

**HİPERTİROİDİZM VE HİPO TİROİDİZMLİ HASTALARDA
VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Hamide Buket ER

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN

Tez No: 2015 - 026

2015 - Afyonkarahisar

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HİPERTİROİDİZM VE HİPOTİROİDİZMLİ
HASTALARDA VİTAMİN D DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Hamide Buket ER

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN**

**Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi tarafından 14.SAĞ.BİL.10. proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez No: 2015 - 026

2015 - AFYONKARAHİSAR

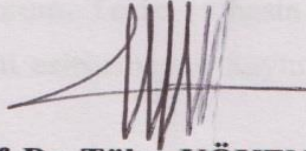
KABUL VE ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya (Tıp) Programı

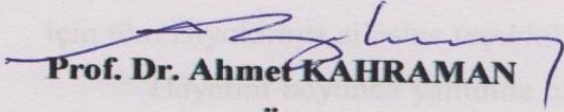
çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 08/12/2015



Prof. Dr. Tülay KÖKEN

Jüri Başkanı



Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN

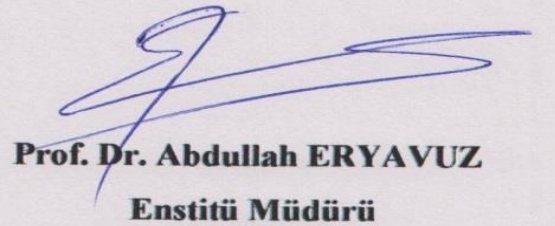
Üye



Yard. Doç. Dr. Fahrettin AKYÜZ

Üye

Biyokimya (Tıp) Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Hamide Buket ER'in "Hipertiroidizm ve Hipotiroidizmlili Hastalarda Vitamin D Düzeylerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi 10/12/2015 günü, saat 13:30'de Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Abdullah ERYAVUZ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Eğitimim boyunca bilgi ve birikimleri ile bana her konuda yol gösteren, bilimselliğin ve bilimsel araştırmanın ne olduğunu anlamama yardımcı olan tez konumun belirlenmesi, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi aşamasında karşılaştığım zorlukların üstesinden gelebilmem için hoşgörü ve anlayışla, sınırsız desteğini ve deneyimlerini esirgemeyen çok kıymetli tez hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN'a, eğitimim boyunca her konuda desteğini gördüğüm bilgi ve beceri ve mesleki tecrübelerini benimle paylaşan çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Tülay KÖKEN ve Sayın Prof. Dr. Sefa ÇELİK'e bana kattığı tüm kazanımlar için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Tezimin hasta ve kontrollerinin toplanması aşamasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Ufuk ÖZUĞUZ'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamda emeği geçen ve desteklerini esirgemeyen Sayın Arş. Grv. Dr. Halit Buğra KOCA, Sayın Uzm. Dr. Abdulkadir ÇAT, Sayın Arş. Grv. Ayhan VURMAZ'a içtenlikle teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca güzel arkadaşlıkları ve çalışmalarım sırasında destekleri için tüm Biyokimya ailesine teşekkür ederim.

Hayatım boyunca yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, onur ve gurur duyduğum annem ve babama, sonsuz özveri ve hoşgörü gösteren, çalışmalarına ortak olan, tez çalışmalarımı başından sonuna kadar yakından takip eden değerli eşime ve varlığı ile bana güç veren biricik oğluma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ecz. Hamide Buket ER
AFYONKARAHİSAR-2015

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tiroid Hormonlarının Yapısı ve Fonksiyonları.....	2
1.1.1. Tiroid Hormonlarının Fizyolojisi.....	2
1.1.2. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması.....	5
1.1.3. Tiroid Hormonunun Genel Etkileri.....	6
1.2. Tiroid Bezinin Fizyopatolojisi.....	7
1.2.1. Klinik Hipotiroidizm.....	7
1.2.2. Subklinik Hipotiroidi	8
1.2.3. Klinik Hipertiroidizm.....	8
1.2.4. Subklinik Hipertiroidizm	8
1.3. D vitamini	9
1.3.1. D vitamini sentezi	9
1.3.2. D Vitamini eksikliği ve intoksikasyonu.....	11
1.3.3. D Vitamini Eksikliğinin İskelet Sistemi Üzerine Etkileri.....	13
1.3.4. D Vitamini Eksikliğinin İskelet Sistemi Dışı Etkileri.....	14
1.4. Tiroid Hastalıkları ve Vitamin D.....	16
1.5. PTH Hormonu	16
1.6. Kalsiyum (Ca)	18
1.7. Tiroid Hastalıkları ve Oksidatif Stres	20
1.8. Lipid Peroksidasyonu.....	21
1.9. Sitokinler	22
1.9.1. IL-6.....	24
1.9.2. IL-17.....	24
1.9.3. IFN-Gama (IFN- γ).....	25
1.9.4. TNF-Alfa (TNF- α).....	25

1.10. Glutasyon	26
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
2.1. Örneklerin Seçimi.....	28
2.2. Biyokimyasal Analizler	29
2.2.1. TSH, fT ₃ ve fT ₄ analizi	29
2.2.2. 25(OH) Vitamin D analizi	29
2.2.3. PTH ve Kalsiyum analizi	30
2.2.4. Glutasyon analizi	30
2.2.5. MDA analizi.....	31
2.2.6. IL-6 analizi	31
2.2.7. TNF- α analizi	32
2.2.8. IFN- γ analizi	32
2.2.9. IL-17 analizi	33
2.3. İstatistiksel Analiz	33
3. BULGULAR	34
3.1. Serum TSH Düzeyleri	34
3.2. Serum fT ₃ Düzeyleri.....	35
3.3. Serum fT ₄ Düzeyleri.....	36
3.4. Serum 25(OH) Vitamin D Düzeyleri	38
3.5. Serum PTH Düzeyleri	39
3.6. Serum Ca Düzeyleri	40
3.7. Serum GSH Düzeyleri	41
3.8. Serum MDA Düzeyleri.....	42
3.9. Serum IL-6 Düzeyleri.....	43
3.10. Serum TNF- α Düzeyleri.....	45
3.11. Serum IFN- γ Düzeyleri	46
3.12. Serum IL-17 Düzeyleri.....	47
4. TARTIŞMA	49
5. SONUÇ	57
ÖZET.....	58
SUMMARY.....	60
KAYNAKLAR.....	62

ÖZGEÇMİŞ.....72

SİMGELER VE KISALTMALAR

aFGF	Asidik fibroblast büyüme faktörü
bFGF	Basık fibroblast büyüme faktörü
Ca	Kalsiyum
DIT	Düydodotirozin
DTNB	5,5'dithio-bis-2nitrobenzoik asid
EGF	Epidermal büyüme faktörü
EPO	Eritropoietin
GM-CSF	Granülosit/makrofaj koloni stimüle eden faktör
GSH	İndirgenmiş glutatyon
GSSG	Yükseltgenmiş glutatyon
H₂O₂	Hidrojen peroksit
HGF	Hepatosit büyüme faktörü
HRP	Horseradish peroksidaz
IFN-γ	İnterferon gama
Ig	İmmunglobulin
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGF-2	İnsülin benzeri büyüme faktörü-2
IL-6	İnterlökin 6
IL-17	İnterlökin 17
LIF	Lösemi inhibitör faktör
MDA	Malondialdehid
MES	M ethan sülfanik asit
MIT	Monoiyodotirozin
NGF	Sinir büyüme faktörü
NK	Natural killer
NO	Nitrik oksit
OH⁻	Hidroksil radikali
PDGF	Platelet orijinli büyüme faktörü
PTH	Parathormon

ROO[·]	Perosil radikali
ROT	Reaktif oksijen türleri
SDS	Sodyum dodesil sülfat
SOD	Süperoksit dismutaz
T₃	Triiodotiroinin
T₄	Tiroksin
TGF	Transföme edici büyüme faktörleri
TMB	Tetra metil benzidin
TNF-α	Tümör nekroz faktör-alfa
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tiroid stimulan hormon
VD₂	Vitamin D ₂
VD₃	Vitamin D ₃
VDR	Vitamin D Reseptörleri

