serum T_4 düzeyleri yüksektir, T_3 düzeyleri normal değerlerdedir.. Bu duruma ağır tiroid dışı hastalığı bulunanlarda ve malnütrisyonlu hastalarda rastlanır. Karaciğer enzimlerinde aspartat aminotransferaz (AST), alanin amino transferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP), gamma glutamil transferaz (GGT) artışı söz konusudur. Kolesterol ve trigliserid gibi lipid düzeylerinde azalma saplanır (Koloğlu, 1996; İşgör, 2000; Sencer, 2001).

1.2.1. Serbest Radikaller Ve Oksidatif Stres

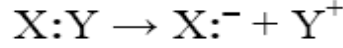
Serbest radikaller, atomik veya moleküler yörüngesinde bir veya daha fazla sayıda eşleşmemiş elektron bulunduran molekül veya iyonlardır. Radikal türleri pozitif, negatif yüklü olabilecekleri gibi, yüksüz de olabilir. Biyolojik sistemlerde en fazla elektron transferi ile oluşurlar. Bu tür maddeler ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler (Kılınç ve ark. 2003; Akkuş, 1995) (Şekil 1.2.1.1).

Bir serbest radikal üç yolla ortaya çıkabilir:

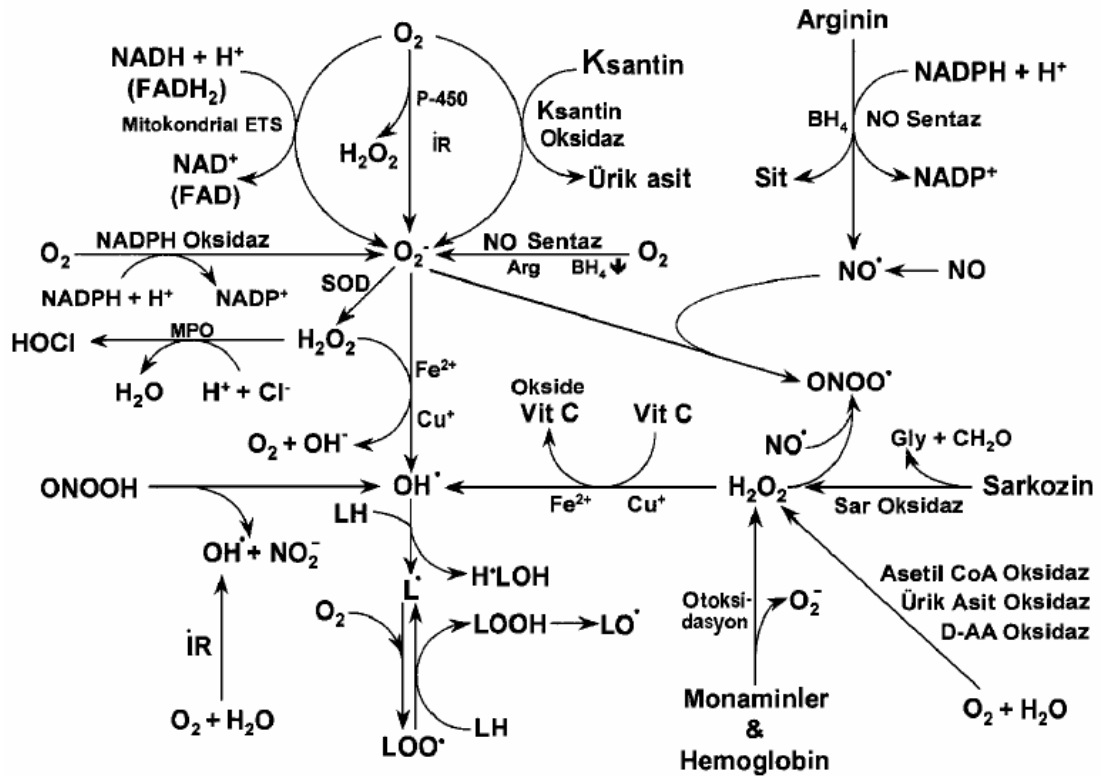
1. Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi.



2. Molekülün bir elektron kaybı veya heterolitik bölünmesidir. İki farklı yüklü iyon oluşur. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır.



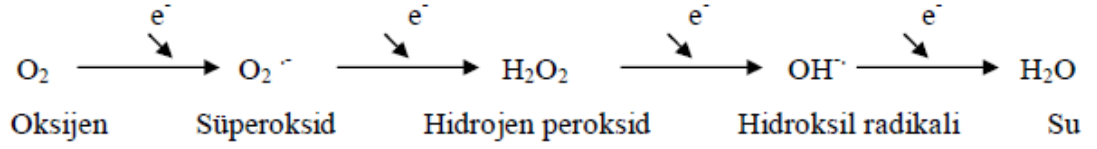
3. Bir moleküle bir elektronun eklenmesi veya çıkarılmasıyla oluşur.



Şekil 1.2.1.1. Reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türlerinin oluşumu.

(İR: İyonize radyasyon, Sit :Sitrüllin, D-AA :D-Amino asit, BH₄ : Tetrahydrobiopterin, Gly: Glisin, L; Lipid radikali, SOD; Süperoksit dismutaz, MPO;: Myeloperoksidaz), (Fang ve ark. 2002; Freeman ve Crapo, 1982)

Biyolojik sistemler için serbest radikallerin başlıca kaynağı moleküler oksijendir (O_2). O_2 'in içerdiği eşleşmemiş dört e^- 'u basamaklar halinde redükte olarak su şekline dönüştür (Şekil 1.2.1.2)



Şekil 1.2.1.2. Reaktif oksijenden moleküler ara ürün (Çakar, 2005).

Oksijen molekülünün tek bir elektronun transferiyle redüklenmesi kararsız bir yapı olan süperoksit radikal anyonunu oluşturmaktadır. Eğer iki e^- transfer edilirse oluşan ürün hidrojen peroksittir (H_2O_2). H_2O_2 bir radikal türü değildir.

Ancak reaktif oksijen türleri kategorisine dâhil edilir. H_2O_2 'e bir elektron ilave edilirse hidroksil radikali (OH^-) ve hidroksil anyonu oluşur. Fe^{+3} iyonunun O_2^- radikali tarafından indirgenmesiyle oluşan Fe^{+2} , H_2O_2 ile reaksiyona girerek O-O bağı kırılır, su ve OH^- radikalini meydana getirir.

Eşleşmemiş elektronlar bitişiğindeki lipidler, proteinler ve karbonhidratlar gibi moleküllere karşı çok reaktiftir ve hücrelerde hasara neden olur. Hücrede mitokondrial respirasyon, hücrenin sinyal mekanizmasında ve bakterileri fagosite etmek gibi fonksiyonlarda reaktif oksijen türleri yaşam için gereklidir. Hücrelerin çoğu koruyucu mekanizma olarak da serbest radikalleri ortaya çıkarabilir fakat serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümleriyle sonuçlanmaktadır.

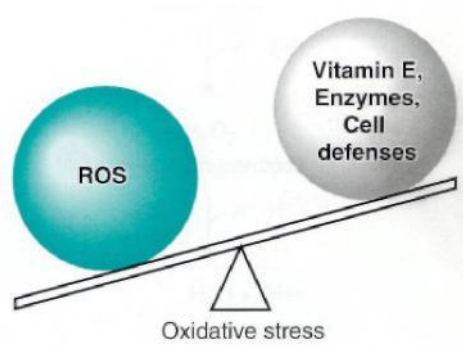
Serbest radikaller hücrenin lipid, DNA, karbohidrat, protein gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve de yapılarının bozulmalarına neden olurlar. Biyolojik sistemlerdeki reaktif oksijen türleri (ROS), süperoksit anyonu, hidroksil radikali, nitrik oksit, peroksil radikali ve radikal olmayan hidrojen peroksit gibi serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenlerini oluştururlar (Kılınç ve ark. 2003; Akkuş, 1995) (Tablo 1.2.1.1).

Tablo 1.2.1.1. Reaktif oksijen türleri (Onat ve ark. İnsan Biyokimyası 2002).

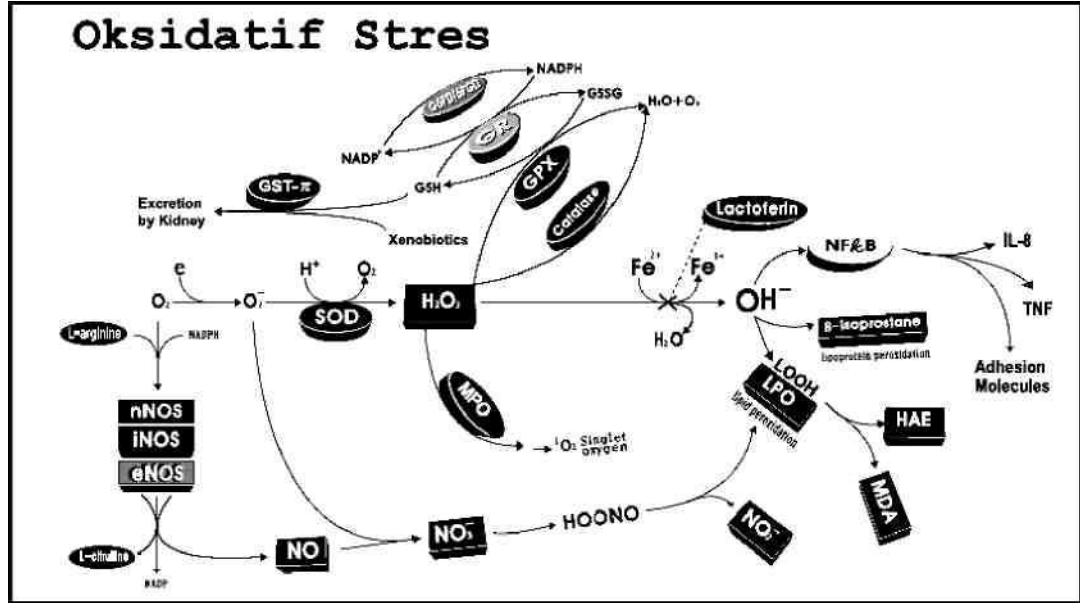
Radikaller		Radikal Olmayanlar	
Süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$)		Hidrojen peroksit (H_2O_2)	
Hidroksil radikali (HO^{\cdot})		Lipit hidroperoksit (LOOH)	
Peroksil radikali (ROO^{\cdot})		Hipohalöz asid (HOX)	
Alkoksil radikali (RO^{\cdot})		N-Halojenli aminler (R-NH-X)	
Semikinon radikali (HQ^{\cdot})		Singlet oksijen (1O_2)	
Organik radikaller (R^{\cdot})		Ozon (O_3)	
Organik peroksit radikali ($RCOO^{\cdot}$)		Azot dioksit (NO_2)	
Nitrik oksid radikali (NO^{\cdot})		Hipokloröz asid (HOCl)	
Hemoproteine bağlı radikaller		Peroksinitrit ($ONOO^{\cdot}$)	

1.2.2. Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türlerinin biyomoleküllerle tepkimeye girmesi sonucunda oluşan toksik etkiler nedeniyle gelişen patolojik duruma 'oksidatif stres' denir (Kılınç ve ark. 2003; İşlekel ve ark. 2000). Oksidatif stres canlılarda ROS ile antioksidan defans arasındaki dengenin ROS lehine bozulması sonucu oluşur (Şekil 1.2.2.1).

**Şekil 1.2.2.1.** Oksidatif stres oluşumu (De Wolf ve ark. 2002)

Oksidatif stres sadece oksijen radikallerinin üretimindeki artışla oluşmaz. Vücutta oksijen radikallerinin sentezinde artış olmasa dahi indüksiyonlar sonucu artan NO sentezi tek başına oksidatif strese neden olabilir. Nitrik oksit (NO) kaynaklı reaktif türler de oksijen radikalleri gibi lipid peroksidasyonunu başlatabilir. DNA'da zincir kırılmaları ve baz modifikasyonlarına neden olabileceği gibi metal iyonlarının oksidasyonunu değiştirebilir, proteinleri oksitleyebilir ve antioksidan tüketimine sebep olabilirler (Şekil 1.2.2.2.), (Kılınç ve ark. 2003; <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01.pdf>; www.woongbee.com).



Şekil 1.2.2.2. Oksidatif stres (www.woongbee.com)

Nitrik oksidin oksidasyonu sonucu oluşan ve oksidatif streste etkili olan başlıca reaktif türler, nitrojen dioksit (NO_2), peroksinitrit ($ONOO^-$), dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve nitroksil iyonudur (NO^-) (Kılınç ve ark. 2003; Kılınç ve ark. 2002).

1.2.3. Lipid Peroksidasyonu ve Malondialdehit

Serbest radikaller savunma mekanizmalarının kapasitesini aşacak düzeyde oluştuklarında organizmada çeşitli bozukluklara yol açarlar. Oksijen radikallerinin ilk hedefi poliansature yağ asitleri (PUFA)'dır. PUFA'nın oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinmektedir. Serbest radikal kaynakları plazma membranı ve hücre içi organellerde lipid peroksidasyonunu tetikler. Lipid peroksidasyon reaksiyonları ortamdaki Fe ve Cu gibi transizyonel metallerin varlığında katalizlenebilir. Bu zincirleme reaksiyon tüm yeni oluşan serbest radikaller tükeninceye kadar devam eder. (Slater 1984; Kurban ve Mehmetoğlu 2005; Dirican 1999; Diplock ve ark 1998; Söğüt 2002).

Lipid peroksidasyonu üç aşamada gerçekleşmektedir:

Birinci aşaması başlangıç basamağı (initiation) olup, hız kısıtlayıcı basamak olarak organizmada oluşan oksijen kaynaklı radikallerin membran yapısındaki PUFA'ya ait metilen (-CH₂-) grubundaki hidrojen atomunu koparması ile lipid peroksidasyonu başlar. Yağ asidi yapısında mevcut olan çift C-H bağı zayıflatılarak H atomunun ortamdaki uzaklaştırılması kolaylaştırılmaktadır (Bianchi ve ark. 1999).

Hidroksil ([•]OH), alkoksil (RO[•]), peroksil (ROO[•]) ve hidroperoksil (HO₂[•]) radikalleri ilk hidrojen atomunu kopartacak reaktivitedeki radikallerdir. Süperoksit anyonu ve hidrojen peroksid daha az reaktif olduklarından bu reaksiyonu başlatamamaktadır. Ortamdan bir H atomunun uzaklaşması sonucu PUFA'nın karbon zinciri doymamış lipid radikali (R) haline gelir (Kılınç ve Kılınç 2003; Karabulut Bay, 2001; Nitrik Diplock ve ark. 1998).



İkinci aşaması ilerleme basamağı olup, lipid radikali kararsız olduğundan bağlar ile dien konjugasyonun yeri değişir ve dien konjugatı oluşur. Oluşan dien konjugatının oksijenle reaksiyona girmesi lipid peroksil radikalini oluşturur (<http://www.odevsitesi.com/odevler/arsiv2/51936-oksidatif-stres.htm>; Kılınç ve Kılınç 2003; Karabulut Bay 2001; Nitrik Diplock ve ark 1998).



Oluşan lipid peroksil radikali diğer PUFA'inden hidrojen atomu kopararak lipid hidroperoksidi ve yeni lipid radikalini oluştururlar. Yani yeni zincir tepkimeleriyle bu dönüşüm defalarca tekrarlanarak lipid hidroperoksitlere dönüşür (TF 1984; Dirican 1999; Diplock ve ark 1998; Söğüt 2002).



Reaksiyonun uzaması membrandaki lipid/protein oranına bağlıdır. Oluşan hidroperoksitler fizyolojik koşullarda kararlıdır. Fakat perhidroksil radikali, süperoksit anyonu, geçiş metal iyonları veya metal kompleksleri ile karşılaştıklarında parçalanabilmektedirler (Kurban ve Mehmetoğlu 2005).

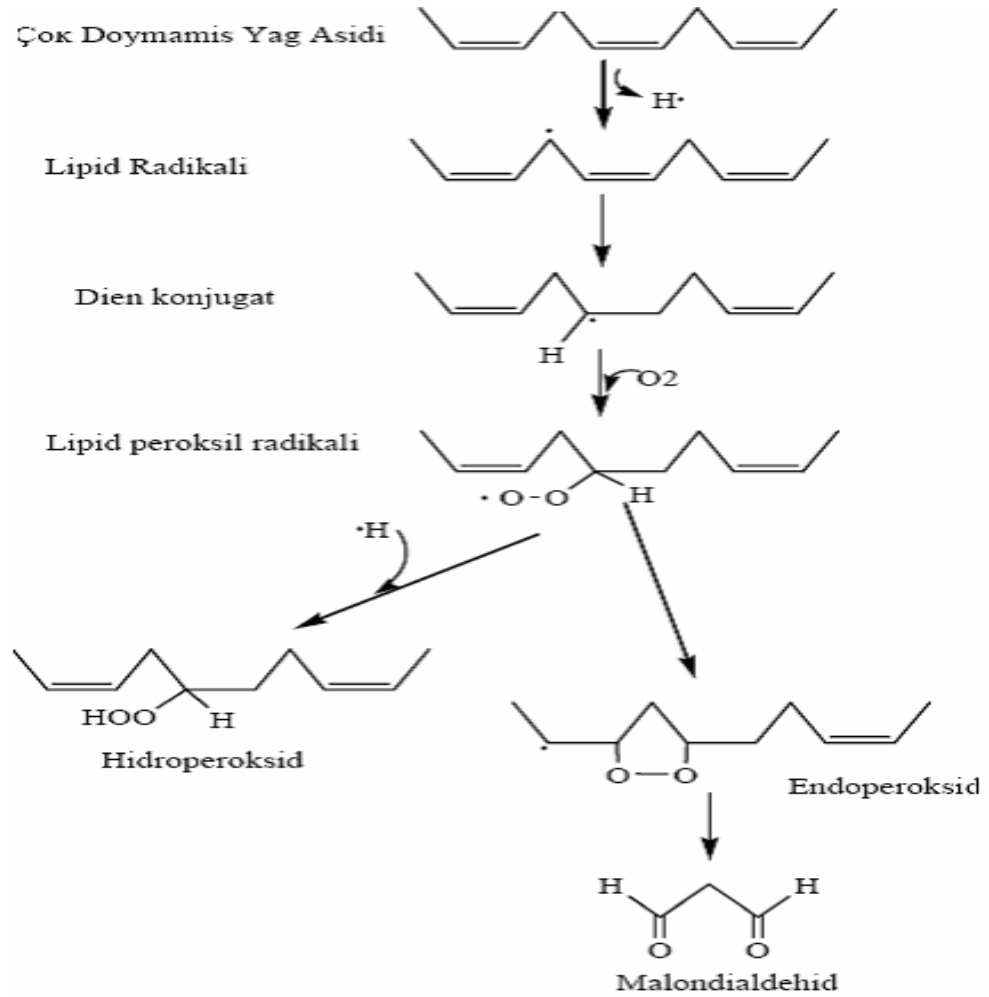


Redükte metal iyonları (Fe^{2+} ve Cu^+) lipid hidroperoksidi ile reaksiyon vererek lipid alkoksil radikalini (RO^\bullet), okside metal iyonları ise (Fe^{3+} ve Cu^{2+}) alkoksil ve peroksil (RO^\bullet) (ROO^\bullet , lipid aldehit, alkil radikaller vb.) radikallerini oluşturmaktadır (Slater 1984; Dirican 1999; Diplock ve ark 1998; Söğüt 2002).



Serbest radikallerin tiroid hastalıklarının patogenezinde ve hastalığın ilerleyen safhalarında gözlenen komplikasyonlardan sorumlu olduğu bildirilmiştir, bunlar içerisinde en sık görüleni tiroid stimüle edici antikorlarla tiroid uyarıcı hormon reseptörlerinin sürekli stimülasyonu sonucu aşırı tiroid hormonu sentezi ile karakterize olan Graves hastalığıdır (Bianchi ve ark. 1999; Komosinska-Vassev ve ark. 2000).

Lipid peroksidasyonunun üçüncü ve son aşaması ise sonlanma basamağıdır. Lipid peroksidasyon zincir reaksiyonları, iki lipid peroksid radikali birbiriyle etkileşinceye (annihilasyon) kadar devam etmektedir. Sonuç itibariyle endo peroksid (ROOR) oluşmaktadır (Şekil 1.2.3.1.) (Slater 1984; Dirican 1999; Diplock ve ark 1998; Söğüt 2002).



Şekil 1.2.3.1. Bir Poliinsatüre yağ asidinin (PUFA) peroksidasyonu (Esterbauer ve ark.1993)

Lipid peroksidasyonu, karbon bağlarının kopması ile aldehid yapısındaki yıkım ürünlerinin ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Oluşan 4-hidroksinonenal ve malondialdehit (MDA) lipid aldehitleri hücrenin farklı kısımlarına diffüz olabildiklerinden hasarın boyutunu attırabilirler. Aktif bir bileşik olan 4-hidroksinonenal, trombosit agregasyonunu ve aktif adenilat siklazı inhibe eder, MDA ise protein tiyollerini ile reaksiyona girerek lipid ve proteinler arasında çapraz köprüler oluşturarak hasara yol açar. Bunun sonucunda deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirir. Bu etkiler MDA'nın mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olduğunu açıklar. Malondialdehit miktarının artması hasarın göstergesidir (Karabulut Bay 2001; Tanırgan ve ark. 1994; Söğüt 2002)

1.2.4. Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Canlı hücrelerdeki DNA, karbonhidrat, protein ve lipid gibi maddelerin oksidasyonunu önleyen yada geciktirebilen maddelere antioksidanlar denir. Antioksidanlar serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı organizmayı korurlar ve buna antioksidan savunma denir (Akkuş 1995; Kılınç ve Kılınç 2002; Çavdar C; Sifil ve Çamsarı 1997).

Antioksidanlar, lipid peroksidasyonunu inhibe ederek, peroksitlerin alkol gibi nonradikal ürünlere dönüşümünde etkin rol oynayarak, peroksidasyon zincir reaksiyonlarını engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak etkilerini gösterirler. Membran lipidlerine etki ederek peroksit oluşturabilen singlet oksijeni (1O_2) baskılayabilir ya da temizleyebilirler. Okside substratın oksidasyonunu geciktirir veya inhibe ederler (Akkuş 1995; Buettner 1998).

Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Ayrıca enzim ve enzim olmayanlar şeklinde de sınıflandırılırlar (Tablo 1.2.4.1.). Hücrelerin hem sıvı hem membran kısımlarında bulunurlar (Akkuş 1995).

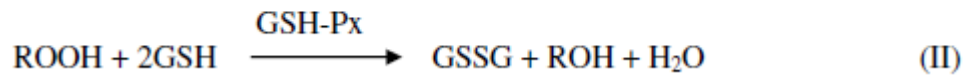
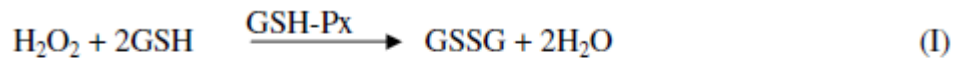
Tablo 1.2.4.1. Biyolojik sistemlerde antioksidan savunma sistemi (Tekkes 2006).

Enzimatik	Nonenzimatik	
Süperoksit dismutaz (SOD) Katalaz (KAT) Glutatyon peroksidaz (GSH-Px) Fosfolipid hidroperoksit glutatyon Peroksidaz (PLGSH-Px) Glutatyon S-transferanz (GST) Glutatyon redüktaz (GSSG-R)	Glutatyon (GSH) A-Tokoferol (vit E) Askorbat (vit C) B-Karoten Flavonoidler Ürat Bilirubin	Albumin Seruloplazmin Transferin Ferritin Laktoferrin Melatonin Sistein

1.2.4.1. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px) (E.C. 1.11.1.9)

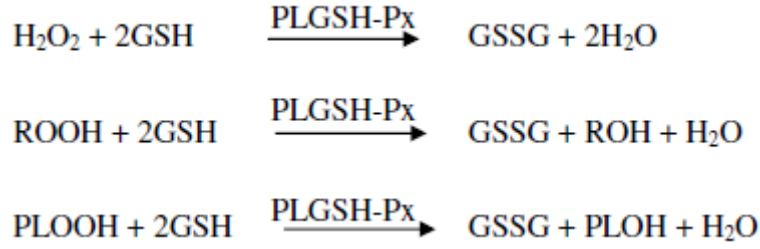
Molekül ağırlığı 85 kD olan tetramerik, dört selenyum atomu ihtiva eden ve sitozolik enzim olan glutatyon peroksidaz hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumludur. Enzim aktivitesinin en yoğun olduğu dokular eritrosit ve karaciğerdir (Akkuş 1995, Rencüzoğulları, 2006).

Glutatyon peroksidaz aşağıdaki reaksiyonları katalizler.



Enzim aktivitesinin % 60-75'i ökaryot hücrelerin sitoplazmasında bulunur. % 25-40'ı ise mitokondridedir. (Akkuş, 1995).

Fosfolipid hidroperoksit glutatyon peroksidaz (PLGSH-Px) enziminin molekül ağırlığı 20 kD'dur. Monomerik yapıda, selenyum ihtiva eden sitozolik enzimdir. Fosfolipid hidroperoksit glutatyon peroksidaz enzimi membran fosfolipid hidroperoksitleri (PLOOH) alkole indirger. E vitamini yetersizliğinde PLGSH-Px membranı peroksidasyona karşı korur (Akkuş, 1995; Aköz ve ark. 2000; Andreoli, 1991).



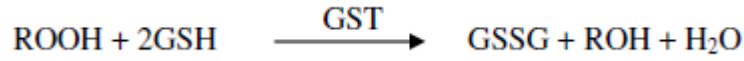
Hidroperoksitlerin redüklenmesi sonucu oluşan okside glutatyon (GSSG), glutatyon redüktazın (GSSG-R) katalizlediği reaksiyonla tekrar redükte forma dönüşür (Akkuş, 1995).



Eritrositlerde GSH-Px oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açmaktadır (Akkuş 1995, Aköz ve ark 2000; Andreoli, 1991).

1.2.4.2. Glutasyon S-Transferaz (GST) (E.C. 2.5.1.18)

Selenyuma bağı olmayan GSH-Px olup, araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitler olmak üzere lipid peroksitlere karşı GSH-Px gibi aktivite göstererek defans mekanizmasını oluşturur. Bu enzim ailesinin hem detoksifikasyon yapıcı hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı görevleri mevcuttur. Ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda, glutasyonun birçok elektrofilik bileşikle konjugasyonunda rol oynar (Akkuş, 1995, Aköz ve ark. 2000).



Glutasyon transferazlar, karaciğerde sitokrom P₄₅₀ enzim sistemi tarafından reaktif ara ürünlere dönüştürülen yabancı maddelerin daha az reaktif konjugatlara dönüşümünü katalizler. Bu işlemi yaparken glutasyon (GSH)'daki sisteine ait -SH grubunu yabancı maddelere bağlayarak elektrofilik bölgelerini nötralize eder ve ürünü daha fazla suda çözünür hale getirerek organizmadan atılımını sağlar (Akkuş, 1995).

1.2.4.3. Glutasyon Redüktaz

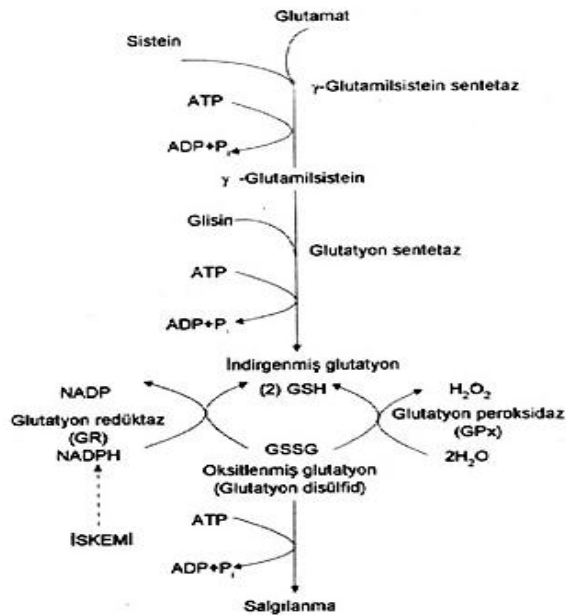
Hidroperoksitlerin redükte olmasıyla oluşan okside glutasyonun (GSSG), redükte hale (GSH) dönüşmesini katalizler. Reaksiyonun gerçekleşmesi için NADPH'a ihtiyaç vardır (Akkuş, 1995).



1.2.4.4. Redükte Glutatyon (GSH)

Glutatyon (**γ - Glutamil Sisteinil Glisin**), karaciğerde genetik bilgiye ihtiyaç olmadan sentezlenebilen düşük molekül ağırlıklı önemli bir tripeptiddir. GSH intrasellüler bir antioksidan olup ekstrasellüler mesafede düşük konsantrasyonlarda bulunur. GSH bünyesindeki sisteine bağlı tiyol grubundan ve yüksek konsantrasyonundan dolayı (0,1-10 mM) hücre içinde önemli bir antioksidandır. Hücre içinde redoks potansiyeli yüksek bir ortam oluşturarak hücreyi oksidatif hasara karşı korur (Ulakoğlu ve ark. 1998; Aksoy, 2002; İşlekel ve ark. 2000).

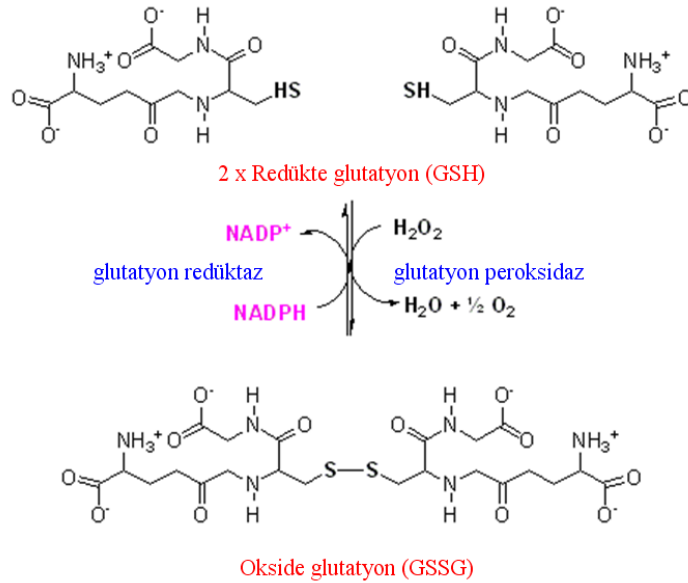
Glutatyon, eritrosit hariç tüm memeli hücrelerinde bol miktarda salınır. GSH sentezinin birinci basamağı, GSH'ın prekürsör amino asitleri olan glutamat ve sisteinden, γ -glutamilsisteinin oluşumu γ -glutamilsistein sentetaz enzimi aracılığı ile gerçekleşir. İkinci basamakta, glutatyon sentetaz enzimi glisin ve γ -glutamil-sisteinden glutatyonu katalizler. GSH negatif feed-back mekanizmasıyla glutamilsisteinin oluşum hızını ve sentezini de kontrol edebilmektedir. Bir molekül GSH sentezi için 2 molekül ATP hidroliz olmaktadır (Şekil 1.2.4.4.1.), (Ulakoğlu ve ark. 1998; Aksoy, 2002).



Şekil 1.2.4.4.1. Glutatyon sentezi ve siklusu (Ulakoğlu ve ark. 1998).

Glutasyonun derişimi, sentezinde kullanılan substratların varlığına ve reaksiyonu katalizleyen enzimlerin derişimine bağlıdır. Hücresel glutamat ve glisinden zengindir, fakat sistein sınırlı miktarda bulunur. Sistein oluşumu bazı hücrelerde serin amino asitinin metiyonin tarafından transsülfürasyonu ile, doku proteinlerinin yıkımıyla ve diyetle alınan proteinlerden sağlanır. Hücre içinde sentezlenen glutasyon membrana bağlı transpeptidazlarla taşınmaktadır. Hücresel glutasyon taşıyıcısı, tiyol gruplarını ve α -tokoferol gibi dimer membran bileşiklerini korur (Aksoy, 2002).

Glutasyon ve glutasyon peroksidazın aktivitesinin yeterli olması durumunda, hücrelerin ksenobiyotiklere ve ksenobiyotik kaynaklı serbest radikallere karşı direnci artar. Eğer aktivite eksikliği varsa hücre membranlarındaki poliansatüre yağ asitleri radikaller tarafından oksitlenir ve hücrelerde patolojik değişiklikler meydana gelir. Glutasyon, hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil ($\cdot OH$), süperoksit ($O_2\cdot^-$), alkoksil ($RO\cdot$) radikalleri ile direkt etkileşime girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur ve diğer taraftan proteinlerin sülfidril gruplarının redükte halde kalmasını sağlayarak protein ve enzimlerin inaktivasyonunu önler (Şekil 1.2.4.4.2.).



Şekil 1.2.4.4.2. Glutasyonun okside ve redükte formları

Reaktif oksijen ürünlerinin detoksifikasyonu, glutatyonun redükte formundan (GSH) okside dimer formuna (GSSG) dönüşümü ile sağlanmaktadır. Bu reaksiyonu glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzimi katalizlemektedir. Oksidasyon reaksiyonu sonucunda oluşan okside GSSG ise glutatyon redüktaz enzim aracılığıyla tekrar GSH'a rejenere olmaktadır. Geri dönüşümlü olan döngünün devamı pentoz fosfat yolundan elde edilen NADPH + H⁺'ın kullanılması ile mümkün olmaktadır (Ulakoğlu ve ark 1998; Salman ve ark. 1994; Aydoğdu ve ark 2005).

Glutatyon hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünün engellenmesinde rol almaktadır. Glutatyon (GSH) yabancı bileşiklerin detoksifikasyonunu ve aminoasitlerin membranlardan transportunu da sağlamaktadır. Glutatyon (GSH) eritrositler, lökositler ve göz lensini oksidatif strese karşı korumada etkilidir. (<http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01.pdf>)

Karaciğer hastalıkları, akciğer hastalıkları, kronik viral enfeksiyonlar, parkinson hastalığı, ateroskleroz, kanser ve yaşlanma gibi birçok hastalığın patofizyolojisinde GSH eksikliği söz konusudur (Aksoy, 2002).

1.3. Vitaminler

Vitaminler organizmadaki biyokimyasal reaksiyonların hızlı ve düzenli olarak yürümesi için çok az miktarları yeterli olan ve genelde organizmanın sentezini yeterli miktarda yapamadığı, dışardan alınması zorunlu olan organik bileşiklerdir (Buskov, 1998).

Vitaminler lipofil veya hidrofил olmalarına göre yağda çözünenler ve suda çözünenler diye iki grupta incelenir. (Buskov, 1998).

Suda çözünen vitaminler Tiamin (B₁), Riboflavin (B₂), Niasinamid (B₃), Pantotenik asit (B₅), Piridoksin (B₆), Biotin (B₇), Folik asit (B₉), CN-Cbl (B₁₂) ve Askorbik asit (C) dir ve günlük gereksinimleri yaş grubuna göre değişmektedir (Buskov,1998) (Tablo 1.3.1).

Tablo 1.3.1. İnsan için günlük vitamin gereksinimi

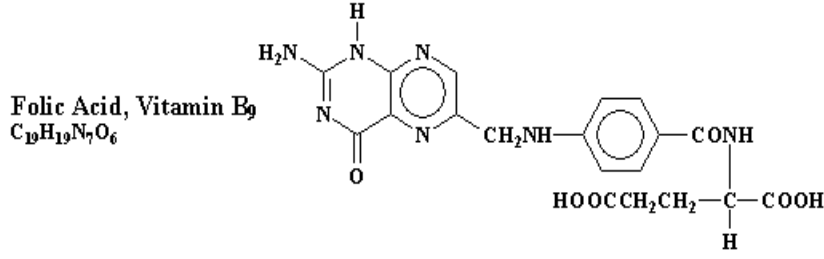
Vitamin(mg)	Yaş Grubu			
	<1	1 – 10	10 – 18	>18
Tiamin	0,4	0,5 – 1,2	1,2 – 1,5	1,5
Askorbik asit	35	35 – 40	40 – 50	50 – 80
Pantatonik asit	2	3–5	4–7	5–8
Pyridoksin	0,3–0,5	0,5 – 1,2	1,2 – 2,0	2,0 – 2,5
Niasinamid	6 – 8	8 – 16	16 – 18	18 – 20
Folik Asit	0,05	0,05 – 0,3	0,3 – 0,4	0,4 – 0,8
CN-Cbl	0,3–0,4.10 ⁻³	0,4–2.0.10 ⁻³	2,0–3,0. 10 ⁻³	3,0–4.0. 10 ⁻³
Riboflavin	0,4 – 0,6	0,6 – 1,4	1,4 - 1,8	1,8
Biotin	0,005–0,006	0,008–0,012	0,020–0,025	0,030–0,035

1.3.1. Folik Asit

Folik asit B grubundan bir vitamindir. Yeşil yapraklarda yaygın olarak bulunduğu için bu ad verilmiştir. Mitchell ve arkadaşları bu vitamini 1941 yılında ıspanak yapraklarından keşfettiler (Wintrobe, 1981)

Kimyasal yapısı Şekil 1.3.1.1 de görülen folik asitin biyolojik olarak aktif şekli olan tetrahidrofolik asit, bağırsak hücrelerinde folik asitin dihidrofolat redüktaz enziminin katalizlediği iki aşamalı tepkime sonucu indirgenmesi ile oluşmaktadır (Zhang ve ark. 2005).

DNA ve alyuvar oluşumu, amino asit metabolizması, sinir sisteminin gelişimi ve işlevi, hücre büyümesi ve yenilenmesi için zorunludur. Kalp-damar hastalıkları riskini, tümör oluşumunu ve damar sertliğini önler (Zhang ve ark. 2005).