ŞEKİLLER DİZİNİ	Sayfa
Şekil 1.1.1.1. Tiroid bezinde iyodun taşınması, T ₃ , T ₄ , oluşumu ve kana salınımı	3
Şekil 1.1.1.2. MIT ve DIT oluşumu	4
Şekil 1.1.1.3. Tiroid hormonlarının biyokimyasal sentezi	5
Şekil 1.3.1.1. D vitamini metabolizması	10
Şekil 1.3.1.2. Vücutta vitamin D sentezi	11
Şekil 1.10.1. Glutasyon sentezi ve siklusu	27
Şekil 3.1.1. Serum TSH düzeyleri	35
Şekil 3.2.1. Serum fT ₃ düzeyleri	36
Şekil 3.3.1. Serum fT ₄ düzeyleri	37
Şekil 3.4.1. Serum 25(OH) Vitamin D düzeyleri	38
Şekil 3.5.1. Serum PTH düzeyleri	39
Şekil 3.6.1. Serum Ca düzeyleri	40
Şekil 3.7.1. Serum GSH düzeyleri	42
Şekil 3.8.1. Serum MDA düzeyleri	43
Şekil 3.9.1. Serum IL-6 düzeyleri	44
Şekil 3.10.1. Serum TNF- α düzeyleri	45
Şekil 3.11.1. Serum IFN- γ düzeyleri	46
Şekil 3.12.1. Serum IL-17 düzeyleri	48

TABLolar DİZİNİ

Tablo 3.1. Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı	34
Tablo 3.1.1. Serum TSH düzeyleri	34
Tablo 3.2.1. Serum fT ₃ düzeyleri	36
Tablo 3.3.1. Serum fT ₄ düzeyleri	37
Tablo 3.4.1. Serum 25(OH) Vitamin D düzeyleri	38
Tablo 3.5.1. Serum PTH düzeyleri	39
Tablo 3.6.1. Serum Ca düzeyleri	40
Tablo 3.7.1. Serum GSH düzeyleri	41
Tablo 3.8.1. Serum MDA düzeyleri	43
Tablo 3.9.1. Serum IL-6 düzeyleri	44
Tablo 3.10.1. Serum TNF- α düzeyleri	45
Tablo 3.11.1. Serum IFN- γ düzeyleri	46
Tablo 3.12.1. Serum IL-17 düzeyleri	47

1. GİRİŞ

D vitamini klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev yapmaktadır. Güneş ışınlarının etkisiyle ciltte bir ön madde olarak üretilip, karaciğer ve böbrekte iki defa hidroksilasyona uğrayarak, biyolojik aktif şekline dönmektedir. Ayrıca D vitaminin aktif şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonları ile benzerdir (Dunn, 1998).

D vitamini sağlıklı kemik gelişimi sağlamanın yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde de gereklidir (Yavuz ve ark., 2014).

D vitamini aktif metabolitleri etkilerini hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleus içinde bulunan Vitamin D Reseptörleri (VDR) aracılığıyla göstermektedir. VDR barsak, kemik, böbrek dışında cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerde de bulunmaktadır. VDR içeren bu dokular aynı zamanda 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ üreten yerlerdir (Liu ve ark., 2006).

D vitamininin bilinen klasik fonksiyonu, kalsiyum homeostazını ve bunun sonucu olarak da kemik formasyonunu sağlamaktır. Ancak daha az bilinen fonksiyonlarından birisi de immün sistem üzerine etkisidir. Periferik kan mononükleer hücrelerinde VDR'nin tespitiyle, immün sistem regülasyonunda D vitamininin rolü olduğu bulunmuştur (Yavuz ve ark., 2014).

İnsanlarda diyetle D vitamini eksikliği otoimmün hastalıkların insidansını ve şiddetini artırdığı bilinmektedir. Multiple Skleroz, romatoid artrit, tiroitit ve Crohn hastalığının düşük D vitamini değerleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Yavuz ve ark., 2014; Mackawy ve ark., 2013). Ayrıca tiroit disfonksiyonunun oksidan-antioksidan dengenin bozulması ve inflamasyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Karabağ ve ark.,2010; Adams ve Hewison, 2010).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları A.D. Endokrinoloji polikliniğine başvuran hipotiroidi ve hipertiroidi tanılı hastalarda tiroid bezinin fonksiyon bozukluğunun D vitamin düzeyi ile ilişkisi, oksidan-antioksidan denge, kalsiyum metabolizmasına etkisi ve inflamatuvar sitokin düzeylerinde değişiklik yapıp yapmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. Tiroid Hormonlarının Yapısı ve Fonksiyonları

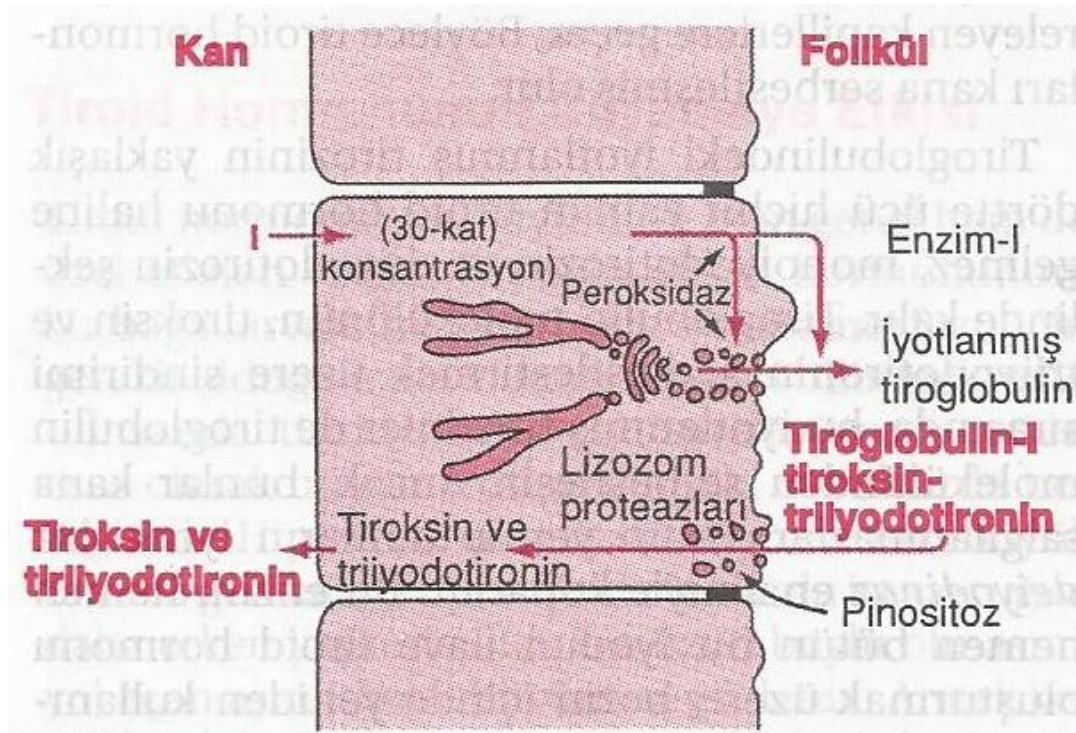
1.1.1. Tiroid Hormonlarının Fizyolojisi

Tiroid bezi boynun ön alt bölgesine yerleşmiş, trakeal kartilajın arasında, birbirine bağlı iki lobdan oluşan bir endokrin organdır. Tiroksin (T_4) ve triiodotiroinin (T_3) hormonlarını salgılayarak organizmada çeşitli metabolik olayların düzenlenmesinden sorumludur. Tiroid bezi fonksiyonlarını hipotalamustan salgılanan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve hipofizin anteromedial bölgesinden pulsatil olarak diüurnal varyasyon ile salgılanan tiroid stimulan hormon (TSH) düzenlemektedir (Masters ve Simons, 1996). TRH hipotalamusta yapılarak median eminens'deki primer pleksusa aksonlarla sonra, portal ven aracılığıyla anterior hipofize ulaşır (Guyton ve Hall, 2001). Anterior hipofizdeki tirotrop hücreleri uyararak, TSH (tirotropin) oluşum ve salınmasına neden olur. TRH salımı dolaşımdaki T_3 tarafından baskılanabilmektedir. T_3 , TSH sentezi üzerine de inhibitor etkilidir. Dolaşımdaki TSH miktarı, TRH'nin stimulan ve T_3 'ün inhibitor etkisi ile düzenlenir (Ede, 2006).