Şekil 1.3.1.1. Folik asitin yapısı

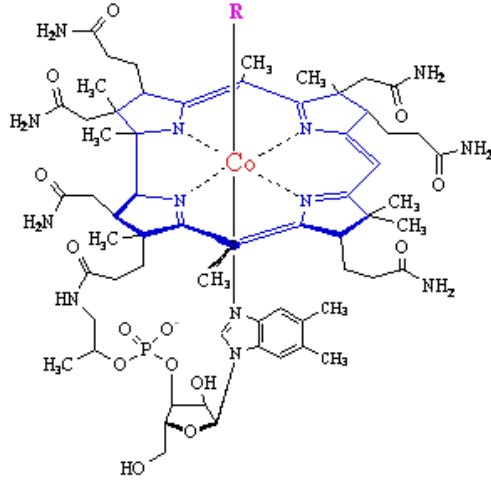
Yetişkinlerde folik asit gereksinimi günlük 400 µg dır. Gebelik ve emzirme süresinde 400–800 µg'a gereksinim vardır (Wintrobe, 1981).

Folat, ince bağırsak epitelinde bulunan bir karboksipeptidaz enziminin yardımıyla, besinlerde bulunan poliglutamil şeklindeki folatlar parçalanarak serbest folat şeklinde ince bağırsakların üst kısımlarında emilir. Bazı değişikliğe uğrayarak kanda metil tetrahidrofolat şeklinde bulunur. Karaciğerde de bu şekilde depo edilir (Prasad ve ark. 1998).

Folat eksikliğinde; büyümede yavaşlama, sinirlerde yıpranma, iştahsızlık, hazımsızlık, kısırlık ve megaloblastik anemi görülmektedir. Eritropoitik stem hücrelerde pürin ve timidin sentezinin azalmasına bağlı olarak DNA sentezinin yavaşlaması, hücre bölünmesini etkilemektedir. DNA yapısında yer alan timidilik asitin sentezinde çok önemli bir koenzim olan tetrahidrofolatın folik asitten oluşumunda görevli dihidrofolat redüktaz, bir folat analogu olan metotreksat ile inhibe olmaktadır. Metotreksat, DNA replikasyonunu inhibe ettiği için lösemi tedavisinde kullanılmaktadır. P-Aminobenzoik asitin yapısal analogları olan sülfanilamid ve türevleri, folik asit sentezini engelleyerek DNA ve RNA replikasyonu için gerekli olan nükleik asitlerin sentezini inhibe etmektedir. Memelilerde folik asit sentez edilemediği için sulfa ilaçları, insanlarda DNA ve RNA sentezini etkilememektedir (Prado ve ark. 2004; Fafouti ve ark, 2002; Wintrobe, 1981)

1.3.2. B₁₂ Vitamini

B₁₂ vitamini 1948 yılında karaciğerden, içinde fosfor ve kobalt bulunan kırmızı bir kristal bileşik olarak izole edilmiştir. B₁₂ porfirine benzeyen korrinoid sınıfı bir maddedir. Porphirin halkasından farkı, iki pirol halkasının direk birbirine bağlı olmasıdır (Şekil 1.3.2.1.). Korrin çekirdeği 5,6-dimetilbenzimidazol ribonükleozid ile fosfatester bağı ile bağlanmış ve imidazol halkası azotu ile kobaltın bir koordinasyonu sağlamıştır. Bu yapı korrinoidlerin bir alt grubunu oluşturur ve kobalamin olarak tanımlanır (Wintrobe, 1981). Kobaltın boş olan bir koordinasyonu CN⁻ ile tamamlanırsa yapı siyanokobalamin adını alır. CN⁻ grubu muhtemelen izolasyon işlemleri sırasında kullanılan aktif kömürden meydana gelmiştir ve bu yapı en kararlı B₁₂ bileşiğidir.

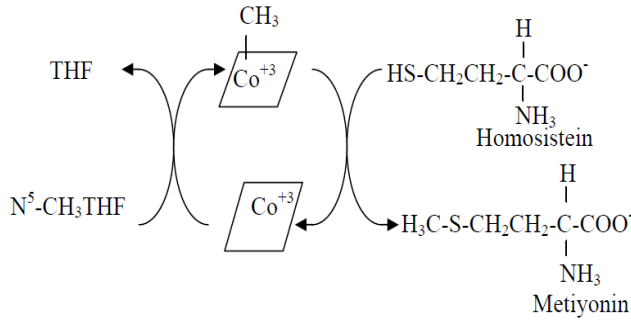


Şekil 1.3.2.1. Vitamin B₁₂'nin yapısı

Diğer kobalamin türevleri hidroskobalamin (B_{12a}), aquakobalamin (B_{12b}), nitrokobalamin (B_{12c}), sülfatokobalamin, metilkobalamin ve 5'-deoksiadenozilkobalamindir. Bu doğal türevlerin kısa gösterimi sırasıyla CN-Cbl, OH-Cbl (Hidroksi/Aqua), NO₂-Cbl, SO₃-Cbl (veya HSO₃-Cbl), Me-Cbl, Ado-Cbl şeklindedir ve hepsinde kobalt +3 değerliklidir. Bunlar her ne kadar doğal B₁₂ olarak tanımlanmışlarsa da ilk beşinin dokularda varlığı indirekt olarak gösterilmiştir. Biyolojik aktif değildirler fakat besin değeri olan B₁₂

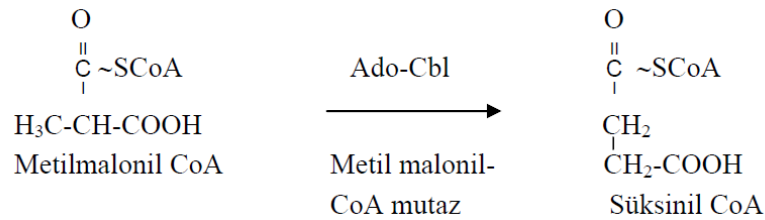
türevleridir. Son iki türev ise dokulardan izole edilmiştir ve biyolojik aktif B₁₂ türevleridir. Karaciğerde B₁₂ vitaminin %70'i Ado-Cbl, %30'u Me-Cbl şeklindedir (Wintrobe, 1981; Linnell ve ark. 1969; Gimsing, 1983). Bu iki B₁₂ türevi dayanıksızdır, ışığa maruz kalınca kararlı B₁₂ türevlerinden birine dönüşür, daha çok OH-Cbl'in plazma düzeyi artar . Vitamin B₁₂ koyu kırmızı renklidir. Suda çözünür ve pişirmek aktivitesine etki etmez çünkü B₁₂ vitamini 250 °C'ye kadar sıcaklığa dayanıklıdır (Lee ve Griffiths, 1985).

Memeli dokularında vitamin B₁₂'ye ihtiyaç gösteren reaksiyonlar iki grupta toplanabilir. İlk reaksiyon metilkobalamine ihtiyaç gösteren homosisteinden metiyonin sentezidir. Bu reaksiyonun özelliği yalnızca metilkobalamine değil, bir folat koenzimine, N⁵-Metiltetrahidrofolata da ihtiyaç duymasındır.(Wintrobe,1981;Metzler,1977)



Şekil 1.3.2.2. Homosisteinden metiyonin sentezi

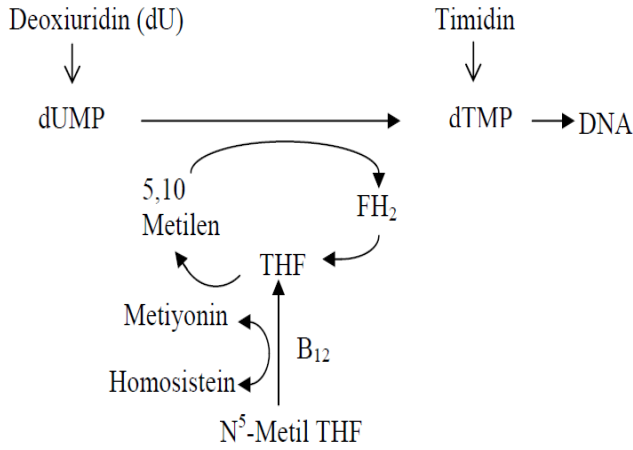
İkinci reaksiyon propiyonat katabolizmasında metilmalonil CoA'nın süksinil CoA'ya dönüşümü reaksiyonudur. Bu reaksiyonda 5'-deoksiadenilazobalamine ihtiyaç duyar.



Şekil 1.3.2.3. Metil malonil CoA'dan Süksinil CoA sentezi

B₁₂ eksikliği bu iki reaksiyon gereğince DNA ve miyelin sentezinde

bozukluk yaratır. Homosisteinden metiyonin sentezine bağlı olarak folat metabolizmasını etkileyerek N⁵-metil THF'in yeterince THF'a dönüşmesini engeller. THF'in eksikliğide direkt olarak DNA sentezini yavaşlatır (Şekil 1.3.2.1.2.). B₁₂'nin THF'in oluşumunda etkin olduğu kadar folatın hücre içi transportunda ve folatın poliglutamat koenzim formuna geçişinde de etkin olduğu sanılmaktadır (Perry, 1976).



Şekil 1.3.2.4.DNA Sentezi

Vitamin B₁₂'nin eksikliği metilmolanil CoA mutaz reaksiyonunda da tam yürüyememesine neden olur ve miyelin sentezinde bozukluk yaratır. B₁₂'nin eksik olduğu glial hücrelerinden hazırlanan doku kültürlerinde, sık rastlanmayan 15–17 karbonlu yağ asitlerinin ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu anormallik propionil-CoA birikimine dayandırılmış ve sentezlenen bu yağ asitlerinin miyelin bileşimine girmesinin nöral fonksiyonların bozulmasına neden olduğu düşünülmüştür.

B₁₂ vitamini plazmada bağlayıcı proteinler olan transkalamınler ile taşınır (Ermens ve ark., 2003; Gimsing and Beck, 1986; Wintrobe, 1981). Üç tür transkobalamin tayin edilmiştir. Bunlar TCI, TCII ve TCIII olarak adlandırılır. Transkobalamin I, B₁₂ ile tamamen doymuştur ve plazma veya serumdaki vitaminin çoğunu taşır. Transkobalamin II ise eksojen B₁₂ bağlanmasından sorumludur. Molekül büyüklüğü ve antijen özelliği açısından, transkobalamin I'e benzer fakat elektroforetik mobilitesi farklıdır.

Transkobalamin I ve Transkobalamin II'nin kimyasal ve fizyolojik özellikleri Tablo 1.3.2.1'de gösterilmiştir. Bu üç tür proteinden sadece Transkobalamin II gerçek taşıyıcı proteindir. B₁₂ vitaminini bağırsaklar veya depo merkezlerinden dokulara taşır. Transkobalamin II büyük miktarda karaciğerde ve diğer organlarda, muhtemelen makrofajlarca sentezlenir. Transkobalamin II'nin B₁₂ vitamininin absorpsiyonu sırasında, intestinal bölgede mukozal hücreler tarafından da sentezlendiği kabul edilir. Hücrelere ulaşan B₁₂ bağlı transkobalamin II, Ca⁺² gibi iyonların da etkisi ile hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanır. Endositoz ile hücre içine alınır ve lizozomlarda parçalanır. Serbest hale geçen B₁₂ mitokondrilerde koenzim formuna dönüştürülür. Sonra transkobalamin I veya transkobalamin III'e bağlanarak hücrede kalır.

Tablo 1.3.2.1. Transkobalamin I ve Transkobalamin II'nin Kimyasal ve Fizyolojik Özellikleri (Wintrobe, 1981)

Özellik	TCI	TCII
Molekül ağırlığı	115.000 121.000	36.000
Kimyasal yapısı	Glikoprotein	--
Kaynağı	Lökosit	Makrofaj
Elektroforetik mobilitesi	α_1	$\alpha_2\beta$
B ₁₂ bağlı iken yarı ömrü	9–10 gün	1,5 saat
Hücrelere B ₁₂ transferi	Zayıf	Hızlı
Kalıtımsal eksikliğinde	Serum B ₁₂ düzeyi düşer. Anemi gerçekleşmez.	Büyüme geriliği, megaloblastik anemi
Arttığı haller	Kronik miyeloid lösemi	Hamilelik, akut lösemisi
Bağladığı tür	Me-Cbl	Me-Cbl, Ado-Cbl
Fonksiyonu	Depolama	Taşıma

B₁₂ vitamini karaciğer, böbrek, yumuşak et, balık, yumurta, süt ve peynirde büyük miktarda bulunur. Karaciğer ve böbrek gibi besinlerin 100 g'ında 100 µg'a kadar yükselir. Süt ürünlerinde ve yumurta gibi besinlerde 50–200 µg/100 g civarındadır.

B₁₂ vitamini insan vücudu için çok önemlidir. Kırmızı kan hücrelerinin rejenerasyonu ve düzenlenmesi sağlar, aneminin önlenmesine yardımcı olur. Eksikliğinde pernisiöz anemi ve iştahsızlık görülür. Karbonhidrat, protein ve

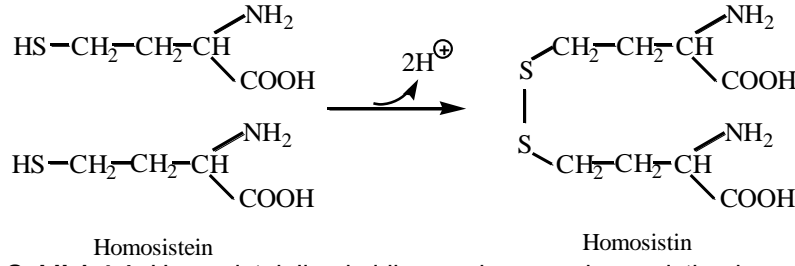
yağ metabolizması için gereklidir ve sinir sisteminin sağlığını korur. Çocuklarda B₁₂ vitamininin eksikliğinde büyümeyememe, zayıf kalma gibi etkileri gibi etkileri görülür. Enerjiyi artırır. Kalsiyum absorpsiyonu için gereklidir. DNA sentezine yardımcı olur. İnsanların stresten kurtulmasına etki eder, eksikliğinde yorgunluk, sinirlilik ve beyinde hasar yapar, spinalcordon dejenerasyonuna yol açar, depresyona ve dengenin azalmasına neden olur (Noyan, 2005; Guyton ve Hall, 2001).

1.4. Homosistein

Homosistein (Hcy) kükürtlü bir amino asit olup, serbest bir sülfhidril grubu içermektedir. Homosistein metionin ve sistein amino asitleri ile yakından ilişkilidir. Esansiyel bir amino asit olan metioninin demetilasyonu sonucu oluşmaktadır. Tiyol bileşiklerinin metabolik yolunda merkezi görev üstlenmiştir.(James ve John 2000).

Homosistein, kofaktör olarak vitamin B₁₂ ve vitamin B₆ ya ihtiyaç duyar. B₁₂ kofaktör olarak kullandığında remetilasyon yolu ile (Şekil 1.4.1.1) tekrar metiyonine, vitamin B₆ yı kofaktör olarak kullanıldığında transsülfürasyonla sisteine metabolize olur(şekil 1.4.1.). (Boztepe Derici ve Altok Reis 2002).

Dolaşımdaki homosisteinin %70-80'i proteinlere ve diğer tiol grubu içeren moleküllere bağlı olarak bulunur. İnsan plazmasında homosistein, hem indirgenmiş (redükte) formda hem de yükseltgenmiş (oksidize) formda serbest veya proteine bağlı olarak bulunur (Tablo 1.4.1.1.). Homosisteinler %1 oranında serbest homosistein olarak redükte (indirgenmiş) formda, %5-10 oranında homosistein disülfid (homosistin) olarak yükseltgenmiş formda veya %5-10 oranında homosistein-sistein, karışık-disülfid olarak okside formda bulunmaktadır. Homosisteinin okside formları genellikle insan plazmasındaki total homosisteinin %98-99'unu oluşturmaktadır. Homosistein sıvı fazda çok dayanıksızdır ve miktarı artınca oksidasyonla homosistene dönüşür (Şekil 1.4.1.1.) (Nygard ve ark. 1995; Temel ve Özerol 2002).



Şekil 1.4.1. Homosistein'in oksidlenmesi sonucu homosistin oluşması

Tablo 1.4.1. Total plazma homosistein formları ve yüzdeleri (Temel ve Özerol 2002).

İndirgenmiş (redükte) Homosistein (%1)	Yükseltgenmiş (oksidize) Homosistin (%5-10)	Mikst disülfidler: Proteine bağlı homosistein (%80-90)	Sistinli homosistein (%5-10)
$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHNH}_2 \\ \\ \text{SH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHNH}_2 \text{ (Homosistein)} \\ \\ \text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHNH}_2 \text{ (Homosistein)} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{S-CH}_2\text{CH}_2\text{CHNH}_2 \\ \\ \text{S-Protein} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHNH}_2 \text{ (Homosistein)} \\ \\ \text{S-CH}_2\text{-CHNH}_2 \text{ (Sistein)} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$

Total homosistein, serbest ve bağlı biyokimyasal homosistein türlerinin tamamına verilen isimdir (Nygard ve ark. 1995). Yapılan çalışmalar sonrasında homosisteinle ilgili kimyasal tanımlamalar yapılmış ve farklı formlardaki tüm homosisteinler sınıflandırılarak isimlendirilmişlerdir. Bu kimyasal tanımlamalar, sülfidriлли veya redükte formdaki homosistein ve disülfidli veya okside formdaki homosistein olarak adlandırılmıştır. Reaktif sistein kalıntıları içeren proteinlerle ve sisteinle meydana gelen formlar Disülfidli formlardır. Bununla beraber homosisteinin okside formları aynı zamanda mikst disülfidler olarak da adlandırılır. Plazmadaki homosisteinin multipl formlarının isimlendirilmesinde “total homosistein, indirgenmiş homosistein, proteine bağlı homosistein, serbest homosistein ve homosistein-sistein kompleksi” gibi kavramlar genel olarak kullanılmaktadır (Temel ve Özerol 2002).

Sağlıklı yetişkinlerde plazma homosistein konsantrasyonunun 6-15 $\mu\text{mol/l}$ civarındadır. Böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda ise 25-50 $\mu\text{mol/l}$ dir. İleri düzey hiperhomosisteinemilerde total homosistein düzeyi 400 $\mu\text{mol/l}$ ye yaklaşır. Plazma homosistein seviyesi erkeklerde kadınlara göre 1 $\mu\text{mol/l}$ daha yüksek olabilir. Östrojen, total homosistein konsantrasyonunu düşürür. Değerler kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerde % 10 kadar daha yüksektir ve konsantrasyonlar her iki cinsten yaşla birlikte giderek artar (Demirkırkan, 2003; Dikmen, 2004). Plazma homosistein düzeyindeki farklılık yaş grupları arasında da gözlenmiştir (Lindgren, 1995). Yapılan çalışmalarda post menopozal dönemdeki kadınlarda homosistein düzeyinde belirgin artış saptanmış, bu da postmenopozal dönemde (50 yaş üzerindeki kadınlarda) erkeklerdeki homosistein düzeyine yaklaşmakta olup, hatta daha yüksek olabilmektedir. Son verilere göre kardiyovasküler hastalıklar için yüksek risk altındaki hastalarda hedef düzey 10 $\mu\text{mol/L}$ 'den az olmasıdır (Andersson ve ark. 1992).