TSH glikoprotein yapıda bir anterior hipofiz hormonudur. TSH'nin yapım ve salgılanmasına etki eden faktörlerden TRH, katekolaminler ve vasopressin TSH'yi uyarıcı etki oluştururken, somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları baskılayıcı etki yapar. TSH, siklik adenzin monofosfat (cAMP) sisteminin aktivasyonu ile, tiroid hücresi sayısının ve büyüklüğünün, dolayısıyla salgı aktivitelerinin ve iyodürün

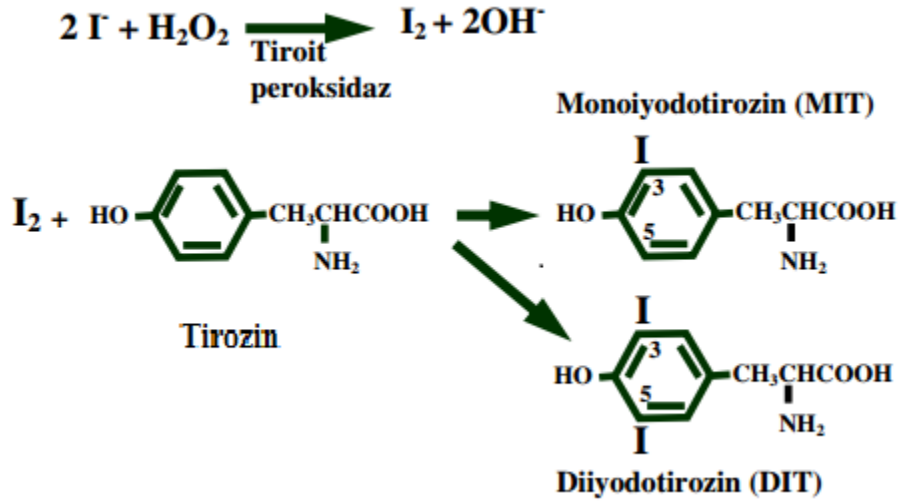
tutulmasının artmasına ve tiroid hormonlarının dolaşıma salınmasına neden olur (Barret ve ark., 2009). Kanda T_4 ve T_3 azalınca; pozitif geri bildirim ile hipofiz TSH, hipotalamus da TRH salımını artırır, tiroid hormonları artar. T_4 ve T_3 normalin üzerinde arttığında ise, negatif geri bildirim ile TSH ve TRH azalarak tiroid hormonları salımının azalmasını sağlar (Bianco ve Kim, 2006).

Tiroid hormonlarının sentezinde ilk basamak iyodun plazmadan aktif transportla tiroid hücreleri içine alınmasıdır (Şekil 1.1.1.1). Bu olayda tiroid hücre membranında bulunan “Na/I symporter” denilen bir protein görev yapar (Sayinalp, 2003). Sentezin ikinci basamağında iyot okside olur. Peroksidaz, iyodürü oksitleyerek tiroglobulin içindeki tirozin aminoasitlerine bağlanmasını sağlar (Guyton ve Hall, 2001). İyot hücre içerisinde belli bir seviyeye ulaşıncaya kadar oksitlenir. Elementer iyot tirozin amino asidinin aromatik zincirine bağlanarak organifikasyona uğrar (Jameson ve Weetman, 2004).

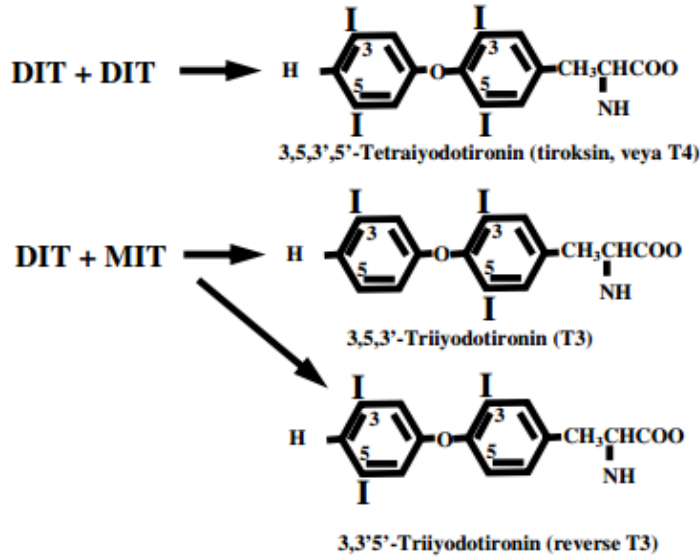


Şekil 1.1.1.1. Tiroid bezinde iyodun taşınması, T_3 , T_4 , oluşumu ve kana salınımı (Guyton ve Hall, 2001)

Tirozine bir iyodun bağlanmasıyla monoiyodotirozin (MIT), iki iyodun bağlanmasıyla diiyodotirozin (DIT) oluşur (Şekil 1.1.1.2). MIT ve DIT hormonal olarak inaktiftir (Saymalp, 2003). Sentezin üçüncü ve son basamağı eşleşmedir (coupling). MIT ve DIT molekülü birleşerek T_3 , iki tane DIT molekülü birleşerek T_4 'ü oluşturur (Jameson ve Weetman, 2004) (Şekil 1.1.1.3). Dolaşımdaki T_4 'ün tamamı ve T_3 'ün %20'si tiroid bezinde üretilir. T_3 'ün büyük bir kısmı karaciğer ve böbrek gibi dokularda 5'-deiodinaz enzimi aracılığıyla T_4 'ün deiyodasyonu sonucu ortaya çıkar. T_3 'ün tiroid hormon reseptörlerine olan etkisi T_4 'ten 4- 10 kat daha fazladır. Ayrıca tiroid hormonlarının biyolojik aktivitesinin büyük kısmı T_3 'ün hücrel etkileri sonucu oluşur. Tiroid hormonlarının yarı ömrü T_4 için 1 hafta, T_3 için 1- 3 gündür (Saymalp, 2003).



Şekil 1.1.1.2. MIT ve DIT oluşumu (Ede, 2006)



Şekil 1.1.1.3. Tiroid hormonlarının biyokimyasal sentezi (Ede, 2006)

1.1.2. Tiroid Hormonlarının Etki Mekanizması

Tiroid hormonları, hedef hücreye girişte pasif difüzyon veya ATP bağımlı aktif transport sistemini kullanır. Hücre çekirdeğindeki reseptörlerine bağlanarak, protein sentezini ve mRNA oluşumunu etkiler, böylece protein yapımı düzenlenir. Ayrıca mitokondrideki oksidasyon olaylarını hızlandırır ve hücre membran yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini de kontrol eder (Clement ve ark. 2002). Tiroid hormonları beyin, retina, uterus, ön hipofiz, akciğer, lenf nodülleri ve testisler gibi birkaç organın dışında bütün dokuların metabolizma hızını ve oksijen tüketimini artırır ve bazal metabolizma hızını düzenler (Barret ve ark., 2009). Tiroid hormonları sitozoldeki kendilerine özgü proteinler ve mitokondri iç zarındaki reseptörlerine bağlanarak etkilerini gerçekleştirir. Oksijen tüketimini, ATP oluşumunu, mitokondrilerin sayı ve etkinliğini artırır. Tiroid hormonlarının diğer önemli etkisi özellikle ergenlik öncesi dönemde büyümeyi uyarmasıdır. Hücrede büyüme hormonu reseptörlerinin oluşumunu arttırmakta ve enzim sistemlerini düzenlemektedir (Clement ve ark. 2002). Tiroid hormonları β adrenerjik reseptör sayısını düzenleyerek, katekolaminlere olan duyarlılığı arttırmaktadır. Adrenalin ve noradrenalin de metabolik etkilerini tiroid hormonları aracılığıyla gösterir (Guyton ve Hall, 2001). Tiroid hormonlarının artması, diğer endokrin bezlerin salgılaması

hızlarında ve dokuların hormonlara olan gereksinimlerinde değişikliklere neden olur. Örneğin tüm adrenal korteks hormonları, TSH salımını kısıtlayarak tiroid hormon salımını azaltabilmektedir. Ayrıca Kortikotropin Serbestleştirici Hormon (CRH) T₄'ün metabolize edilmesini stimüle etmektedir (Guyton ve Hall, 2001).

1.1.3. Tiroid Hormonunun Genel Etkileri

Tiroid hormonları enerji üretiminin ve termogenezin temel modülatörüdür. T₃ hormonu mitokondrial solunumu ve Adenozin trifosfat (ATP) sentezini arttırmaktadır. Hipertiroidide termogenez artarken hipotiroidide azalmaktadır (Silvestri ve ark. 2005). Tiroid hormonları beta adrenerjik reseptör sayısını artırır ve katekolaminlerin postreseptör etkilerini şiddetlendirir (Sayınalp, 2003). Normal iskelet büyümesi ve kemik kütlelerinin idamesi için tiroid hormonlarına ihtiyaç vardır. Hipotiroidi büyümede gerileme ve kemik formasyonunda bozulmaya, hipertiroidi ise kemik kütlelerinde azalma, kemik yaşında ilerleme, büyümede hızlanma ve osteoporotik fraktür riskinde artmaya neden olur (Galliford ve ark., 2005). Hipertiroidide kemik iliği aktivitesi artıp eritrositoz görülürken, hipotiroidide anemi sıklıdır. Hipotiroidide demir emiliminin azalması ve menorajiye bağlı olarak mikrositik, B12 ve Folat malabsorbsiyonuna bağlı makrositik veya normositik anemi görülebilir. Pernisyöz anemi de bu grupta genel popülasyona göre daha sık görülmektedir (Arık, 2008). Hipertiroidide kas kontraksiyonu ve relaksasyonu hızlanırken, hipotiroidide yavaşlamaktadır. Ayrıca sinir sisteminin normal gelişimi ve fonksiyonu için tiroid hormonları gereklidir. Fetal dönemde tiroid hormon yetersizliği mental retardasyona neden olur. Erişkinlerde hipertiroidi hiperaktiviteye, hipotiroidi hareketlerde yavaşlamaya yol açar (Sayınalp, 2003). Tiroid hormonları hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimini artırır (Arık, 2008). Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerine önemli bir regülatör etkisi vardır. T₃ nükleer reseptör proteinlerine bağlanarak birkaç önemli kardiyak genin ekspresyonuna aracılık eder. T₃ vasküler düz kasların gevşemesine yol açarak arteriyel direnci ve diyastolik kan basıncını azaltır. Hipertiroidide kardiyak kontraktilite ve kardiyak output artar, kardiyak hipertrofi gelişir, sistemik vasküler

direnç düşer ve supraventrikuler taşiaritmi (atriyal fibrilasyon) sıklığı artar. Hipotiroidide ise tam tersi durum söz konusudur (Fazio ve ark., 2004). Son zamanlarda birçok çalışmada düşük vitamin D düzeylerinin graves ve hashimoto tiroiditine katkısı olduğu gösterilmiştir. Vitamin D'nin antitiroid ilaçlar ve tiroid hormonları ile kombinasyonu otoimmün tiroid hastalıklarındaki otoimmün reaksiyonlarının baskılanmasında ve tiroid otoantikorlarının serum seviyesinin azaltılmasında etkilidir. Düşük serum vitamin D düzeyleri ve otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki araştırmacılar tarafından kabul edilmiştir (Wang ve ark., 2015).

1.2. Tiroid Bezinin Fizyopatolojisi

1.2.1. Klinik Hipotiroidizm

Tiroid bezinden yetersiz tiroid hormonu salınımı olarak tanımlanmaktadır. Klinik hipotiroidizmi hastalarda yüksek TSH (genelde 20 mU/L'den fazla) ve düşük serbest T₄ (fT₄) düzeyleri görülür. Serbest T₃ (fT₃) ölçümü tanı için yeterince güvenilir değildir. Prevalansı kadınlarda %1,4 civarında iken erkeklerde %0,1 kadardır (Baghchi ve ark., 1990). Hipotiroidinin en sık sebeplerinden bir tanesi Hashimoto tiroiditi olarak isimlendirilen otoimmün bir hastalıktır. Kronik lenfositik tiroidit veya otoimmün tiroidit olarak da isimlendirilen bu hastalık en sık orta yaş grubunda ve kadınlarda daha sık olmak üzere her yaş grubunda görülebilir (Wang ve Crapo, 1997). Çocuklarda tiroid disgenezisi, dishormonogenesi durumlarında; erişkinde ise otoimmün hastalıklarda, Graves tedavisi veya subtotal tiroidektomi sonrası görülebilen iyatrojenik destrüktif durumlarda, subakut, sessiz ve post partum tiroiditlerde iyot eksikliği gibi çevresel etkenlerle, lityum amiodaron kullanımı sonrası ve sarkoidoz, amiloidoz, lenfoma gibi infiltratif hastalıklarda hipotiroidi gelişebilir. Erişkinde genelde sinsi başlangıçlı olduğundan, hasta çeşitli tıbbi problemlerle hekime başvurabilir. Yorgunluk, halsizlik, somnolans, kilo artışı, konstipasyon, menoraji, soğuk intoleransı, artralji, miyalji, ödem, cilt kuruluğu, mental işlevlerin yavaşlaması, depresyon, nadiren de psikoz görülebilecek semptom ve bulgulardan bazılarıdır. Yaşlı hastalarda bilişsel bozukluk yapabileceğinden

ayırıcı tanıda depresyon veya demans ile birlikte değerlendirilmelidir (Baghchi ve ark., 1990).

1.2.2. Subklinik Hipotiroidi

Asemptomatik hastada, normal tiroid hormon düzeyleriyle beraber artmış TSH düzeyinin saptanması subklinik hipotiroidi olarak tanımlanmaktadır. TSH düzeyleri hafif artmıştır (4-10mU/L). Daha yüksek TSH düzeylerinde ise antitiroid antikör pozitifliği sık görülmektedir. Hashimoto tiroiditinin doğal seyrinde, hipertiroidizm cerrahisi veya I-131 tedavisi sonrası, lityum, iyot ve iyot içeren ilaçlarla (amiodaron, fenilbutazon, sulfonamidler) tedavi ile ortaya çıkabilir. Kadınlar erkeklere oranla iki kat daha fazla etkilenirler (Taşkın, 2010).

1.2.3. Klinik Hipertiroidizm

Hastalarda düşük TSH düzeyleri ile beraber, T₃, T₄ veya her ikisinin birlikte dolaşımdaki konsantrasyonlarının fazla olmasıdır. En yaygın nedenleri Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr ve toksik adenomadır. Kadınlarda erkeklere oranla 10 kat fazla görülür. Ayrıca toksik multinodüler guatr, TSH salgılayan pitüiter adenom, subakut ve post partum tiroditler, eksojen tiroid hormonu alımı durumlarında da görülebilir. Hastalarda hiperkinezi, kilo kaybı, terleme, palpitasyon, sinirlilik, menstruasyon bozuklukları, kusma, ishal, psikotik hastalıklar, oftalmopati, miyopati gibi belirti ve bulgular görülebilir (Taşkın, 2010).

1.2.4. Subklinik Hipertiroidizm

Asemptomatik hastada, normal düzeyde fT₃ ve fT₄ düzeyleriyle beraber, düşük TSH konsantrasyonlarının saptanmasıyla tanı konur. En çok, L-tiroksin tedavisi sonrası veya multinodular guatr sonrası ortaya çıkmaktadır. Prevalansı %1-

12 arasında değişir. Tedavi amaçlı tiroid hormonu kullanımı, otonom tiroid adenomları ve multinodüler guatr en sık subklinik hipertiroidi yapan etkenlerdir (Taşkın, 2010).

1.3. D vitamini

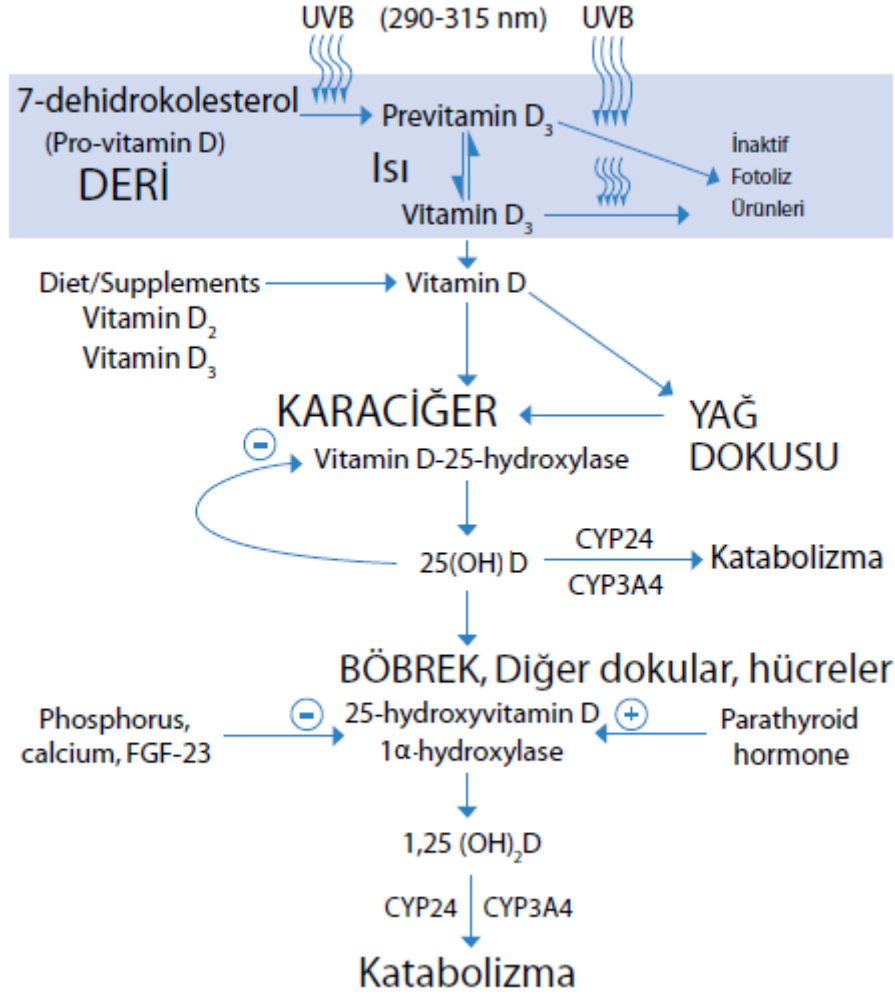
D vitamini insan vücudunda sentezlenebilen tek vitamindir (Dunn, 1998). Kalsiyum dengesi ve kemik metabolizması üzerinde D vitamini ve metabolitlerinin önemli rolü vardır (Dunn, 1998). Son yıllarda kalsiyum ve kemik dengesi üzerindeki rolüne ek olarak D vitaminin birçok hücre fonksiyonunu düzenlemedeki rolü yoğun şekilde araştırılmaktadır (Özkan ve Döneray, 2011).