Normal kabul edilen sağlıklı kişilerde homosistein üretimi 20.000 $\mu\text{mol/gün}$ kadardır. Plazmada sürekli bir döngü durumundaki total homosistein 1200 $\mu\text{mol/gün}$ kadardır. Homosisteinin yaklaşık 3-10 $\mu\text{mol/24}$ saat kadarlık miktarı idrarla atılır. Bu miktar total homosistein'in yaklaşık %0,1 kadarını oluşturur (Boztepe Derici ve Altok Reis 2002; Temel ve Özerol 2002).

1.4.1.1 Homosistein Metabolizması

Esansiyel bir aminoasit olan homosistein diyetle yer almaz ve tek kaynağı metiyonin aminoasitidir. Metabolizmasında yer alan folik asit, vitamin B₆ ve B₁₂ vitamini kofaktör olarak görev alır. Metiyonin esansiyel bir aminoasit olup, ya diyetle alınır, ya endojen proteinlerin bozulması sonucu ya da homosisteinin remetilasyonu ile oluşur (Dikmen, 2004). Metioninin bir kısmı ATP ile aktive olarak metionin-adenozil transferaz enzimi tarafından S-

Adenozil metionin'e (SAM) dönüşür. SAM genel bir metil vericisidir. S-Adenozil homosistein (SAH) bu demetilasyon reaksiyonları sonrasında oluşur. Bu transmetilasyon reaksiyonunda SAM bir metil grubu kaybeder, enzim metionin-adenozin transferazdır ve SAH oluşur. SAH daha sonra geri dönüşümsüz olarak S-Adenozil-homosistein hidrolaz enzimi ile adenozil kısmının hidroliz olması sonucunda adenozin ve Hcy oluşur (Temel ve ark. 1999).

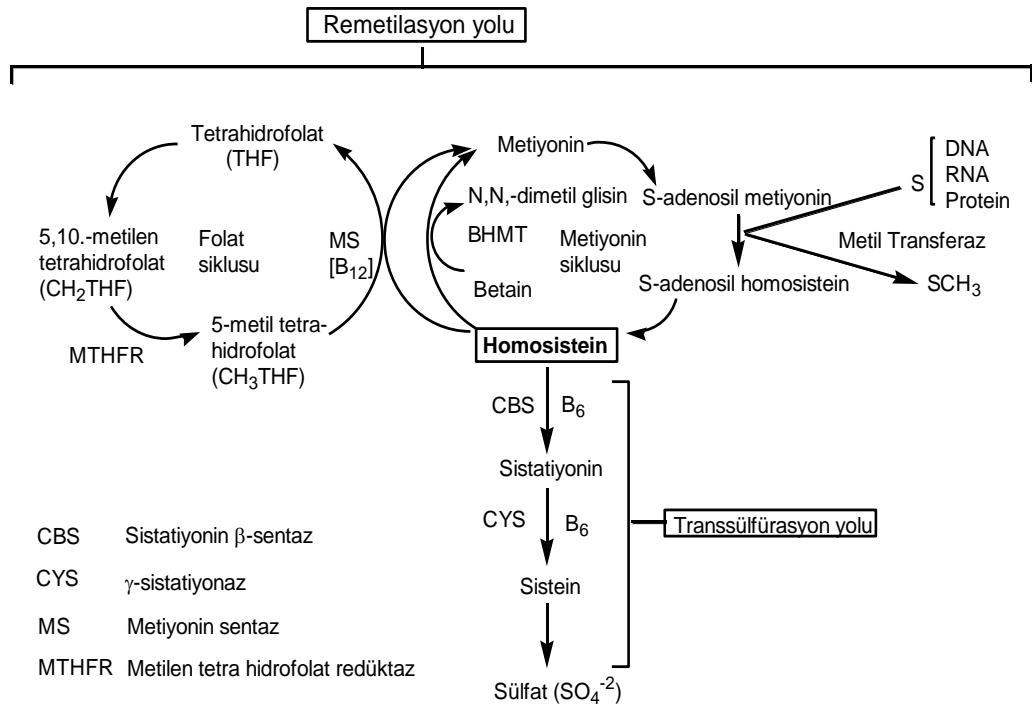
Homosistein iki yolla metabolize olur; transsülfürasyon ve metilasyon (Şekil 1.4.1.1.).

Transsülfürasyon: SAM konsantrasyonu yüksek olduğunda transsülfürasyon yolu kullanılır. Bu yolda homosistein'in (4 karbonlu) serin ile irreversiblreaksiyonu sonucunda sistationin (3 karbonlu) oluşur. Bu reaksiyon piridoksal 5- fosfata (PLP) gereksinim duyan sistationin beta sentetaz (CBS) tarafından katalizlenir. Sistationin sentezinin fizyolojik önem tek yönlü ilerleyen reaksiyonla homosisteinin tekrar metionine dönüşmemesidir. Sistationin yine vitamin B₆ yı kofaktör olarak kullanan γ sistationaz enzimi ile sistein ve alfa ketobutirat'a dönüşür. Sisteinin fazlası ise taurin ve inorganik sülfatlara çevrilir, idrarla atılır. Hcy'in hücre sel transport mekanizması vitamin B₆ 'nın kofaktör olarak yer aldığı transsülfürasyon yolu ile olur. Bu şekilde hücre içinde sülfür aminoasitlerinin birikimi olmaz ve hücreler potansiyel sitotoksik etkiden korunmuş olur. Transsülfürasyon yolu öncelikle karaciğer, böbrek ve pankreasta meydana gelir. Bu dokular ayrıca glutatyon döngüsünün en hızlı olduğu dokulardır (Boztepe Derici ve Altok Reis, 2002; Temel ve Özerol, 2002; Temek ve ark. 1999; Dikmen, 2004)

Remetilasyon Yolu: Homosisteinden, metiyoninin yeniden sentezi (remetilasyon) iki farklı yolla gerçekleşir. Bunlardan kısa olan yolda Betain homosistein metil transferaz (BHMT) enzimi, bir metil vericisi olan ve kolinin oksidasyonu sonucu oluşan betainin metil grubunu, homosisteine aktararak metiyonin oluştururken kendisi dimetilglisine dönüşür. Besinlerle alınan metiyoninin ATP yapısındaki adenozil kalıntısı ile oluşturduğu S-adenozil metiyonin (SAM), metillendirme tepkimelerinde en önemli metil vericisi olarak

kullanılmaktadır. SAM yapısındaki metil grubunun özel metiltransferazlar ile uygun alıcılara taşınmasından sonra oluşan S-adenozilhomosistein, adenozin ve homosisteine hidroliz olmaktadır.

Uzun yolda ise 5-metiltetrahidrofolat, bir metil grubu vericisidir. 5-10 metilentetrahidrofolat, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi aracılığıyla 5-metiltetrahidrofolata dönüşür. 5-metiltetrahidrofolatın bir metil grubu, kobalamin (vitamin B₁₂) bağımlı enzim olan metiyonin sentetaz (MS) aracılığı ile homosisteine aktarılarak metiyonin oluşturulurken diğer taraftan da tetrahidrofolat meydana gelir. Tetrahidrofolat tekrar 5-10 metilentetrahidrofolata dönüşür. İzole hücreler üzerinde yapılan çalışmalarla intrasellüler homosisteinin yarı ömrünün kısa olduğunu ve homosisteinin etkili bir şekilde ekstrasellüler ortama taşındığını göstermiştir. Bu nedenle plazma veya idrar gibi ekstrasellüler ortamdaki homosistein konsantrasyonu bize hücre içindeki homosistein üretimi ile kullanımı arasındaki dengeyi yansıtır. Fizyolojik şartlar altında homosisteinin çok az bir kısmı %1'i idrarla atılmaktadır. Homosisteinin önemli bir kısmı proksimal tübülden geri emildiği için böbrekler homosistein atılımından çok metabolizmasıyla ilgilidir (Dikmen,2004; James ve John 2000;).



Şekil 1.4.1.1. Homosistein metabolizması (Temel ve Özerol 2002; Vychytil ve ark. 1998).

1.4.1.2 Hiperhomosisteinemi

Serumdaki Hcy'nin çoğu proteinlere bağlıdır veya düşük molekül ağırlıklı tiollerle karışmış disülfidler şeklinde bulunur. Hcy terimi bu disülfidler indirgendiğinde kalan total Hcy miktarını bildirir. Normal Hcy düzeyleri laboratuvarlar arasında farklılıklar göstermekle birlikte açlıkta genellikle 5-15 µmol/L arasındadır. 16 µmol/L üzerindeki değerler hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir. Yüksek Hcy düzeylerinin genel popülasyonda kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Her iki cinsiyette yaş ile artış göstermekte, yaşın yanı sıra genetik faktörler de değişken Hcy konsantrasyonlarına katkıda bulunmaktadır (Dikmen, 2004).

Metabolizmadaki CBS, MTHFR ve MS enzimlerinin eksikliği gibi genetiksel nedenlere (Homosistinüri) bağlı olan durumlarla birlikte, kazanılmış nedenler grubunda sayabileceğimiz, kronik hastalıklardan; Kronik böbrek yetmezliği, akut lenfoblastik lösemi, psoriasis, hipotiroidizm ve diyabet, vitamin yetersizliği ve beslenme bozukluklarına bağlı vitamin B₁₂, folat, vitamin B₆ eksikleri. İleri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, fiziksel inaktivite, menapoz bigi kişisel özelliklerin yanında, metotreksat (dihidrofolat redüktaz inhibitörü), fenitonin ve karbamezapin (folat antagonistleri), nitröz oksit (vitamin B₁₂ antagonisti), 6-azouridin triasetat (vitamin B₁₂ antagonisti) gibi ilaçlar Hcy konsantrasyonlarında artışa neden olan patolojik durumlardır (Dikmen, 2004).

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda kreatinin yükselmesine bağlı olarak plazma homosistein konsantrasyonu ortalamanın 4 kat üstüne çıkabilir. Bu durum yaşlı kimseler için daha doğrudur (Sies, 1997; Dikmen, 2004). Erkeklerde homosistein düzeyi bayanlara göre az da olsa yüksektir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, homosisteinin çeşitli düzeylerde damar endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu kabul edilmektedir (Dikmen, 2004).

Homosisteinüriye en sık sebep olan genetik durum, sistasyon β sentetaz eksikliğine bağlı olan yüksek tHcy seviyeleri ve prematüre kardiyovasküler hastalıklarla karakterize. tHcy metabolizması defektleri yeni doğanlarda, homosisteinüri ile seyreden ağır hiperhomosisteinemi sebebidir. Artmış tHcy'nin diğer genetik sebepleri olarak metionin sentetaz ve metilentetrahidrofolat reduktazın (MTHFR) yokluğu ve bozukluğu sayılabilir (Brönstrup ve Pietrzik 1998).

1.5. Amaç

Tiroid bezinden fazla miktarda hormon sentezine bağlı olarak, tiroid hormonları fazlalığının, biyokimyasal ve fizyolojik bulgularının ortaya çıkması hipertiroidizmdir. Hastalığa ait bulgular, hastalığın ciddiyetine, hastanın yaşına, tiroid dışı bulguların bulunup bulunmamasına ve tabloyu oluşturan esas hastalığa bağlıdır. Dokuların dolaşımdaki yüksek düzeydeki tiroid hormonlarına maruz kalarak ortaya çıkan klinik sendroma tirotoksikoz denir. Tirotoksikoz en sık hipertiroidizm nedeniyle görülür.

Tirotoksikozis terimi dolaşımda serbest tiroksin ya da triiyodotironin hormon artışının eşlik ettiği bir grup klinik hastalıkları ifade eder. Bunlar arasında en çok görüleni, tiroid bezinin otoimmün bir hastalığı olan Graves hastalığıdır.

Hipertiroidizmin diğer nedenleri arasında: toksik multinodüler guvatr, toksik adenoma (Plummer hastalığı), subakut tiroidit ve diğer çok nadir sebepler bulunur. Hipertiroidizmin esas nedenleri arasında Graves hastalığı, toksik multinodüler guvatr ve toksik adenoma yer alır. Diğer birçok nedeni olmasına rağmen, bunlar nadirdirler (Sundaram ve ark 1997; Jacob ve Burr 1996). Graves hastalığı 40 yaş altındaki genç insanlarda hipertiroidizmin en sık nedeni olup, kesin prevalansı belli değildir. Fakat Amerika Birleşik Devletleri'nde halkın % 0.4, İngiltere'deki halkın % 2.2'sinde hipertiroidizm oluştuğu bilinmektedir (Jacob ve Burr 1996). Toksik multinodüler guvatr ise, iyod eksikliğinin yaygın olduğu endemik guvatr bölgelerinde daha çok ileri yaşlarda karşılaşılan hipertiroidi tipidir.

Hipotiroidizm; metabolik olayların genel bir yavaşlamasıyla sonuçlanan tiroid hormonlarının noksanlığından kaynaklanan bir klinik sendromdur. Bebeklerde ve çocuklarda hipotiroidizm büyüme ve gelişmede belirgin yavaşlamaya yol açarak mental geriliği içeren ciddi ve kalıcı olaylarla

sonuçlanır. Erişkinlerdeki hipotiroidizm organizmadaki olayların genel bir yavaşlığına sebep olmanın yanı sıra, hücreler arasında mesafelerde özellikle deri ve kanda glikozaminoglikanların birikimi ile karakterizedir. Bu klinik tablo miksödem olarak isimlendirilir. Erişkinlerde hipotiroidizm belirti ve bulguları tedavi ile çok büyük oranda geri dönüktür. Yapılan çalışmalarda hipotiroidizmin oksidatif stresle ilişkili olduğu görülmüştür (İşgör, 2001; Özata, 2003).

Proteinlerin rol oynadığı çeşitli hücreyel olaylar proteinlerin oksidatif modifikasyonundan etkilenir. Hipertiroidizmde oksidatif stresin arttığı bildirilmektedir. Tiroid hormonları bazal metabolik hızı ve spesifik mitokondri enzimlerini indükleyerek oksidatif sistemi artırmakta ve sonuç olarak serbest radikal oluşumuna neden olmaktadır (Hampel ve ark. 1995). Tiroid hormonlarının en önemli etkilerinden biri, mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivitesinde ve sayısında değişiklik yaparak mitokondriyal solunum hızını artırmaktır. Tiroid hormonlarının oluşturduğu hipermetabolik durumun, hızlanmış mitokondriyal elektron transportunun ubikinon bölgesinde süperoksit oluşumunu artırdığı, oluşan bu süperoksit radikallerinin hidroksi radikallerini de içeren birçok reaktif türlerin oluşumuna öncülük ettiği düşünölmektedir.

Folik asit ve folat terimleri bu vitamin için eşlanımlı olarak kullanılırsa da, folik asit doğal besinlerde ve in vivo ortamlarda çok az bulunan, ama buna karşılık en stabil form olduğu için ilaç veya gıda takviyesi olarak tercih edilen esas tüevdir. Folik asit'in vücuttaki çeşitli indirgenmiş tüevlerine ise genel olarak folatlar adı verilir ve metabolik olarak aktif olan formlar bunlardır. Folatlar nükleik asitlerin ve amino asitlerin metabolik reaksiyonlarında tek karbonlu birimlerin taşınması ve aktarılmasında rol oynar. Hem aktif hem de pasif transport ile emilen folatın, pteridin halkası bağırsak hücrelerinde indirgenerek tetrahidrofolat (THF) haline getirilir. Plazmada büyük kısmı metiltetrahidrofolat halinde ve albumine gevşek olarak bağlanarak taşınır. Daha sonra hücre membran yüzeyindeki özgül reseptörler tarafından

tutularak hücre içine alınır ve metiyonin sentaz enzimi sayesinde THF'a dönüşerek enzimatik reaksiyonlarda rol almaya hazır hale gelir.

Folatlar safra yoluyla atılarak enterohepatik dolaşıma girdikleri gibi, degrade edilerek idrar yoluyla da uzaklaştırılırlar. Vücuttaki folat deposunun miktarı 5-20 bin mg kadardır. Bu depoyu korumak için her gün dışarıdan alınması gereken miktar 50-200 mg civarındadır. Folatların nükleik asit metabolizmasında iki ana rolleri vardır. Birincisi, DNA'nın öncüllerinden sentezlenmesi aşamalarında metil taşıyıcısı olarak işlev görmeleridir. İkincisi ise folatların metil-THF formunun s-adenozil metiyonin (SAM) sentezinde metil kobalamin ile birlikte çalışmasıdır. Düzeyi hem vitamin B₁₂'ye, hem de folatlara bağlı olan homosistein'in metiyonin'e dönüşmesi reaksiyonu aynı zamanda amino asit metabolizmasının bir parçasıdır. Metiyonin sentaz, vitamin B₁₂ yetersizliğinden olduğu kadar THF yetersizliğinden de olumsuz etkilenir ve homosistein düzeyi yükselir.

Homosistein, sülfür içeren esansiyel aminoasitlerden olan metiyonin metabolizmasından meydana gelen bir ara üründür. İnsanlardaki organik kükürdün başlıca kaynaklarından biri metiyonindir (James ve John, 2000). Hem homosistein hem de metiyonin birbirlerinin prekürsörleridir, birinin yıkılması diğersinin sentez aşamasını oluşturmaktadır. Bu ilişkinin temelini metiyonin metabolizması oluşturmaktadır (Brattström ve ark. 1996).

Homosistein, diyetle alınan ve endojen proteinlerden sentezlenen esansiyel bir aminoasit olan metiyoninin metil grubu alınmış bir türevidir. Normal hücre içi homosisteinin yaklaşık %50'si iki remetilasyon yoluyla tekrar metil grubu alarak metiyonine çevrilir (Koehler ve ark. 1996). Total plazma homosisteinin yaklaşık %80'i disülfid köprüleriyle albümine bağlıdır. Bağlı olmayan homosistein türleri ise başlıca 'homosistein-sistin' ve 'homosistein-homosistein' disülfidleri şeklinde bulunur. Dolaşımdaki tüm homosisteinin yalnızca %1'i serbest homosistein şeklinde bulunur. Total homosistein bütün bu serbest ve bağlı biyokimyasal homosistein türlerinin toplamını tanımlar

(Parthasarathy, 1987). Hcy, uyarıcı bir aminoasittir ve nöronal hücrelerin toksik uyarılar ve oksidatif hasara karşı savunmasızlığına *invivo* ve *invitro* katkıda bulunur (Blann, 1993). Hcy etkilerini endotelial DNA sentezini azaltarak, antikoagulan faktörleri inhibe ederek, platelet agregasyonunu inhibe ederek ve endotelial bağımlı arteriyal vazodilatasyonu zedeleyerek meydana getirir (Kim ve ark. 1987).