1.3.1. D vitamini sentezi

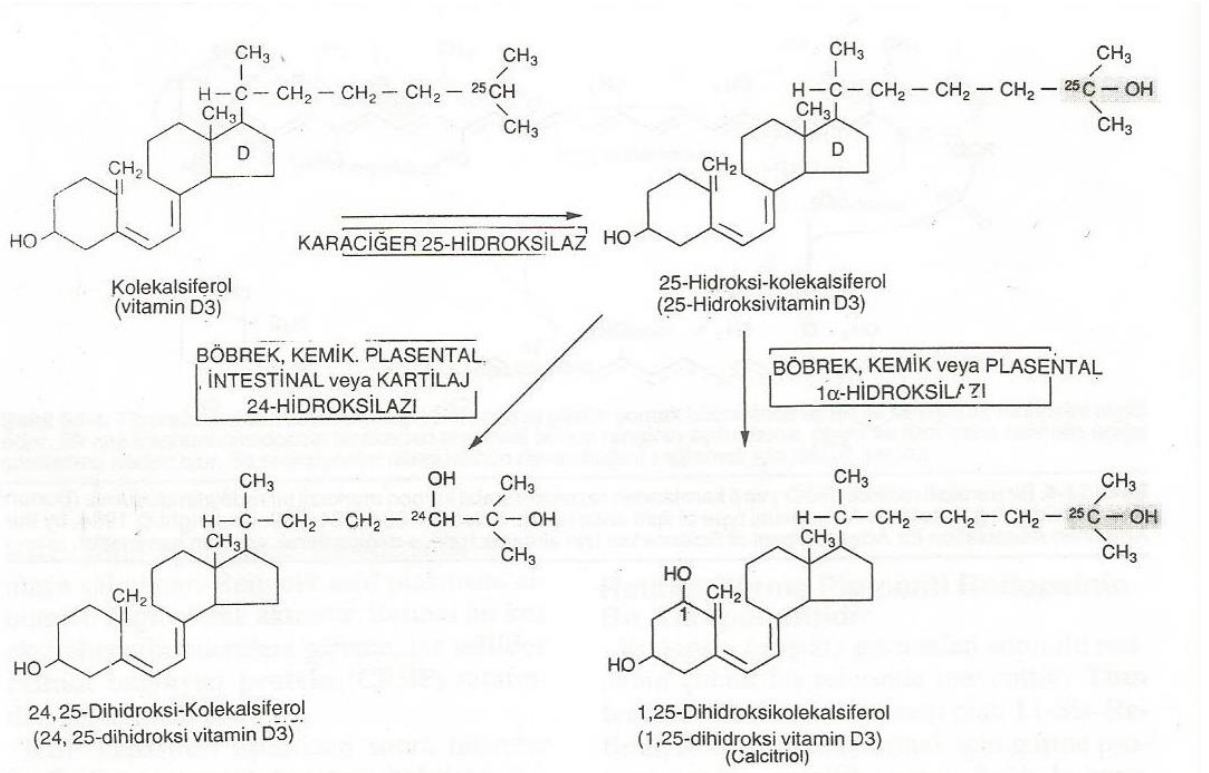
D vitamini yağda eriyen bir steroid prohormondur. D vitamininin vitamin D₂ (VD₂) (ergokalsiferol) ve vitamin D₃ (VD₃) (kolekalsiferol) olmak üzere iki formu mevcuttur. D vitamini ya diyetten VD₂ şeklinde gelir ya da epidermiste mevcut biyolojik olarak aktif olmayan provitamin D₃'ün (ProVD₃), VD₃'e dönüşmesi ile oluşmaktadır. ProVD₃ güneşin ultraviyole ışınları ile fotolize edilir ve bir previtamin olan PreVD₃'e dönüştürülür. Bu madde de biyolojik olarak inaktiftir. Solar spektrumun 290-315 nm dalga boyundaki UV ışınları atmosferden geçerek, derinin, epidermal proVD₃'ün, preVD₃'e fotokimyasal dönüşümünü sağlayacak olan epidermisteki stratum spinosum ve stratum bazalis tabakalarına ulaşır, 30 dakikada preVD₃ bu iki tabakada nonenzimatik olarak oluşur (Holick, 1994). Sonrasında D vitamini bağlayan proteinlerle (DBP) hedef organlara taşınırlar (Yavuz, 2014). Kolekalsiferol miktarı UV ışınlarının miktarı ile doğru orantılı, ciltteki pigmentasyon ile ters orantılıdır (Burçak, 2006) (Şekil 1.3.1.1).

D vitaminin başka bir kaynağı intestinal emilimdir. D vitamini, gıdalardan; vitamin D₂ şeklinde, süt, yağlı balık ve daha az olarak da yumurtadan alınır. Diyetle

alınan D vitamini, bağırsaktan absorbe edildikten sonra şilomikronlar içinde portal dolaşım aracılığı ile karaciğere taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile hidroksilasyona uğrar ve 25(OH) Vitamin D'ye dönüşür. Böbreklerin proksimal tübüllerindeki mitokondrilerde, 25(OH) Vitamin D'nin fizyolojik olarak aktif formu olan 1,25(OH)₂ Vitamin D'ye ileri hidroksilasyonu gerçekleşir (Yavuz ve ark., 2014) (Şekil 1.3.1.2).



Şekil 1.3.1.1. D vitamini metabolizması (Özkan ve Döneray, 2011)



Şekil 1.3.1.2. Vücutta vitamin D sentezi (Murray ve ark., 1993)

D vitamini sentezi, kalsiyum dengesi ile yakın ilişki içindedir ve parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor (P) düzeyleri ile düzenlenir. Hipokalsemi gelişirse, serum PTH konsantrasyonu artar ve kalsiyumun böbrekte tübüler geri emilimi arttığı gibi 1-alfa-hidroksilaz aktivitesinde artış da görülür. 1,25(OH)₂ Vitamin D üretimi artar ve intestinal kalsiyum emilimi artar (Yavuz ve ark., 2014)

1.3.2. D Vitamini eksikliği ve intoksikasyonu

Kişide vitamin D düzeyinin normal, eksik veya fazla olduğunu anlamak için 25(OH) Vitamin D düzeyine bakılmalıdır. Çünkü 25(OH) Vitamin D yarı ömrü 2-3 hafta olan major sirkülatuar formdur. Bu form hem Vitamin D alımını ve hem de endojen yapımı gösteren bir parametredir (Öngen ve ark., 2008). Biyolojik aktif form 1,25(OH)₂ Vitamin D yarı ömrü kısa olduğu ve sirkülatuar düzeyleri 25(OH) Vitamin D'den 1000 kat düşük olduğu için ideal ölçümde uygun değildir. Eğer hastada

vitamin D yetersizliği varsa intestinal kalsiyum Emilimi azalmakta ve iyonize kalsiyum azalmakta, paratiroid glandlarda PTH sentez ve salınımı artmaktadır. PTH salınımının artışına bağlı böbrekte 1,25(OH)₂ Vitamin D yapımı, böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonu ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artmaktadır. Sonuç olarak kişide D vitamini eksikliği olmasına rağmen PTH salınımının artışına bağlı olarak 1,25(OH)₂ Vitamin D seviyeleri normal veya artmış bulunmaktadır (Öngen ve ark., 2008).

Hashemipour ve arkadaşları Tahran'da Vitamin D düzeyleri üzerine yaptığı çalışmada erkek ve kadınlar arasında Vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (Hashemipour ve ark., 2004). Buna karşılık Sedrani (Sedrani, 1984), Al Jurayyan (Al-Jurayyan ve ark., 2002), Fida (Fida, 2003), Naeem (Naeem ve ark., 2011) ve arkadaşları kadınlarda erkeklere oranla daha az düzeyde Vitamin D saptamışlardır.