Hcy, süperoksid, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksit gibi reaktif toksik oksijen türleri üretebilir ve lipid peroksidasyonunu başlatabilir. Hcy, otooksidasyonunun bir sonucu olarak kolayca oksidize olur ve sülfidril gruplarının oksidasyonu sırasında lipid peroksidasyonunu artıran, oksijenden türeyen serbest radikaller oluşur (Jara-Prado ve ark. 2003; Dayal ve ark. 2003). Hcy, süperoksid dismutaz ve GSH-Px gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonu ve fonksiyonunu inhibe ederek oksidatif stresi artırabilir (Baydas ve ark. 2003; Upchurch ve ark. 1997).

Serbest radikaller, hücre metabolizması sırasında cereyan eden biyokimyasal redoks reaksiyonları ile ortaya çıkan çiftleşmemiş elektrona sahip moleküllerdir (Yamamoto ve ark. 2000; Freeman ve Crapo ; Akkuş 1995). Pek çok hastalık sürecinde önemli rol oynarlar. Serbest radikallerin anormal üretimi protein, lipid ve nükleik asitleri etkileyerek bazı makromoleküllerin zararlı olmalarına yol açar ve birçok hastalığın temelinde bu yatar. Normal şartlar altında serbest radikallerin oluşturacağı zararlı etkiler hücrel koruma sistemi ile kontrol edilir. Bu koruyucu sistemler melatonin, vitamin E, Vitamin C ve glutatyon etkinliği, enzimatik olan veya enzimatik olmayan mekanizmalar olabilir (Akkuş, 1995). Hiperhomosisteineminin etiolojisinde en sık rastlanan neden vitamin eksikliğidir.

Daha önce yapılan çalışmalarda hipotiroidizmin hiperhomosisteinemiye neden olduğu (James ve John 2000), hipertiroidizmin ise hipohomosisteinemiye neden olduğu görülmüştür (James ve John 2000; Brattström ve ark. 1994). Yapılan başka bir çalışmada subklinik ve klinik

hiper ve hipotiroidizmin oksidatif strese neden olduğu grlmŖtr (Karabağ 2006). Fakat subklinik ve klinik hiper- ve hipotiroidizm de Hcy, folat ve Vit B₁₂ düzeyleri ve oksidatif stres arasındaki iliŖki inceleyen alıŖma yapılmamıŖtır.

alıŖmamızın amacı, ilk defa tanı konulan ve en az 3 ay tedaviye ara vermiŖ subklinik ve klinik hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarında tedavi öncesinde plazma total homosistein (tHcy), folat ve vitamin B₁₂, seviyelerini değerlendirmenin yanında, subklinik ve klinik hiper- ve hipotiroidizmin neden olduğu oksidatif stres ile plazma tHcy, folat ve Vit B₁₂ düzeyleri arasındaki iliŖkinin nasıl olduğunu incelemektir.

2. Gereç ve Yöntem

2.1. Hasta Grupları

Çalışma kapsamına alınan hastalar Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran, daha önce tedavi almamış ve en az 3 ay tedaviye ara vermiş kişiler arasından seçilmiştir. Hastaların eşlik eden başkabir sistemik hastalığı olmayıp, alkol ya da sigara kullanmayanlar çalışmaya alınmıştır. Hastaların klinik özellikleri ve fizik muayenelerine ek olarak, serum tiroit stimüle edici hormon (TSH), serbest T₃ (fT₃), serbest T₄ (fT₄) düzeylerinin tayini ile tanı kondu. Çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıbbi Etik Kulununun 24 Ekim 2008 tarih ve 2008/10-84 sayılı kararıyla onanmıştır.

Yaşları 18-75 arasında, yaş ortalamaları 47±17 olan 17 (%25) erkek, 52 (%75) kadın olmak üzere toplam 69 hasta incelenmiştir.

Kontrol grubu olarak da sigara ve alkol kullanmayan, sağlıklı, herhangi bir metabolik ve sistemik hastalığı olmayan, tiroid, homosistein ve oksidatif stres metabolizmasını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmayan. Yaşları 19-75 arasında, yaş ortalamaları 46±17 olan 9 (%53) erkek, 8 (%47) kadın olmak üzere toplam 17 birey alındı.

TSH, FT₃, FT₄ ve kreatin düzeylerine göre, 20 subklinik hipertiroidli, 15 klinik hipertiroidli, 20 subklinik hipotiroidli ve 14 klinik hipotiroidli olmak üzere 69 hasta 4 gruba ayrıldı.

2.1.1. Materyal ve Metod

Kanlar 12 saat gece açlığından sonra sabah alındılar. Dahiliye polikliniğinde biyokimya tüplerine alınan kanlar pıhtılaşmaları beklendikten sonra 4000 rpm de 5 dk. santrüfjü edilerek çalışmaya hazır hale getirildi. Hormon parametreleri (TSH, FT₃, FT₄) çalışıldıktan sonra bir kısım serum ependorf tüplere alınarak daha sonra çalışılacak parametreler için -20 °C çalışma gününe kadar derin dondurucuda saklandı.

2.2. Biyokimyasal Analizler

Tez çalışmasının biokimyasal analizleri Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarlarında yapıldı.

2.2.1. Serum fT3, fT4, TSH, Vitamim B₁₂ ve Folat Analizleri

Serum fT3, fT4, TSH, vitamim B₁₂ ve folat düzeyleri Cobas e-601 analizöründe, elektrokemilüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile Roche fT3, fT4, TSH, vitamin B₁₂ ve folik asit ticari kitleri kullanılarak ölçüldü.

Referans değerleri; fT3 için 1,80-4,60 pg/mL; fT4 için 0,89-1,80 ng/dL; TSH için 0,27-4,20 µIU/mL; vitamim B12 için 197-866 pg/mL; folat için 3.1-20 ng/mL'dir.

2.2.2. Kreatinin Analizi

Kreatinin düzeyleri Cobas e-501 analizöründe fotometrik yöntem kullanılarak Roche kreatinin ticari kitleri ile spektrofotometrik olarak çalışıldı. Serum kreatinin referans değerleri; 0,6-1,3 mg/dL'dir. Kreatinin klerensi değerleri MDRD paket programıyla hesaplandı.

2.2.3. Total homosistein, MDA, GSH Analizleri

Total homosistein, MDA, GSH düzeyleri Aligent 1100 Series (Chromosystems Diagnostic) yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazı ile floresans dedektörü kullanılarak ölçüldü.

Total homosistein analizi için; Çalışma sırasında kolon sıcaklığı ~25 °C, enjeksiyon hacmi 20 µl, akış debisi 1,3-1,7 µl/dk ve dalga boyu değerleri oksidasyon: 515 nm ile emilasyon 553 nm. ve referans değeri; <12µmol/L dir.

MDA analizi için; Çalışma sırasında kolon sıcaklığı ~25 °C, enjeksiyon hacmi 20 µl, akış debisi 1,0 µl/dk ve dalga boyu değerleri oksidasyon: 515 nm ve emilasyon 553 nm'dir.

GSH analizleri için; çalışma sırasında kolon sıcaklığı ~25 °C, enjeksiyon hacmi 20µl, akış debisi 1,3 µl/dk ve dalga boyu değerleri oksidasyon:385 nm ve emilasyon 515nm'dir.

2.3. İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama \pm standart hata (Std.) olarak verildi. Verilerin normallik kontrolleri için Shapiro-Wilks testi yapıldı. Çıkan sonuçlara göre grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis H testi, farklı olanları saptamak için Tukey HSD testi kullanıldı. Anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ kabul edildi.

3. BULGULAR

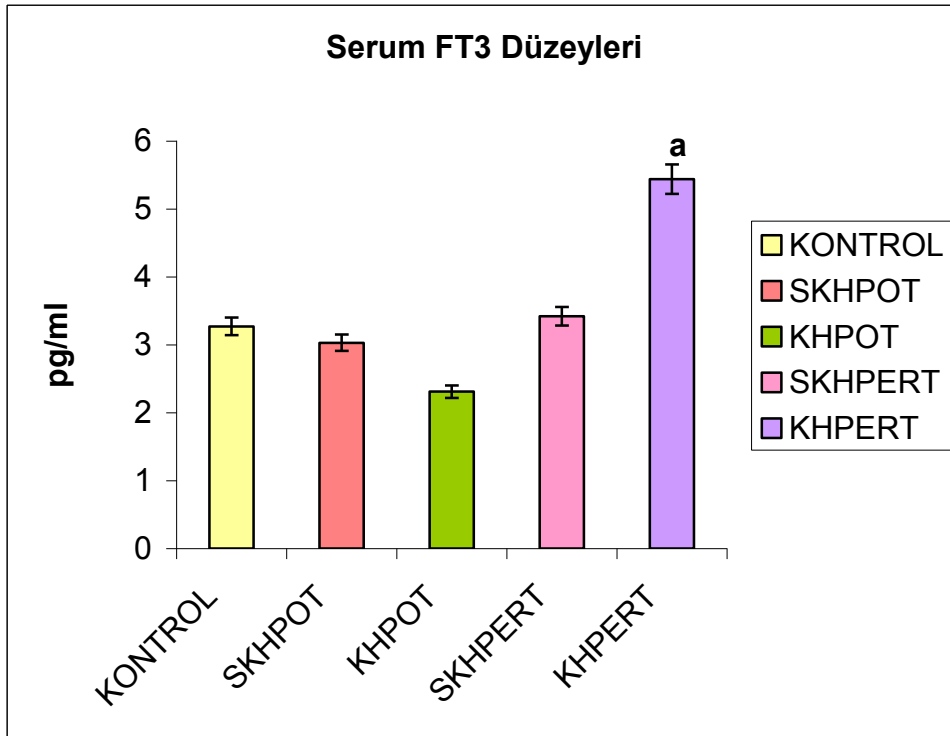
3.1. Serum FT₃ Düzeyleri

Serum FT₃ düzeyleri Tablo 3.1.1. ve Şekil 3.1.1.'de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre Klinik Hipertiroidili grup kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ($p < 0,01$) bulundu.

Tablo 3.1.1. Serum FT₃ Düzeyleri

Guplar	pg/ml
Kontrol	3,23 ± 0,53
Subklinik Hipotiroidi	3,03 ± 0,46
Klinik Hipotiroidi	2,32 ± 0,10
Subklinik Hipertiroidi	3,40 ± 0,55
Klinik Hipertiroidi	5,48 ± 3,50 ^a

(a) Kontrol grubuna göre ($p < 0,01$)



Şekil 3.1.1. Serum FT₃ Düzeyleri

3.2. Serum FT₄ Düzeyleri

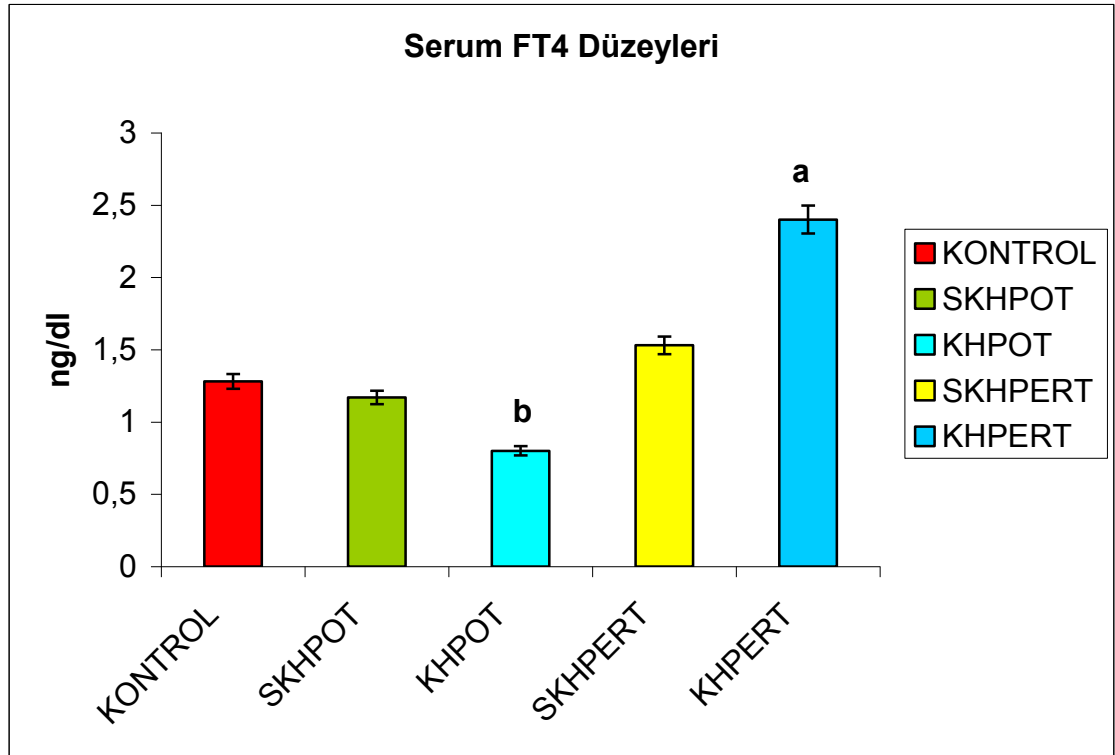
Serum FT₄ düzeyleri Tablo 3.2.1 ve Şekil 3.2.1'de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre Klinik Hipertiroidili grup kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ($p < 0,001$), Klinik Hipotiroidili grup kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ($p < 0,01$) bulundu.

Tablo 3.2.1. Serum FT₄ Düzeyleri

Guplar	ng/dl
Kontrol	1,27 ± 0,20
Subklinik Hipotiroidi	1,17 ± 0,23
Klinik Hipotiroidi	0,79 ± 0,24 ^b
Subklinik Hipertiroidi	1,51 ± 0,21
Klinik Hipertiroidi	2,40 ± 0,76 ^a

(a) Kontrol grubuna göre ($p < 0.001$)

(b) Kontrol grubuna göre ($p < 0.01$)



Şekil 3.2.1. Serum FT₄ düzeyleri

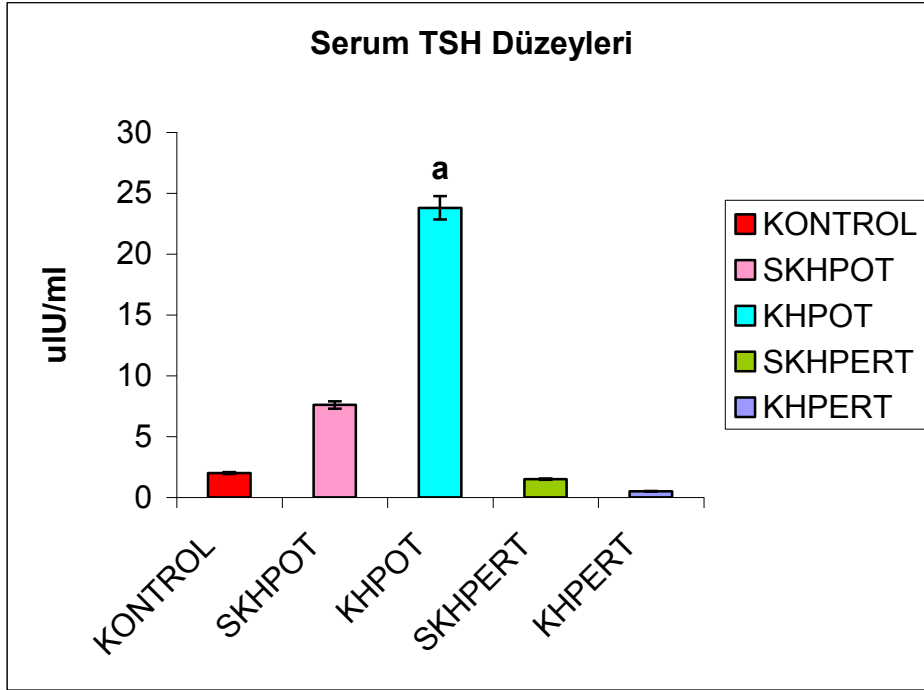
3.3. Serum TSH Düzeyleri

Serum TSH düzeyleri Tablo 3.3.1 ve Şekil 3.3.1'de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre klinik hipotiroidi grubu, kontrol ve diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak yüksek TSH düzeylerine sahipti ($p < 0.001$).

Tablo 3.3.1. Serum TSH Düzeyleri

Guplar	$\mu\text{IU/ml}$
Kontrol	$1,70 \pm 0,91$
Subklinik Hipotiroidi	$7,45 \pm 3,26$
Klinik Hipotiroidi	$23,67 \pm 2,75^a$
Subklinik Hipertiroidi	$0,14 \pm 0,82$
Klinik Hipertiroidi	$0,05 \pm 0,69$

(a) Kontrol ve tüm gruplara göre ($p < 0.001$)



Şekil 3.3.1. Serum TSH düzeyleri

3.4. Serum Kreatinin Düzeyleri

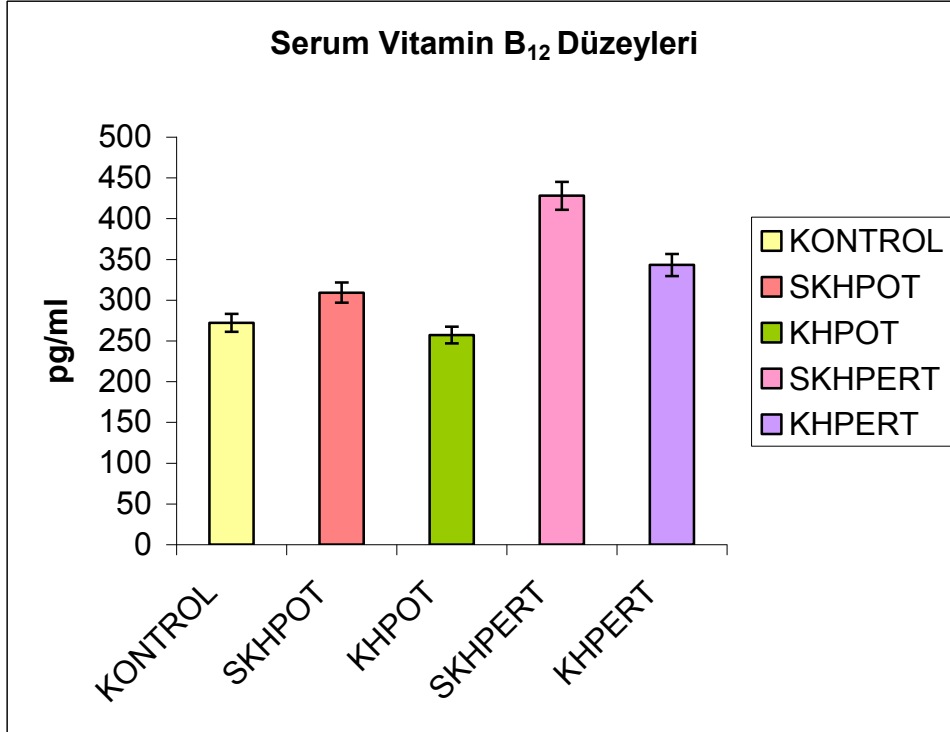
Serum kreatinin düzeyleri kontrol ve hasta hasta gruplarının böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için ölçüldü. Kreatinin klirens düzeyleri MDRD paket programına göre hesaplandı. Kreatinin klirensi 60 ml/dl/1.73 m²'den düşük olanlar çalışma dışı tutuldu.