Vitamin D eksikliği dünyanın en yaygın beslenmeye dayalı eksikliğidir. Dünya nüfusunun %30-50 arasında görülmektedir (Sharifi ve ark., 2014). D vitamini eksikliği ilk olarak 1960'larda Whistler ve Glisson tarafından tanımlanmıştır (Dunn, 1998). D vitamini eksikliğine D vitaminin diyetle yetersiz alınması, yağ malabsorpsiyonuna yol açan hastalıklar, karaciğerde 25(OH) Vitamin D oluşumuna neden olacak hidroksilasyonun bozulması, böbreklerde 1,25(OH)₂ Vitamin D oluşumuna neden olacak hidroksilasyonun bozulması neden olabilir (Kennel ve ark., 2010). Ayrıca D vitamini eksikliği çölyak, Crohn hastalığı, pankreas yetmezliği, kistik fibrozis ve kolestazla seyreden karaciğer hastalığı gibi yağ malabsorpsiyonuna neden olan hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (Yavuz ve ark., 2014). Düşme riski olan yaşlı hastalarda, huzurevi sakinlerinde, yürümede, dengede zayıflık yaşıyan, görme bozukluğu olan ve kronik hastalıkları olan hastalarda D vitamini takviyesinin çok önemli olduğu görülmektedir (Halfon ve ark., 2015).

D vitamini eksikliği, kalsiyum ve fosforun intestinal Emiliminde azalmaya neden olur. D vitamini eksikliğinin erken döneminde hipofosfatemide, hipokalsemiden daha belirgindir. D vitamini eksikliğinin devam etmesi durumunda hipokalsemi

gelişir ve hiperparatiroidiye neden olan hipofosfatemide gözlenir. Kemikte demineralizasyon gelişir ve uzun süre devam ederse yetişkinlerde osteomalazi, çocuklarda raşitizm ile sonuçlanır (Kennel ve ark., 2010).

Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada Vitamin D eksikliğinin prevalansı yaşlılarda gençlere göre daha fazla görülmektedir. Ayrıca bayanlarda erkeklere göre daha fazla Vitamin D eksikliği görülmektedir (Sedrani ve ark., 1983).

D vitamininin toksik etkisi çok fazladır. Yavaş metabolize olur ve vücutta depo edilir. İntoksikasyonunda susuzluk, bulantı, kusma ve iştah kaybı görülmektedir (Yağm, 2006).

1.3.3. D Vitamini Eksikliğinin İskelet Sistemi Üzerine Etkileri

1,25(OH)₂ Vitamin D duodenumdan Ca absorpsiyonunu, ileumdan P absorpsiyonunu, kemik rezorpsiyonunu artırırken, böbrekten kalsiyum kaybını, paratiroid glandlardan PTH sentezini ve salınımını azaltmaktadır (Öngen ve ark., 2008).

Büyüme çağındaki çocuklarda D vitamini eksikliğine bağlı kemiklerin yetersiz mineralizasyonu ile karakterize olan raşitizm görülmektedir (Kennel ve ark., 2010). Yetişkinlerde görülen formuna ise osteomalazi denilmektedir. Osteoblastlar tarafından oluşturulan organik kemik yapının mineralizasyonunda yetersizlik mevcuttur (Bingham ve Fitzpatrick, 1993).

Vitamin D'nin biyolojik aktiviteleri esas olarak kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesi olmasına rağmen son 30 yıl içinde yapılan çalışmalar vitamin D'nin bağışıklık sistemi üzerinde de önemli rol oynadığını göstermektedir (Lemire ve ark., 1984; Rigby ve ark., 1984).

1.3.4. D Vitamini Eksikliğinin İskelet Sistemi Dışı Etkileri

Son çalışmalarda, pankreas, immün sistem, makrofajlar, vasküler endotel, epidermis ve plasenta gibi birçok dokuda D vitamini reseptörleri ve 1 alfa-hidroksilaz enziminin varlığı gösterilmiştir. Bu dokularda, 25(OH) Vitamin D, lokal olarak 1,25(OH)₂ Vitamin D'ye dönüşerek parakrin etki gösterebilmektedir (Bouillon, 2010).

D vitamininin kas fonksiyonu üzerine etkileri ile ilgili yapılan alışmalar, D vitamini düzeyi düşüklüğü ile kas güçsüzlüğü arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Kalıtsal D vitamini eksikliği olan çocuklarda kas güçsüzlüğü olduğu, 1,25(OH)₂ Vitamin D tedavisi ile düzelme olduğu belirtilmektedir (Muir ve Montero-Odasso, 2011).

Bu etkilerine ek olarak 1,25(OH)₂ Vitamin D hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, apoptozis ve anjiogenezisi üzerine odaklanmış 200'den fazla geni kontrol etmektedir. Ayrıca iyi bir immunomodülatör olarak görev yapmaktadır (Öngen ve ark., 2008).

Kanser ve D vitamini arasındaki ilişkiyi içeren in vitro çalışmalar, aktif D vitamini veya analoglarının hücre proliferasyonunu azaltabildiğini ve bunu sağlamak için çok sayıda geni aktive veya inaktive edebildiğini göstermiştir (Bouillon ve ark., 2006).

D vitamini bağışıklık sistemi üzerine önemli etkilere sahiptir. Dendritik hücreler, makrofajlar, T ve B lenfositler gibi antijen sunan hücrelerin üzerinde VDR bulunmaktadır. Bu nedenle teorik olarak D vitamini eksikliğinin otoimmün hastalık riskini arttırması beklenmektedir. Bu durumun varlığı hayvan modellerinde gösterilmiştir (Ponsonby ve ark., 2002). D vitamini, edinsel bağışıklık sisteminin aktivasyonunu baskıladığı halde, doğal bağışıklık sistemini özellikle monosit ve makrofajları aktive eder. Bakteri enfeksiyonuna yanıt olarak monosit ve

makrofajlarda VDR ve 1-alfa-hidroksilaz aktivitesi artar. Böylece mikobakteri gibi hücre içi mikroorganizmalara ciddi bir direnç oluşur (Liu ve ark., 2006).

Yapılan bir çalışmada non alkolik yağlı karaciğer hastalığı hastalarında vitamin D takviyesinin plasebo ile karşılaştırıldığında serum hsCRP'nin artışını engellediği görülmüştür. Ayrıca 1,25(OH)₂ Vitamin D'nin TH1 cevabını inhibe ettiği, TH2 cevabını aktive ettiği bulunmuştur. Bu durum inflamatuvar sitokinlerin üretiminin azalmasına ve antiinflamatuvar etkinin görülmesine neden olmaktadır (Sharifi ve ark., 2014).

Hipertansif hastalarda kan basıncı üzerine D vitamini desteğinin etkisini inceleyen çalışmalarda D vitamini tedavisi alanlarda, plasebo grubuna göre diastolik kan basıncının anlamlı düzeyde azaldığı gözlenmiştir (Witham ve ark., 2009). Kalp yetmezliği ve periferik arter hastalığı sıklığı da, 25(OH) Vitamin D düzeyi <20 ng/ml olanlarda daha yüksek oranda bulunmuştur (Kim ve ark., 2008).

Yapılan çalışmalardaki sonuçlar 1,25(OH)₂ Vitamin D'nin deneysel olarak otoimmün ensefalomyelit, romatizmal artrit, sistemik lupus eritematozus, tip 1 diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi hastalıkları baskıladığını göstermektedir (Deluca ve Cantorna, 2001; Abou-Raya ve ark., 2013; Grishkan ve ark., 2013; Ananthakrishnan ve ark., 2014, Skaaby ve ark., 2015).

Ayrıca klinik çalışmalar vitamin D takviyesinin romatoid artrit, multipl skleroz ve çocuklarda tip 1 diyabetin insidansını azaltabileceğini göstermektedir (Wang ve ark., 2015).

Tip 1 diyabet ile D vitamini arasında ilişki kurulması büyük ölçüde D vitamininin immün sistem üzerine etkisine bağlıdır. Yapılan bazı gözlemsel çalışmalar, D vitamini eksikliği ve tip 1 diyabet arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmalarda erken bebeklik döneminde D vitamini desteği alanlarda daha sonra tip 1 diyabet gelişme riskini %30 oranında azalttığı bildirilmektedir (Zipitis ve Akobeng, 2008).

D vitamini eksikliğinin şizofreni, alzheimer ve multipl skleroz gibi hastalıkların oluşma riskini arttırdığını gösteren yayımlar mevcuttur. D vitamini eksikliği ayrıca gestasyonel diyabet, preeklampsi ve düşük doğum ağırlıklı bebek riskinde artışa neden olmaktadır (Yavuz ve ark., 2014).