3.5. Serum Vitamin B₁₂ Düzeyleri

Serum vitamin B₁₂ düzeyleri Tablo 3.5.1 ve Şekil 3.5.1'de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre kontrol grubuna göre klinik hipotiroidi grubunun değerleri düşük, subklinik hipertiroidi, klinik hipertiroidi, subklinik hipotroidi gruplarının değerleri yüksektir. Yapılan çalışmada gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 3.5.1. Serum Vitamin B₁₂ Düzeyleri

Guplar	pg/ml
Kontrol	272,34 ± 121,79
Subklinik Hipotiroidi	308,83 ± 162,39
Klinik Hipotiroidi	256,34 ± 160,84
Subklinik Hipertiroidi	428,13 ± 316,95
Klinik Hipertiroidi	344,34 ± 225,81



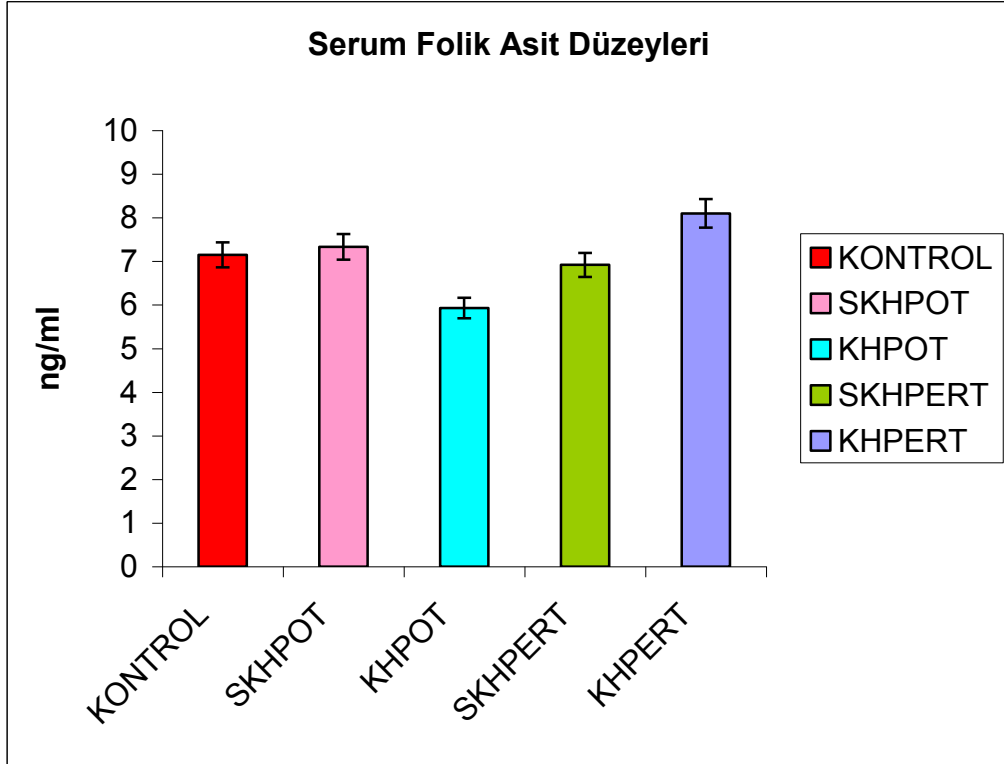
Şekil 3.5.1. Serum Vitamin B₁₂ Düzeyleri

3.6. Serum Folik Asit Düzeyleri

Serum Folik Asit düzeyleri Tablo 3.6.1 ve Şekil 3.6.1’de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre Klinik Hipotiroidi ve Subklinik Hipertiroidi grubu kontrol grubuna göre düşük, Klinik Hipertiroidi ve Subklinik Hipotiroidi grubu ise kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Yapılan çalışmada gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 3.6.1. Serum Folik Asit Düzeyleri

Guplar	ng/ml
Kontrol	7,11 ± 3,90
Subklinik Hipotiroidi	7,32 ± 3,56
Klinik Hipotiroidi	5,94 ± 2,60
Subklinik Hipertiroidi	6,9 ± 3,07
Klinik Hipertiroidi	8,11 ± 4,05



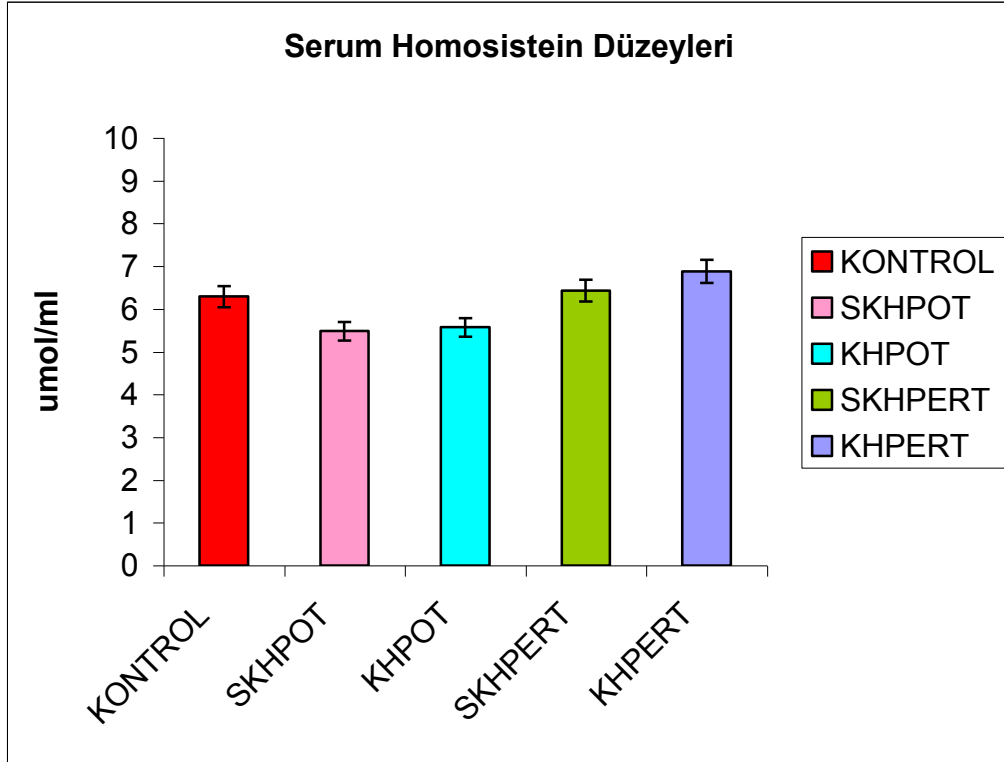
Şekil 3.6.1. Serum Folik Asit Düzeyleri

3.7. Serum Homosistein Düzeyleri

Serum Homosistein düzeyleri Tablo 3.7.1 ve Şekil 3.7.1'de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre Klinik Hipotiroidi ve Subklinik Hipotiroidi grubu kontrol grubuna göre düşük, Klinik Hipertiroidi ve Subklinik Hipertiroidi grubu ise kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Yapılan çalışmada gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 3.7.1. Serum Homosistein Düzeyleri

Guplar	$\mu\text{mol/ml}$
Kontrol	$6,27 \pm 2,77$
Subklinik Hipotiroidi	$5,47 \pm 2,25$
Klinik Hipotiroidi	$5,57 \pm 2,38$
Subklinik Hipertiroidi	$6,41 \pm 2,87$
Klinik Hipertiroidi	$6,86 \pm 3,1$



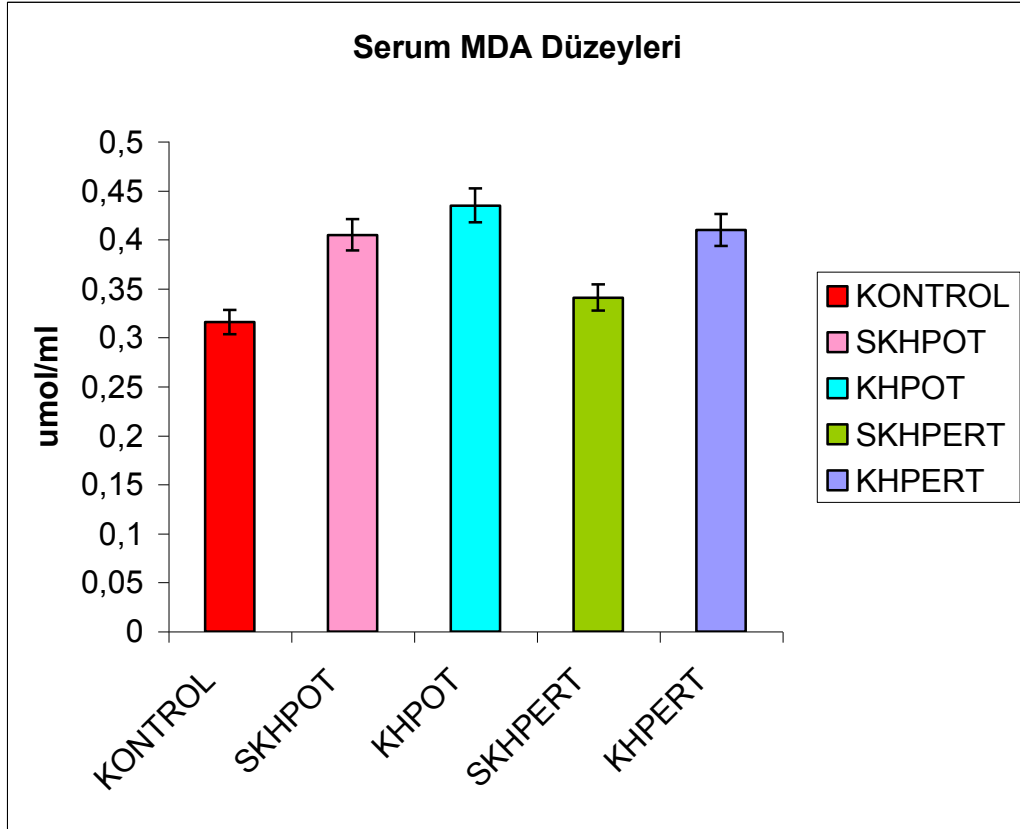
Şekil 3.7.1. Serum Homosistein düzeyleri

3.8. Serum MDA Düzeyleri

Serum MDA düzeyleri Tablo 3.8.1 ve Şekil 3.8.1’de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre Klinik Hipotiroidi ve Subklinik Hipotiroidi grubu Kontrol grubuna göre düşük, Klinik Hipertiroidi ve Subklinik Hipertiroidi grubu ise Kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Yapılan çalışmada gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 3.8.1. Serum MDA Düzeyleri

Guplar	$\mu\text{mol/ml}$
Kontrol	$0,31 \pm 0,11$
Subklinik Hipotiroidi	$0,40 \pm 0,14$
Klinik Hipotiroidi	$0,43 \pm 0,23$
Subklinik Hipertiroidi	$0,34 \pm 0,08$
Klinik Hipertiroidi	$0,41 \pm 0,15$



Şekil 3.8.1. Serum MDA düzeyleri

3.9. Serum GSH Düzeyleri

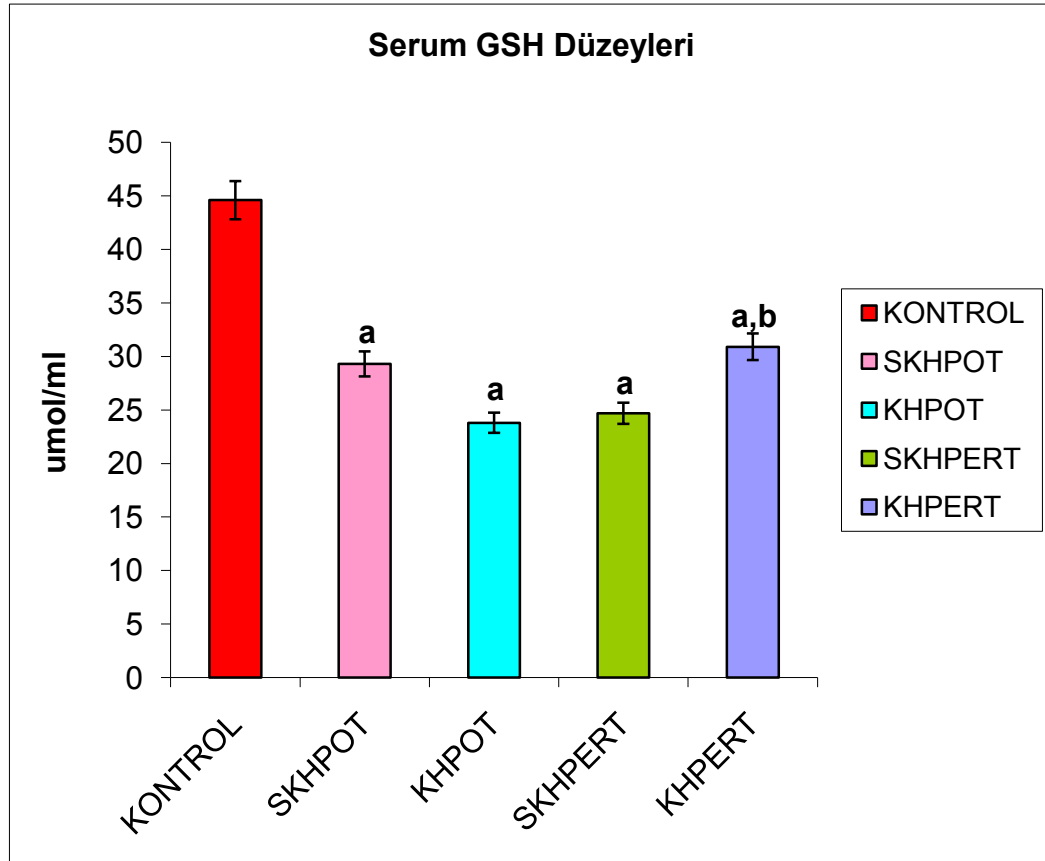
Serum GSH düzeyleri Tablo 3.9.1 ve Şekil 3.9.1 gösterilmiştir. Bu bulgulara göre; Redükte glutasyon (GSH) değerleri Kontrol grubunda diğer tüm gruplara göre anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır ($p<0,001$). Klinik Hipotiroidi grubu klinik hiper tiroidi grubuna göre anlamlı olarak düşük değere sahiptir ($p<0.05$).

Tablo 3.8.1. Serum GSH Düzeyleri

Guplar	GSH(μ U/ml)
Kontrol	44,58 \pm 8,99
Subklinik Hipotiroidi	29,30 \pm 3,28 ^a
Klinik Hipotiroidi	23,74 \pm 7,14 ^a
Subklinik Hipertiroidi	24,64 \pm 4,83 ^a
Klinik Hipertiroidi	30,09 \pm 5.35 ^{a,b}

(a) Kontrol grubuna göre ($p<0.001$)

(b) Klinik hipotiroidi gruba göre ($p<0.05$)



Şekil 3.9.1. Serum GSH(Redükte Glutasyon) düzeyleri

1. TARTIŞMA

Tiroid hormonlarının birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı iyi bilinmektedir. Tiroid hormonları bu etkilerini hücre ve organlarda hücresel tepkimeleri hızlandırarak yaparlar. Bu hormonlar mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivitesinde ve sayısında değişiklik yaparak mitokondriyal solunum hızını arttırlar. Hızlanmış mitokondriyal elektron transportu süperoksid oluşumunu artırır ve birçok reaktif oksijen türlerin oluşumuna öncülük eder (Venditti ve ark. 1997). Oluşan reaktif oksijen ürünlerinin ise doku ve organlarda önemli zararlara neden olduğu ve birçok hastalığı tetiklediğı düşünölmektedir.

Fonksiyonel tiroid hastalıkları her toplumda olduğu gibi Türkiye’de de subklinik ve klinik formları ile karşımıza çıkmaktadır. Subklinik tiroid hastalıkları, klinik fonksiyonel tiroid hastalıkları ile aynı etiyoöojiye sahiptir ve yapılan takip çalışmalarında, değişen oranlarda aşikar tiroid hastalıklarına ilerledikleri gösterilmiştir (Tofd ve ark. 1974). Tanıları genellikle rastlantısal olarak veya riskli gruplarda tarama esnasında konulur.

Çalışmamızda, klinik ve subklinik olarak ayırdığımız hiper ve hipotiroidizimli hastaların serumlarında MDA, redükte GSH, homosistein, folik asit ve Vit B12 düzeylerini inceledik. Tiroid hormonları ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcut olsa da çalışmamız subklinik ayırımı yapılarak incelenen ilk çalışma olması nedeniyle diğer çalışmalardan ayrılmaktadır.

Tiroid hormonlarının lipid peroksidasyonu üzerine olan etkileri birçok çalışmada araştırma konusu olmuş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Krishnamurt ve ark. hipertiroidili hastalarda TBARS düzeylerini sağlıklı kontrollere göre düşük bulmuştur (Krishnamurthy ve Prasanna 1984). Başka

bir çalışmada ise hipertiroidili hastalarda plazma MDA düzeylerinin arttığı belirtilirken, tedavi sonrasında anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır (Komosinska-Vassev ve ark. 2000).

Yaptığımız çalışmada klinik hiper ve hipotiroidizmlili hastaların MDA düzeyleri, kontrol grubuna göre yüksek olsa da istatistiksel bir anlam ifade etmemektedir. Karabağ ve arkadaşları klinik ve subklinik hastaların serumlarında serbest radikal ve antioksidan düzeylerini incelemişler, klinik hipotiroidizm ve subklinik hipertiroidizmlili hastaların TBARS düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulmuşlar, diğer grupların TBARS düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel bir anlamlılık ifade etmemiştir (Karabağ ve Kahraman 2010).

Çok sayıda fizyolojik ve patolojik olaylarda yer alan oksidatif stres endojen veya eksojen kaynaklı olabilir. Bazal metabolizma hızını ve oksijen kullanımını düzenleyen tiroid hormonlarının aynı zamanda dokulardaki oksidatif stresin ve protein yıkılımının da fizyolojik düzenleyici olduğu gösterilmektedir. Konukoğlu hipertiroidide oksidatif stres kaynaklı lipid oksidasyonlarının arttığını bildirmiştir. Bu hastalardaki oksidatif stresten metabolizma hızı ve oksijen kullanımındaki artışın sorumlu tutulabileceğini düşünmüşlerdir (Konukoğlu 2000). Yaptığımız çalışma ve diğer çalışmalarda da lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek bulunması tiroid hormonlarının reaktif oksijen ürünlerinin oluşumundaki rolü ile ilgili olabilir. Aynı zamanda çalışmamızda grupların serum redükte glutatyon düzeylerini de inceledik. Organizmanın antioksidan kapasitesinin korunması canlılığın devamı açısından çok önemlidir. Glutatyon eksikliğine bağlı olarak birçok dokuda çeşitli mitokondriyal dejenerasyonla bağlantılı olarak hücre hasarı meydana gelmektedir.