1.4. Tiroid Hastalıkları ve Vitamin D

D vitamini konsantrasyonundaki değişiklikler hasta seğimi, diyetle Vitamin D alımı, güneş işığına maruziyet ve mevsimsel değişikliklerden etkilendiği iēin hipertiroide D vitamini metabolizması ile ilgili veriler tutarlı değildir (Sworczak ve Wiśniewski, 2011). Hipertiroidi tedavisi ncesi 25(OH) kolekalsiferol konsantrasyonları normal (Bouillon ve ark., 1980, Jastrup ve ark., 1982, Macfarlane ve ark., 1982) ve azalmış (Park ve ark., 2007) bulunmuştur. Japonya'da yapılan ve 208 troid graves hastasını iēeren ēalıřmada bayanların % 40'ında erkeklerin ise yaklaşık % 20'sinde Vitamin D eksikliği görülmüştür (Yamashita ve ark., 2001). Hipertiroidinin kemik kütlesinde geri dönüşümlü kayba neden olduğu gösterilmiştir ve bu oluşum femur boyun kırığı riskini artırmıştır. Bu risk hipertiroidi tedavisi başladıktan yaklaşık 1 yıl sonra geri döner. Fakat kemik dansitesi ancak 1 ila 4 yıl arası eski haline döner (Vestergaard ve Mosekilde, 2003).

En güncel kanıtlar Graves hastalığı olan hastalarda düşük D vitamini düzeyleri ya da eksikliğinin prevalansının daha yüksek olduğunu doğrulamıştır (Xu ve ark., 2015).

1.5. PTH Hormonu

PTH sekresyonunun ana belirleyicisi ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonudur. Hipokalsemi paratiroid hücrelerinde sellüler adenil siklaz aktivitesini arttırır, PTH sentez ve salınımını uyarır. Hiperkalsemi ise PTH sekresyonunu baskılar (Jameson ve Weetman, 2004).

Magnezyum seviyesindeki akut değişimlerin PTH sekresyonu üzerine kalsiyuma benzer etkisi olduğu gösterilmiştir. İnorganik fosfat artışı ekstrasellüler sıvıdan kalsiyum iyonunun ayrılması ile kalsiyum konsantrasyonunda azalmaya neden olarak PTH salınımını arttırır. Epinefrin ise PTH sekresyonunu arttırmaktadır. Uzun süreli glukokortikoid tedavisi alan hastalarda da serum PTH konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (Arık, 2008). Alüminyum yüksekliği PTH sekresyonunu baskılamaktadır (Jameson ve Weetman, 2004; Avila ve ark., 2007).

D vitamininin PTH sekresyonunu modüle edici etkisi önemlidir. D vitamini metabolitleri ile PTH arasında negatif feedback mevcuttur. Paratiroid bezi hücrelerinde $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D reseptörlerinin bulunması, bu metabolitin PTH salgılanmasında önemli bir işlevi olduğunu düşündürmektedir (Jameson ve Weetman, 2004; Avila ve ark., 2007).

PTH sekresyonu diurnal bir ritim göstermektedir. Gece yarısı en yüksek seviyede salgılanmaktadır. PTH karaciğer kupffer hücrelerinde ve böbrekte metabolize edilmektedir (Jameson ve Weetman, 2004).

Biyolojik Aktivitesi:

PTH'nın ana görevi ekstrasellüler sıvıda kalsiyum konsantrasyonunu dengelemektir. Hormon kemik ve böbrek üzerine direkt ve $1,25(\text{OH})_2$ Vitamin D sentezi üzerinden barsakta indirekt etki göstererek serum kalsiyum konsantrasyonunu arttırır (Jameson ve Weetman, 2004).

Yüksek PTH düzeylerine günlerce maruziyet osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu artırır. Bu etkisi ile kemikten kalsiyum ve fosfatın salınımı uyarılır (Jameson, Weetman, 2004). PTH reseptörleri olan osteoblastlar ve stromal hücre prekürsörleri PTH'nın kemik oluşturucu etkilerinde çok önemlidir. PTH reseptörleri olmayan osteoklastlar ise kemik yıkımında aracılık eder. Osteoklastların PTH aracılığı ile uyarılmasının indirekt olduğuna inanılır. Bu olay kısmen osteoblastların

osteoklastları aktive etmek için salgıladıkları sitokinler (IGF-1, IL-6, GM-CSF vb) üzerinden gerçekleşir (Jameson ve Weetman, 2004).

Paratiroid hormonunun renal etkileri daha akuttur. PTH, proksimal renal tubulusta kalsiyum, sodyum, monohidrojen fosfatın reabsorpsiyonunu inhibe eder, distal renal tubulusta ise kalsiyum, magnezyum, sodyum ve hidrojen iyonu absorpsiyonunu artırır. Bu etkiler monohidrojen fosfat, sodyum, potasyum ve bikarbonatın renal klirensinde artış, kalsiyum, magnezyum ve hidrojen iyonlarının renal klirensinde ise azalma sağlar (Arık, 2008). PTH'nın proksimal tubulustaki en önemli işlevlerinden biri 1- α hidroksilaz enzimini aktive ederek 1,25(OH)₂ Vitamin D sentezini artırmasıdır (Jameson ve Weetman, 2004).

PTH, vitamin D metabolizması üzerine etkisiyle indirekt olarak ince barsaktan kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunu artırır. İntestinal hücre düzeyinde PTH'nın direkt etki ile kalsiyum transportunu arttırıcı etkisi olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur (Arık, 2008).

Sonuçta, PTH'nın kemik, barsak ve böbrek üzerindeki etkileri sonucunda serum kalsiyum düzeyinde artış meydana gelmektedir. Kemikten fosfat mobilizasyonunun hızlanması ve barsaktan fosfat absorpsiyonunun artması teorik olarak plazma fosfat düzeyinde yükselmeye neden olması beklenirken PTH'nın fosfatürük etkisiyle fosfat kaybı serum fosfat konsantrasyonunda azalmayla sonuçlanır (Jameson ve Weetman, 2004).

1.6. Kalsiyum (Ca)

Kalsiyum iyonu, insan fizyolojisinde hücre içi ve hücre dışı olaylarda kritik bir rol oynar. Kalp ve diğer dokularda eksitasyon–kontraksiyon işi, sinaptik geçiş ve diğer sinir sistemi fonksiyonları, trombosit agregasyonu, koagülasyon ve hormon sekresyonu ile diğer düzenleyicilerin ekzositozu gibi çeşitli fonksiyonların yerine

getirilmesi amacı ile insanlardaki hücre dışı kalsiyum düzeyi dar bir aralıkta sıkı bir şekilde düzenlenir (Yıldız, 2013).

Vücutta en bol bulunan beşinci element olan kalsiyum iskelet sistemi başta olmak üzere yumuşak dokularda ve hücre sıvılarında bulunmaktadır. Erişkin iskeletinde bulunan 1-1,2 kg kalsiyumun yaklaşık olarak %98 kadarı hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) kristalleri şeklindedir. Plazma kalsiyumunun yaklaşık olarak %50 kadarı serbest halde, %40 kadarı proteine bağlı bulunmakta ve %10 kadarı ise bikarbonat, laktat, fosfat ve sitrat gibi anyonlarla kompleks oluşturmaktadır. Proteine bağlı kalsiyumun yaklaşık olarak %80 kadarı albümine kalanı ise globulinlere bağlıdır. İskelet sistemi hücre içi ve hücre dışı sıvılara kalsiyum sağlayan ana depo olarak işlev görmektedir. Hücre içi sıvılarda bulunan kalsiyumun kalp ve iskelet kaslarının kasılması, hormon salgılanması, glikojen metabolizması ve hücre bölünmesini içeren birçok önemli fizyolojik fonksiyonu bulunmaktadır. Hücre dışı kalsiyumu ise hücre içi düzeyinin sürdürülmesi, kemik mineralizasyonu, kan pıhtılaşması ve plazma membran potansiyeli için gereklidir. Kalsiyumun fizyolojik olarak aktif şekli olan serbest (iyonize) kalsiyum düzeyinin serumda azalması sinir kas uyarılmasının artmasına ve tetaniye, artması ise sinir kas uyarılmasının azalmasına neden olmaktadır. Hücre içinde ikinci haberci olarak görev yapan kalsiyum, enzim aktivitesini ve hormon salgılanmasını düzenlemektedir (Yalçın, 2006).

Kan kalsiyumunun tamamına yakın bölümü plazmada bulunmaktadır. Hücre dışı/hücre içi kalsiyum oranı iyon pompasıyla düzenlenmektedir. Bu düzenlenmede hücre içi kalsiyum reseptörü kalmodulin etkili olmaktadır (Yalçın, 2006).