Çalışmamızda grupların glutatyon düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulunmuştur. Aynı zamanda klinik ve subklinik hipertiroidizmlili ve subklinik hipotiroidizmlili hastaların glutatyon düzeyleride kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çalışmamızda tiroid disfonksiyonunun MDA düzeylerinde hafif bir yükselmenin yanında GSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olmasının nedeni, antioksidan savunmanın oksidan strese karşı koymasıyla lipid peroksidasyonunu inhibe etmesinden kaynaklanabilir.

Nanda ve arkadaşları hipotiroidizmlilerde erkek ve kadın hastalarda MDA ve GSH düzeylerini incelemişler ve hipotiroidizmlilerde hastaların MDA düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, GSH düzeylerini ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (Nivedita ve ark. 2008). Yapılan başka bir çalışmada hipertiroidizm oluşturulan ratlarda plazma GSH ve MDA düzeyleri ölçülmüş ve hipertiroidizmlilerde ratların GSH düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük bulunmuştur (Baydas ve Meral 2005). Bu sonuçlarda bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumludur. Özellikle lipid peroksidasyon ürünlerinin detoksifikasyonunda önemli bir rolü olan GSH 'ın seviyesindeki bu azalmayı artan reaktif oksijen ürünlerine karşı antioksidan aktivitedeki düzensizliğin bir göstergesi şeklinde açıklayabiliriz.

Homosistein serbest radikaller gibi etki gösteren ve son yıllarda oksidatif sisteme dahil olduğu kabul edilen, protein yapısına girmeyen bir amino asittir (Boushey ve ark. 1995). Enzimlerdeki konjenital eksiklik veya metabolizma sırasında reaksiyonlarda görev alan folik asit, vitamin B₁₂ ve B₆'nın yetersizliğine bağlı olarak plazma homosistein düzeyleri yükselmektedir. Hiperhomosisteinemi vücutta birçok zararlı etkilere yol açmaktadır. Bunlardan bazıları arasında serbest radikaller gibi davranıp endotel hasarı oluşturması ve bu olayın sonucunda da trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin modifikasyonu, trombüs formasyonu gibi koagülasyonu artırıcı etkiler meydana getirmesi, biyolojik membranlarda oksidasyon yapması, LDL oksidasyonu yaparak ateroskleroza artırıcı etkiler ortaya çıkarması sayılabilmektedir (Brattstrom ve ark. 1989; Boushey ve ark. 1995).

Homosistein serbest radikaller grubuna dahil edilen bir parametre olarak kabul edilmektedir (Çıkım 2002).

Hiper ve hipotiroidi olgularda plazma homosistein düzeylerinin araştırılmasına yönelik son zamanlarda birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmı hipo ve hipertiroide plazma homosistein düzeylerinin değişmediğini savunurken bir kısım çalışmada ise hipotiroidide plazma homosistein düzeylerinin arttığı belirtilmiştir (Nedrebo ve ark. 1998; Demirbas 2004). Subklinik hipotiroidi ile homosistein ilişkisi açısından yapılan çalışma sayısı ise oldukça kısıtlıdır. Bazı çalışmalarda subklinik hipotiroidili vakalarda homosistein düzeyinde anlamlı artış saptanamamış, (Christ-Crain ve ark. 2003; Vierhapper 2000) aynı zamanda levotiroksin replasman tedavisi ile de homosistein düzeylerinde düşüş izlenmemişken, (Vierhapper 2000) "Luboshitzky ve ark." nın yaptığı başka bir çalışmada ise subklinik hipotiroidili 57 kadında 34 kontrol grubuna göre homosistein düzeylerinde artış gösterilmiştir (Luboshitzky ve ark. 2002). Diekman ve arkadaşları (Diekman ve ark. 2001) hipotiroidik hastalarda hiperhomosisteinemi, hipertiroidli hastalarda ise hipohomosisteinemi olduğunu tespit etmiş ve bunu hipotiroidili hastalarda düşük Folat ve düşük kreatinin klirensi, hipertiroidli hastalarda ise tiroid hormonlarının metabolik hızı ve dolayısı ile glomerul filtrasyon hızını artırmalarına, böylece homosistein eliminasyonunun hızlanmasına bağlı olduğu şeklinde açıklanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise klinik ve subklinik hipertiroidizmlili hastalar ile klinik ve subklinik hipotiroidizmlili hastaların homosistein düzeyleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Subklinik ve klinik hipertiroidizmlili hastaların Vit B₁₂ seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hafif şekilde yüksek bulundu. Bununla birlikte klinik hipotiroidizmlili hastaların folik seviyeleri kontrol grubuna göre hafif şekilde düşük bulunmuştur. Vit B₁₂ ve folik asit seviyelerinde ise istatistiksel olarak ise herhangi bir fark gözlenmemiştir.

5. SONUÇ

Sonuç olarak; yapılan bu çalışmada subklinik ve klinik hiper-hipotiroidizmlili hastaların oksidatif stres ve antioksidan parametreleri ile homosistein, folik asit ve Vit. B₁₂ düzeyleri değerlendirilmiş olup, vitamin B₁₂, folik asit ve homosistein düzeyleri tiroid disfonksiyonu ile etkilenmediği görülmektedir. Lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak MDA düzeylerinin hafif şekilde artmasının yanında antioksidan defansın göstergesi olarak GSH düzeylerinin önemli oranda azalması tiroid disfonksiyonunun oksidatif strese neden olabileceğini ve antioksidan defans sisteminin ise oksidatif stresi azalttığını düşündürmektedir.

Aynı zamanda tiroid hastalığı olan kişilerin homosistein konsantrasyonlarındaki değişimlerin hastalığın sürecine bağlı olup olmadığının gösterilmesi için daha fazla sayıda örnek ile daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ÖZET

Subklinik ve Klinik Hiper- ve Hipotiroidili Hastalarda Homosistein, Vitamin B₁₂, Folik Asit Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Tiroid hormonları normal büyüme ve iskelet gelişimi için önemli bir role sahiptir. Hipertiroidizm yüksek miktarda tiroid hormonları sonucu bazal metabolik hız artısına sebep olan klinik bir durumdur. Hipotiroidizmde ise tiroid hormonlarının eksikliği veya etkisizliği sonucu metabolik yavaşlama görülür.

Homosistein sülfür içeren bir aminoasit olup metionin metabolizmasında rol oynar ve homosisteinin metionine remetilasyonunda folik asit ve vitamin B₁₂ gereklidir. Vitamin B₁₂ ve folik asit eksikliğinde homosistein düzeyleri yükselebilir. MDA, lipid peroksidasyonunun önemli bir göstergesidir. Glutatyon, tüm memeli hücrelerinde milimolar konsantrasyonlarda bulunur ve aminoasit transportu, proteinlerin sulfidril gruplarının redükte kalmasını sürdürme ve okside edici moleküllere karşı korunmayı içeren çeşitli hücre fonksiyonları bulunmaktadır.

Bu çalışma amacı hipertiroidizm ve hipotiroidizmin; homosistein, vitamin B₁₂, folik asit ve antioksidan kapasitede değişikliğe neden olup olmadığını araştırmak için gerçekleştirildi.

Bu çalışmada; 20 subklinik hipertiroid, 15 klinik hipertiroid, 20 subklinik hipotiroid ve 14 klinik hipotiroid hastadan alınan örnek incelenmiştir. Kontrol grubu 17 sağlıklı birey alınarak oluşturuldu. Lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak MDA düzeyleri, antioksidan kapasitenin göstergesi olarak glutatyon (GSH) düzeyleri ölçüldü. Yaptığımız çalışmada GSH seviyeleri subklinik hipertiroidili, klinik hipertiroidili, subklinik hipotiroidili ve klinik hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak hipertiroidizm ve hipotiroidizmin vitamin B₁₂, folat, homosistein ve MDA düzeylerinde herhangi bir değişikliğe yol açmazken, GSH düzeylerinde önemli düzeyde düşüklüğe neden olduğu görölmektedir.

Anahtar Sözcükler: Hipertiroidizm, hipotiroidizm, oksidatif stres, homosistein, folik asit, Vitamin B₁₂

SUMMARY

Evaluation of levels of homocysteine, vitamin B₁₂ and folic acid in patients with subclinical and clinical hyper- and hypothyroidism

Thyroid hormones have an important role on growth and skeletal development. Hyperthyroidism is a clinical condition which is characterized by increased basal metabolism as a result of excessive production of thyroid hormones in tissues. On the other hand, hypothyroidism is characterized by decreased metabolism resulting from insufficient production or ineffectiveness of thyroid hormones.

Homocysteine is a sulfur containing amino acid, which plays a role in methionine metabolism. Folic acid and vitamin B₁₂ are essential for remethylation of homocysteine to methionine. Homocysteine levels increases in the deficiency of these vitamins. MDA is an important indicator of lipid peroxidation. Glutathione is present in all mammalian cells at milimolar concentrations and serves several cellular functions including aminoacid transport, maintenance of protein sulfhydryls reduction status, and as defense against oxidizing molecules.

This study was performed to investigate whedher hyperthyroidism and hypothyroidism result in changes in levels of homocysteine, vitamin B₁₂, folic acid and antioxidant capacity.

In this study 20 subclinic hyperthyroid, 15 clinic hyperthyroid, 20 subclinic hypothyroid and 14 clinic hypothyroid patient were included. Seventeen healthy subject were included in the control group additional disease (Diabetes Mellitus, hypertension, dyslipidemia etc.) We measured

Malonyldialdehyde (MDA) level as an evidence of lipid peroxidation and glutatyon (GSH) level as an indicator of antioxidant capacity. GSH levels of subclinical hypothyroid, clinic hypothyroid, subclinic hyperthyroid, clinic hyperthyroid groups were significantly lower than the control group.

As a result, while hyperthyroidism and hypothyroidism did not cause any change in vitamin B₁₂, folate and homocysteine levels. Thet resulted in decrease in GSH levels.

Keywords: Hyperthyroidism, hypothyroidism, oxidative stress, homocysteine, folic acid, Vitamin B₁₂

7. KAYNAKLAR

- ADALI M, İNAL-ERDEN M, AKALIN A, EFE B., (1999). Effects of propylthiouracil, propranolol, and vitamin E on lipid peroxidation and antioxidant status in hyperthyroid patients. *Clin Biochem* 32: 363
- ADAM B, GÖKER Z., ARDIÇOĞLU Y.(2002) Hormonlar. Temel ve Klinik Biyokimya. Atlas yayıncılık. Ankara, s. 150-171.
- AKKUŞ İ. (1995) Serbest Radikaller ve Fizyoterapik Etkileri. Mimoza Basım, Konya, s.4-113.
- AKÖZ M., VATANSEV H., GÜRBİLEK M., AKKUŞ İ., VATANSEY C, KAPTANOĞLU (2000) B. Glutasyon S transferaz (GST) izoenzimlerinin çeşitli kanser vakalarında araştırılması. *Genel Tıp Derg.* 10(1):1-6
- ALICIGÜZEL Y, ÖZDEM SN, ÖZDEM SS.ve ark., (2000) Erythrocyte, plasma and serum antioxidant activities in untreated toxic multinodular goiter patients. *Free Radic Biol Med* ; 30: 665-670.
- ANDREOLİ SP. (1991) Reactive oxygen molecules, oxidant injury and renal disease. *Pediatr Nephrol.* 5:733-742
- ARVAN P, Dİ JESO, B.(2005) Thyroglobulin structure, function, and biosynthesis. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th ed, Braverman, LE, Utiger, RD, editors. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia p. 77
- AYDOĞDU N., KAYMAK K., YALÇIN Ö. (2005) Sıçanlarda böbrek iskemisi / reperfüzyon hasarında n-asetilsisteinin etkileri. *Fırat Tıp Derg.*10(4):151-155
- BARTALENA, L. (1990) Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *Endocr Rev.* Feb;11(1):47-64
- BATES, C.J. (1997). Vitamin analysis, *Ann. Clin.Biochem.*, 34, 599-626p.
- BAYDAŞ G, KUTLU S, NAZİROĞLU M, CANPOLAT S, SANDAL S, OZCAN M, KELESTİMUR H. (2003) Inhibitory effects of melatonin on neural lipid peroxidation induced by intracerebroventricularly administered homocysteine. *J Pineal Res.* Jan;34(1):36-9
- BERNARD A., ROUSSET PhD., DUNN JT. (2004) Thyroid hormone synthesis and secretion. *The Thyroid and Its Diseases.*
- BEYLOT M., MARTİN C., LAVİLLE M., et al. (1991) Lipolytic and ketogenic fluxes in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 73, 42.
- BİANCHİ G, SOLAROLİ E, ZACCHERONİ V, GROSSİ G, BARGOSSİ AM, MELCHİONDA N, MARCHESİNİ G: (1999) Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. *Horm Metab Res* 31: 620.
- BİANCO, AC, KİM, BW. (2006) Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* Oct;116(10):2571-9.
- BİANCO, AC, LARSEN, PR. (2005) Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 9th ed, Braverman, LE, Utiger, RD, editors. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia p. 109.

- BLANN A.D. (1993) Endothelial cell damage and homocysteine. *Atherosclerosis*, 94, 89-91.
- BOZTEPE DERİCİ Ü., ALTOK REİS K. (2002) Hiperhomosisteinemi ve kronik böbrek yetmezliği. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1(3), 129-134.
- BOUKNIGHT AL. (2003)Throid physiology and thyroid function testing. *Otolaryng Cli N Am*.36: 9-15.
- BRATTSTRÖM L., LİNDGREN A., ISRAELSSON B., et al. (1994) Homocystein and cystein: Determinants of plasma levels in middle- aged and elderly subjects. *J Intern Med* 263, 633-41.
- BRÖNSTRUP A., PIETRZİK K. (1998) Low dose B vitamin intervention in elderly individuals: Extent of homocysteine plazma reduction and association with vitamin and genotype status tor thermolabile methylene tetrahydrotblate reductase (MTHFR). *Neth J Med* 2, 19.
- BUETTNER GR. (1998) Antioxidant enzymes and fuction. 1:1-20,
- BUSKOV, S., MOLLER, P., SORENSEN, H. And SORENSEN, J.C, (1998). Determination of vitamins in food based on supercritical fluid extraction prior to micellar electrokinetic capillary chromatographic analyses of individual vitamins, *Journal of Chromatography A*, 802, 233-241p.
- CALVO R, OBREGON MJ, RUIZ C, ESCOBAR F, MORREALE EG. (1990) Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not 3,5,39-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. *J Clin Invest* 86:889– 899.
- CHOPRA I.J. (1996) Nature, Source, and Relative Significanse of Circulating Thyroid Hormones: İn The Thyroid. 7th Ed: Braverman LE, Utiger RD, New-York, Lippincott-Reven 111, 124.
- CLARK R. (1997) The somatogenic hormones and insulin-like growth factor-I: stimulators of lymphopoiesis and immune function. *Endocr Rev.* 18:1457-79.
- ÇAKAR H. (2005) Etanolün oluşturduğu karaciğer hasarı üzerine quercetin'in etkisi (ed). Afyon Kocatepe Üni. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Afyonkarahisar, 107s (yayınlanmış)
- ÇAVDAR C, SİFİL A., ÇAMSARI (1997) T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Nef Diy ve Transplan Derg.* 3-4: 92-95.
- DAYAL S., ARNING E., BOTTİGLIERİ T., et al. (2004) Cerebral vascular dysfunction mediated by superoxide in hyperhomocysteinemic mice. *Stroke* 35(8), 1957-1962
- DE WOLF LD., VAN ZUTPHEN LFM., BEYNEN AC. (2002) The possible role of copper in development of oxidative stres and associated disease. Chapter 3. Department of laboratory animal science and nutrition, faculty of veterinary medicine, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands. s. 31–46.
- DEGROOT LJ. (1966) Kinetic analysis of iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* Feb;26(2):149-73
- DİLLMANN WH. (1996) Thyroid hormone action and cardiac contractility-a complex affair. *Endocrinology* 137: 799–801.
- DİLLMAN W.H. (1990) Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med* 88, 626.

- DİKMEN M. (2004) Homosistein Metabolizması ve Hastalıklarla ilişkisi Dr. Miriş DİKMEN Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004, 24:645-652
- DİPLOCK AT., CHARLEUX JL., CROZIER-WİLLİ G., KOK FJ., RİCE-EVANS C, ROBERFROİD M, STAHL W, Vin'a-RİBES J.(1998) Functional food science and defence against reactive oxidative species. British Journal of Nutrition.80(1):77-112.
- DİRİCAN M. (1999) LDL oksidasyonu ve aterosklerozla ilişkisi. Biyokimya Dergisi, 1 (24): syf.41-48.
- DUMONT JE., MAENHAUT C, CHRİSTOPHE D., VASSART G., ROGER PP. (2005) The phylogeny, ontogeny, anatomy and regulation of the iodine metabolizing thyroid. The Thyroid and Its Diseases.
- EDE B. (2006) Tiroid Cerrahisinde Tiroid Hormonlarının Peroperatif Değişimleri. (Uzmanlık Tezi) İstanbul.
- ENDO Y., TETSUMATO T., NAGASAKİ H., et al. (1990) The distinct roles of and sub units of human thyrotropin in the receptor-binding and postreceptor events. Endocrinology 127, 149.
- ERMENS, A.A.M., VLASVELD, L.T. and LİNDEMANS, J., (2003). Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood, Clinical Biochemistry, 36, 585-590p.
- ESTERBAUER H, WAG G, PUHL H (1993)., et al. Lipid peroxidation and its role in atherosclerosis. Br Med Bull. 1993 Jul; 49(3): 566-76.
- FABER J., PERRİLD H., JOHANSEN J.S. (1990) Bone Gla protein and sex hormone-binding globulin in nontoxic goiter: parameters for metabolic status at the tissue level. J Clin Endocrinol Metab 70, 49.
- FAFOUTİ, M., PAPARRİGOPOULOS, T., LIAPPS, J. and MANTOUVALOS, V., (2002), Mood disorder with mixed fatures due to vitamin B12 and folate deficiency, 24, 106-109p.
- FANG YZ., YANG S., WU G., et al.(2002) Free Radicals, Antioxidants, and Nutrition, 2002; 18, 872– 879.
- FARWELL AP, SUSAN A, DUBORD-TOMASETTİ AZ, PİETRZYKOWSKI J.(2006) Dynamic Nongenomic Actions of Thyroid Hormone in he Developing Rat Brain. Endocrinology 147(5): 2567–2574.
- FREEMAN BA, CRAPO ID. (1982) Biology of disease-free radicals and tissue injury. Lab Invest 1982; 47: 426.
- FOUNTOULAKİS KN, KANTARTZİS S, SİAMOULİ M, PANAGİOTİDİS P, KAPRİNİS S, İACOVIDES A, KAPRİNİS G. (2006) Peripheral thyroid dysfunction in depression. The World Journal of Biological Psychiatry; 7(3): 131-137.
- GORDEN A., SCHWARTZ H., GROSS J. (1986) The stimulation of suger transport in heart cells grown in a serum-free medium by picomolar concentrations of thyroid hormones: the effects of insulin and hydrocortisone. Endocrinology 118, 52.
- GÖKHAN N., ÇAVUŐOđLU H. (1989) Tiroid Bezi ve Metabolik Hormonlar. Tıbbi fizyoloji.

3.Baskı. Nobel Tıp Kitapevi. İstanbul, s. 1293-1309.

- GREENSPAN FS. (2004) The thyroid gland, in: F.S. Greenspan, D.G. Gardner (Eds.), Basic and Clinical Endocrinology, 7th ed., McGraw Hill, New York, pp. 215–247.
- GİMSİNG, P., (1983). Determination of cobalamins in biological material, Analytical Biochemistry, 129, 288-295p.
- GUYTON & HALL, (2001) Tiroidin Metabolik Hormonları. Tıbbi Fizyoloji. 10.Edisyon. s. 858-868.
- HABER R.S., İSMAİL-BEİĞİ F., LOAB J.N. (1988) Time course of Na, K transport and other metabolic responses to thyroid hormone in clone 9 cells. Endocrinology 123, 238-239.
- HAGİUDA J, KURODA I, TSUKAMOTO T, UENO M, YOKOTA C, HİROSE T, DEGUCHİ N. (2006) Ectopic thyroid in an adrenal mass. a case report BMC Urology, 6:18.
- HENNEMANN G, DOCTER R, FRİESEMA EC, DE JONG M, KRENNİNG EP, VİSSER T.J. (2001) Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. Endocr Rev. Aug;22(4):451-76.
- HENRY JF. (1997) Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Clark OH, Duh QY (ed). Textbook of endocrine surgery. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 8-14.
- İSMAİL-BEİĞİ F., HABER R.S., LOAB J.N. (1986) Stimulation of active Na⁺ and K⁺ transport by thyroide hormone in a rat liver cell line: role of enhanced Na entry. Endocrinology 119, 2527-29.
- İŞGÖR A. (2000) Tiroit hastalıkları ve cerrahisi.1.Baskı İstanbul Avrupa Tıp Kitapçılık , 253-281.
- İŞLEKEL H., İŞLEKEL S., GÜNER G. (2000) Biochemical mechanism and tissue injury of cerebral ischemia and reperfusion. Tissue Injury Review Article Norol Bil D. 17:2.
- JACK H. SCHWARTZ. (1997) Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. The Endocrine Society, 0163-769x/97/ vol.18, no.4 © U.S.A
- JACKSON I.M.D., WU P., LECHAN R.M. (1985) İmmunohistochemical localization in the rat brain of the precursor for thyrotropin-releasing hormone. Science 229, 1097-98.
- JACOB RA, BURR BJ. (1996) Oxidative damage and defence. Am J Clin Nutr ; 63: 985-990.
- JAMES D.F., JOHN J.M. (2000) Homocysteine. Int J Biochem Cell Biol 3, 385-389.
- JARA-PRADO A., ORTEGA-VAZQUEZ A., MARTÍNEZ-RUANO L., RİOS C., SANTAMARÍA A. (2003) Homocysteine-induced brain lipid peroxidation: effects of NMDA receptor blockade, antioxidant treatment, and nitric oxide synthase inhibition. Neurotox Res 5(4), 237- 243.
- JONATHAN S, PETER A. (1997) Physiology of thyroid hormone Syntesis, Secretion and Transport. Falk SA (ed). Thyroid disease. 2nd ed. Philedelphia: Lippincot-Raven; 29-40.
- KAHALY GJ, DİLLMANN WH. (2005) Thyroid Hormone Action in the Heart. Endocrine

Reviews 26(5):704–728 in U.S.A.

- KARABAĞ F., (2006) "Hipotiroidizm ve Hipertiroidizm olgularında oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesi", Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tez No: 2006-029.
- KARABULUT BAY A. (2001) Hepatit B'li hastalarda eritrosit ve lenfosit antioksidan enzimler, nitrik oksit düzeyleri ve plazma stokinleri. Doktora Tezi, Malatya.
- KAYNAROĞLU ZV. (1996) Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek I (ed). Temel Cerrahi. 2.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1523-1524.
- KILINÇ A, KILINÇ K. (2003) Nitrik Oksit Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri. Palme Yayıncılık, 1. Baskı, Ankara, s. 1-68.
- KİM, J.P., KOH, J.Y., and CHOI, D.W. (1987) L-homocysteate is a potent neurotoxin on cultured cortical neurons. Brain Res., 437, 103-110.
- KLEİN I, OJAMAA K. (1998) Thyrotoxicosis and the heart. Endocrinol Metab Clin N Am 27: 51–62.
- KOEHLER K.M., ROMERO L.J., STAUBER P.M., et al. (1996) Vitamin supplementation and other variables affecting serum homocysteine and methylmalonic acid concentrations in elderly men and women. J Am Coll Nutr 15, 364-76.
- KOLOĞLU S. (1996) Endokrinoloji Temel ve Klinik. Medical Network & Nobel. 1.Baskı: s. 139-158.
- KOMOSİNSKA-VASSEY K., OLCZYK K., KUCHARZ E.J., et al. (2000) Free radical activity and antioxidant defence mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves disease during therapy. Clin Chemi Acta 300, 107-117.
- KONUKOĞLU D. (2000) Hiper ve hipotiroidizmde oksidatif stres. Endokrinolojide yönelişler 9, 156-159.
- KOSTER JF, BİMOND P, SWAAK JG. (1986) Intracellular and Extracellular Sulphydryl Levels in Romatoid Arthritis. Annals of The Rheumatic Disease ; 45: 44-46.
- KURBAN S., MEHMETOĞLU İ. (2005) Okside düşük dansiteli lipoprotein otoantikörleri ve klinik önemi. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 25:73-84.
- LaFRANCHİ SH, HANNA CE, KAPPY MS, ALLEN DB, GEFFNER ME. (2005) The thyroid gland and its disorders. Principles and Practice of Pediatric Endocrinology, Charles C. Thomas, Springfield, IL, p. 343.
- LAURBERG P. (1984) Mechanisms governing the relative proportions of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine in thyroid secretion. Metabolism. Apr;33(4):379-92.
- LECHAN RM, FEKETE C. (2004). Feedback regulation of thyrotropin-releasing hormone (TRH): mechanisms for the non-thyroidal illness syndrome. J. Endocrinol. Invest.27 (Suppl. (6)), 105-119
- LECHAN RM, FEKETE C. (2006) The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism. Prog. Brain Res. 153.
- LEE., S. C. and GRIFFITHS, B. W., (1985). Human serum vitamin B12 assay methods-A Review, Clinical Biochemistry, Vol:18, 261-266p.

- LEVINE RL, GARLAND D, OLIVER CN, AMICI A, CLIMENT I, LENZ AG, AHN BW, SHALTIEL S, STADTMAN ER. (1990) Determination of Carbonyl Content in Oxidatively Modified Proteins. *Method Enzymol* ; 186: 464-478.
- LINNELL, J.C., Mc. KENZIE H.M., WILSON J. and MATHEWS D.M., (1969). *J.Clin. Pathol.*, 22,545-550p.
- LOAB J.N. (1996) *Metabolic Change in Hyperthyroidism: In The Thyroid 7th Ed: Braverman LE, Utiger RD, New-York, Lippincott-Raven 586, 865.*
- LOMPRE A.M., NADAL-GIRARD B., MAHDAVI V. (1990) Expression of the cardiac ventricular α - and β -myosin heavy chain genes is developmentally and hormonally regulated. *J Biol Chem* 259, 6437.
- MAGNER J.A. (1990) Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology and bioactivity. *Endocrinol Rev* 11, 354.-355.
- MARAN RR. (2003) *Thyroid Hormones Their Role In Testicular Steroidogenesis. Taylor & Francis Inc. Archives of Andrology, 49:375–388*
- McCULLY K.S. (1969) Vascular pathology of homocysteinemia. *Am J Pathol* 56, 111-128.
- MİRİŞ DİKMEN (2004) Homosistein Metabolizması ve Hastalıklarla ilişkisi *Turkiye Klinikleri J Med Sci, 24:645-652*
- MÜLLER M.J., BURGER A.G., FERRANNINI E., et al. (1989) Glucoregulatory function of thyroid hormones: role of pancreatic hormones. *Am J Physiol* 256, E 101.
- NYGARD O., VOLLSET S.E., REFSUM H., et al. (1995) Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile: The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 274, 1526-33.
- OJAMAA K, SABET A, KENESSEY A, SHENOY R, KLEIN I. (1999) Regulation of rat cardiac gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific. *Endocrinology* 140: 3170–3176.
- ONAT T, EMERK K, SÖZMEN E.Y.(2002) *İnsan Biyokimyası (eds).Palme Yayıncılık, Ankara*
- OPPENHEIMER J.H., SILVA E., SCHWARTZ H.L., et al. (1997) Stimulation of hepatic mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase and malic enzyme by L-triiodothyronine. *J Clin Invest* 59, 517.
- ÖZATA M. (2003) *Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavisi. Tiroid hormonları ve tiroid hastalıklarının fizyopatolojisi. Gata Basımevi:1-15.*
- ÖZEKİN A., DEĞER O. (2001) LDL oksidasyonu ve etkileri *İbni Sina Tıp Dergisi, 6:125-132.*
- PARTHASARATHY S. (1987) Oxidation of low-densitylipoprotein by thiol compounds leads to itsrecognition by the acetyl LDL receptor.*Biochim Biophys Acta, 917, 337-340.*
- PERRY, J. et al., (1976), *British. J. Haematol, 32, 243p.*
- PRADO, M.S., SILVA, C.A., TAVARES, M.F.M. and ALTRIA, K.D., (2004). Determination of folic acid in tablets by microemulsion electrokinetic chromatography, *Journal of ChromatographyA, 1051, 291-296p.*

- PRASAD, P.D., LEIBACH, F.H. and GANAPATHY, V., (1998). Transplacental transport of water-soluble vitamins, *Trophoblast Research*, 11, 243-257p.
- PRUMMEL MF, BROKKEN LJ, MEDURİ G, MİSHARİ M, BAKKER O, WİERSİNGA WM. (2000) Expression of the thyroid-stimulating hormone receptor in the folliculo-stellate cells of the human anterior pituitary. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 4347–4353.
- REHNMARK S., BIANCO A.C., KIEFFER J.D., et al. (1992) Transcriptional and post-transcriptional mechanism in uncoupling protein response to cold. *Am J Physiol* 262, E58
- RENCÜZOĞULLARI N. (2006) Ratlarda deneysel olarak oluşturulan kadmiyum toksikasyonu üzerine likopenin etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Hatay.
- ROBBİNS J. (2000) Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In Braverman, LE, Utiger, RD, editors. *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*, 8th ed, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia p. 105.
- RONDEAL J.M., De GREEF W.J., KLOTWIJK W., VISSER T.J.(1992) Effects of hypothyroidism on hypothalamic release of thyrotropin-releasing hormone in rats. *Endocrinology* 130, 651-652.
- ROSS D.S. (1994) Screening thyroid function tests in an acute care hospital. *Am J Med* 96, 393-394.
- ROSS D.S. (1991) Subclinical thyrotoxicosis. *Advances in Endocrinology and Metabolism*. Volume 2. Eds: ELMazzaferri, RS Bar, Kreisberg RA, St. Louis, Mosby Year Book, 1991; 89- 106
- SALMAN E, BAYRAKTAROĞLU M, Doğan OV, YÖRÜKOĞLU Y, YÜCEL E, KÖSEBALABAN Ş, ÖZER N. (1994) Askorbik asit'in serbest oksijen radikal temizleyici olarak açık kalp cerrahisinde kullanımı. *GKD Cer. Derg.* 2:216-220.
- SANDLER M.P., ROBINSON R.P., RABIN D., et al. (1983) The effect of thyroid hormones on gluconeogenesis and forearm metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab* 56, 479.
- SADLER GP, CLARK OH.(1999) Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). *Principles of Surgery*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1661-1687
- SARICI SÜ. (2006) Bronkopulmoner displazi: Tanımı, patogenezi, epidemiyolojisi ve patolojisinde yeni görüşler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 49:60-70.
- SCOTT DA, WANG R, KREMAN TM, SHEFFİELD VC, KARNİSKİ LP. (1999) The Pendred syndrome gene encloses a chlorid- iodide transport protein. *Nat Genet.* Apr;21(4):440-3.
- SELHUB J. (1999) Homocysteine metabolism. *Annu Rev* 19, 217-46.
- SENCER E. (2001) Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevi. s. 94-95.
- SEVEN A, TAŞAN E, HATEMİ H, BURÇAK G: (1999) The impact of propylthiouracil therapy on lipid peroxidation and antioxidant status parameters in hyperthyroid patients. *Acta Med Okayama* 53: 27.

- SHUPNİK M.A., GREENSPAN S.L., RIDGWAY E.C. (1986) Transcriptional regulation of thyrotropin sub unit genes by thyrotropin-releasing hormone and dopamine in pituitary cell culture. *J. Biol Chem* 261, 12675-77.
- SIES H.(1997) Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 82, 291-295.
- SLATER TF. (1984) Free radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J.* 222:1-15.
- SPENCER CA, (2003) Thyroid testing for the new millennium. Thyrotropin/thyroid stimulating hormone (TSH) measurement, *Thyroid* 13, 33–44.
- SPİTZWEG C, HEUFELDER AE, MORRİS JC. (2000) Thyroid iodine transport. *Thyroid.* Apr;10(4):321-30
- STAUB J.J., ALTHAUS B.U., ENGLER H., et al. (1992) Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect of thyrotropine, prolactin, and thyroid reverse, and metabolic impact on peripheral tissues. *Am J Med* 92, 621.
- SUDA A.K., PİTTMAN C.S., SHİMİZU T., et al. (1978) The production and metabolism of 3,5,3'-triiodothyronine and 3,3',5' triiodothyronine in normal and fasting subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 47, 1311.
- SUGUWARA M., KİTA T., LEE E.D., et al. (1988) Deficiency of superoxide dismutase in endemic goiter tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 67, 1156-1161.
- SUNDARAM V, HANNA AN, KONERU L, NEWMAN HA, FALKO JM. (1997) Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. *J Clin Endocrinol Metab*; 82: 3421- 3424.
- ŞİMŞEK E. (1992) *Biyokimya; Hacettepe Taş Kitapçılık*; s. 327-330.
- TANIRGAN G., KOLDAŞ M., URAS F. (1984) Serbest radikaller: An introduction to free radical biochemistry. *Haseki Tıp Bülteni.* 32(4):304-308.
- TAPİA G, CORNEJO P, FERNANDEZ V, VİDELA LA (1999): Protein oxidation in thyroid hormone-induced liver oxidative stress: relation to lipid peroxidation. *Toxicol Lett* 106: 209.
- TAUROG A. (2000) Hormone synthesis: Thyroid iodine metabolism, in Braverman LE, Utiger RD, editors. *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, p 61.
- TEKKES Y. (2006) Streptozotosin ile diabet oluşturulmuş farelerde aspirin ve E vitaminin dokularda lipid peroksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş.
- TEMEL İ., ÖZEROL E. (2002) Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 9(2), 149-157.
- TODESCO L., ANGST C., LITYNSKI P., et al. (1999) MTHFR polymorphism, plasma homocysteine and age. *Eur J Clin Invest* 29(12), 1003-9.
- TORTORA G.J., GRABOWSKI S.R., (1996) *Principles of Anatomy and Physiology*, Harper Collins College Publishers.

- ULAKOĞLU ZE, GÜMÜŞTAŞ MK, BELCE A, ALTUĞ T, KÖKOĞLU E. (1998) The relationship between endogenous glutathione depletion and energy metabolism in stress-induced gastric mucosal injury. *Cerrahpaşa J Med.* 29 (3):127-131.
- UPCHURCH G.R., WELCH G.N., FABIAN A.J., et al. (1997) Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathion peroxidase. *J Biol Chem* 272, 17012-17.
- ÜSTDAL M., KARACA L., TÜRKÖZ Y. (2003) *Biyokimya. Medipress. Malatya*, s. 173-174.
- VASSEY K, OLCZYK K.ve ark. (2000) Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves disease during therapy. *Clin Chim Acta*; 300: 107- 117.
- VEERLE MD, SERGE G, EDUARD RK. (2000) Thyroid hormone metabolism in poultry. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* 4 (1), 13–20.
- VENDİTTİ P., BALESTRİERİ M., Dİ MEO S., DE LEO T. (1997) Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences and susceptibility to oxidative stress in rat tissue. *J Endocrinol* 155, 151-157.
- VİSSER T.J. (2003) Hormone metabolism. *The Thyroid and Its Diseases*.
- WAHRENBERG H., WENNLUND A., ARNER P. (1994) Adrenergic regulation of lipolysis in fat cells from hyperthyroid and hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 78, 898.
- WINTROBE, M.M., (1981). *Clinical Hematology*, 8th ed., Lea. & Febiger, Philadelphia 137-141p, 587-590p
- YAMAMATO M., HARA H., ADACHI T. (2000) Effects of homocysteine on the binding of extracellular-superoxide dismutase to the endothelial cell surface. *FEBBS Lett* 486(2),159-162.
- YAPICI Ö. (2004) Tip II Diabetes Mellituslu hastalarda açlık plazma homosistein seviyesi ile diabetin kronik komplikasyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Taksim Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 88s* (yayınlanmamış).
- YEN PM. (2001) *Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. The American Physiological Society. 0031-9333/01 Vol. 81, No. 3.*
- YILMAZ B. (1999) *Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi 1. Baskı 43-44 Ankara.*
- YILMAZ C. (2005) *Embriyoloji. Tiroid, Paratiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 6-8.*
- ZHANG, G.F., STOROZHENKO, S., STRAETEN, D.V. and LAMBERT, W.E., (2005). Investigation of the extraction behavior of the main monoglutamate folates from spinach by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry, *Journal of ChromatographyA*,1078, 59-66p.

WEB KAYNAKLARI

<http://web.inonu.edu.tr/~tsahin/dokuman/toksikoloji/7-ADME-2.ppt>

<http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01.pdf>

<http://www.odevsitesi.com/odevler/arsiv2/51936-oksidatif-stres.htm>

<http://www.thyroidmanager.org>

ÖZGEÇMİŞ

1983 Yalova doğumlu olan Erkam İLASLAN, Yalova Şehit Osman Altinkuyu Anadolu Lisesini bitirdikten sonra Anadolu Üniversitesi Veteriner ve Laborant Sağlık Bölümünü kazandı. Bu okulu bitirdikten sonra Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümünü kazanıp buradan mezun oldu. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Biyokimya Anabilim Dalında Master eğitime başladığı sırada memleketi olan Yalova ya 2008 yılında memur olarak ataması yapıldı ve Yalova Belediyesinde çalışmaya başladı. 1 Ağustos 2010 yılında eşiyle dünya evine girmiş ve dünyanın en mutlu insanı olmanın keyfini hala sürmektedir..

Bio. Erkam İLASLAN