Kalsiyum homeostazının sağlanmasında ince bağırsak, böbrek ve iskelet sistemi rol oynar. Ayrıca gebelikte plasenta ve fetus, emzirme döneminde meme bezleri homeostazda önem taşır. Kalsiyum homeostazı kalsiyum metabolizması ile ilişkili olan organları etkileyen paratiroid hormon ve 1,25-dihidroksi-kolekalsiferol gibi hormonlarla düzenlenmektedir. Kalsiyum metabolizmasında etkili olan diğer

hormonlar tiroid hormonları, büyüme hormonu, adrenal glukokortikoidler ve gonad steroidleridir (Yalçın, 2006).

1.7. Tiroid Hastalıkları ve Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türlerinin biyomoleküller ile reaksiyona girmesi sonucunda toksik etkiler meydana gelir. Bu sebeple gelişen patolojik duruma oksidatif stres denir (Kıran, 2007). Oksidatif stres vücutta oksijen radikallerinin üretimindeki artışla olduğu gibi artış olmadan da indüksiyonlar sonucu artan nitrik oksit (NO) sentezi ile de olabilir (Kurban ve Mehmetoğlu, 2005). Atomik ya da moleküler yörüngesinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunduran molekül ya da iyonlara serbest radikal denir (Kıran, 2007). Serbest radikaller oldukça reaktiftir. Çevresindeki atom ve moleküllere saldırırlar. Radikal olmayan maddelerle etkileşime kolayca girerler ve onları da radikal yapabilirler. Böylece bir dizi zincir reaksiyon başlatabilirler. Radikaller hücrede geri dönüşümlü ya da dönüşümsüz değişikliklere sebep olabilirler (Kıran, 2007). Serbest radikaller hücrenin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederek hücre yapısının bozulmasına neden olurlar. Biyolojik sistemlerdeki reaktif oksijen türleri (ROT), süper oksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali ($\cdot OH$), NO, peroksil radikali ($ROO\cdot$) gibi serbest radikaller ile radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) oksidatif stresin başlıca nedenleridir (Altan ve ark, 2006).

Membran lipid ve proteinlerini yıkarak hücre membranını sertleştirir ve hücre fonksiyonunu engellerler. Serbest radikaller membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları ile zincirleme tepkimeye girerek lipid peroksidasyonunu başlatır ve lipid radikalleri oluşur. Oksidasyonla malondialdehit (MDA) ara ürünü oluşur. Malondialdehit miktarı ve oluşan membran hasarı doğru orantılıdır ve hasar geri dönüşümsüzdür. Nükleusta DNA çift sarmalının ayrılmasına veya nükleik asit baz değişimlerine neden olurlar böylece DNA'yı kırılma ve mutasyonlara hazır hale getirirler. Protein aminoasit yan zincirinde oksidasyon ve protein-protein çapraz bağ oluşumuna yol açarlar. Böylece proteolizise yatkınlık

oluşur ve normal protein fonksiyonu azalır. Bunun sonucunda enzimlerin, transport sistemlerin, reseptörlerin rol aldığı hücresel olaylar etkilenir. Monosakkaritlerin okside olmasıyla okzoaldehitler oluşur. Okzoaldehitler de protein, DNA ve RNA ile çapraz bağ yaparak antimitotik etki ile kanser ve yaşlanmaya yol açarlar. Bağışıklık sistemindeki hücreleri tahrip ederek bağışıklık sisteminin bozulmasına sebep olurlar. Bu etkiler oksidatif stres olarak bilinen DNA mutasyonları, hücre ölümleri ve hastalıklar gibi ciddi hasarlara yol açarlar (Kıran, 2007).

Antioksidanlar canlı hücrelerde protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi maddelerin oksidasyonunu önleyen ya da geciktiren maddelerdir. Antioksidanların bu etkisine antioksidan savunma denir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonlarını engeller, lipid peroksidasyonunu inhibe ederler, peroksitleri nonradikal ürünlere dönüştürerek etki gösterirler. Okside substratın oksidasyonunu geciktirir veya inhibe ederler (Şimşek, 1999).

Antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayanlar olmak üzere iki grupta toplanırlar. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), peroksidaz, glutatyon redüktaz (GR) gibi antioksidanlar enzimatik olarak sınıflandırılırken, GSH, vitamin C, ürat, bilirubin, albumin, seruloplazmin, transferritin, laktoferrin non enzimatik olarak sınıflandırılmıştır (Tekkes, 2006).

1.8. Lipid Peroksidasyonu

Hücre membranında peroksidatif hasara duyarlı doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu hücresel hasarın nedenlerinden biridir. Peroksidasyon sonucu oluşan hidroperoksitler metal iyonlarının etkisiyle bazı enzimatik tepkimelere katılırlar ve etan, pentan malondialdehid, kemiluminesans ve fluoresans veren bileşikler elde edilir. Lipid peroksidasyonu sonucu membran geçirgenliğinin artması ve potansiyel kayba bağlı toksik etkide artış, proteolitik etkinin şiddetlenmesine, katabolik enzimlerin aktivitesinde artışa, apoptozun hızlanmasına ve DNA kırılmalarına yol açmaktadır (Sözmen, 2006).

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan serbest radikaller (özellikle MDA) hücre çekirdeğinde DNA ile tepkimeye girer ve sitotoksositeye neden olur. Serbest radikallerin hücredeki bu etkileri sonucu pek çok hastalığın oluşabileceği düşünülmektedir (Sözmen, 2006). MDA doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucunda oluşan bir sekonder üründür. Bu ürünün uzun ömürlü ve yüksek reaktiviteye sahip olması nedeniyle dokulardaki düzeyleri 1960'lı yıllardan günümüze kadar peroksidasyonun şiddetini belirlemek için kullanılmaktadır. MDA en çok linolenik asit, araşidonik asit gibi ikiden fazla çift bağ içeren doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşmaktadır. Bazen eikozonoidlerin enzimatik metabolizması sırasında da ortaya çıkabilmektedir. Fizyolojik pH'da serbest enolat formunda bulunan MDA, amino gruplarına karşı düşük reaktivite gösterirken düşük pH'da reaktivitesinin artmasından dolayı proteinleri de olumsuz etkilemektedir. MDA, özellikle lizin kalıntıları olmak üzere birçok kalıntıda modifikasyonlara, molekül içi ve moleküller arası çapraz bağların oluşmasına neden olmaktadır. MDA'nın hücre membranlarının geçirgenliğini artırdığı, membranların iyon alışverişine etki ederek hücre içi iyon dengesini bozduğu, enzim aktivitelerinin bozulmasına, DNA'nın yapısında kırılmalara ve baz değişimlerine neden olduğu bildirilmektedir (Ignarro ve ark., 1987; Repine ve ark., 1997; Rio ve ark., 2005).

1.9. Sitokinler

Sitokinler immün ve inflamatuvar reaksiyonları düzenleyen mikroorganizma ve diğer antijenlere cevap olarak üretilen polipeptid yapılardır. Kazanılmış immüntenin aktivasyon fazında sitokinler lenfositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarırlar. Doğal ve kazanılmış bağışıklığın efektör fazında ise mikroorganizma ve diğer antijenleri elimine etmek için farklı efektör hücreleri aktive ederler. Sitokinler çoğunlukla kaynak aldığı hücelere göre sınıflandırılır. Mononükleer fagositler tarafından üretilen sitokinler monokin; lenfositler tarafından üretilen sitokinler ise lenfokin olarak isimlendirilir. Çoğu sitokinler lökositler tarafından salgılanıp hedef hücre olarak diğer lökositleri etkilediği için interlökin olarak isimlendirilir (Abbas ve Lichtman, 2005). 1983 yılından bu yana $1,25(OH)_2$

Vitamin D'nin T hücre çoğalmasını ve mitojen stimülasyon sonrasında seçilmiş sitokinlerin salgılanmasını inhibe ettiği tanımlanmıştır (Rigby ve ark., 1984).

Sitokinlerin sınıflandırması sitokinler arasındaki fonksiyonel benzerliklere ve etki mekanizmalarına göre yapılmaktadır. Sitokinler başlıca şu ana gruplara ayrılmaktadır (Güneş, 1999).

1) Büyüme faktörleri

Epidermal büyüme faktörü (EGF), platelet orijinli büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), insülin benzeri büyüme faktörü-2 (IGF-2), sinir büyüme faktörü (NGF), asidik fibroblast büyüme faktörü (aFGF), basık fibroblast büyüme faktörü (bFGF), neurolokin, amfiregulin, hepatosit büyüme faktörü (HGF)

2) Lenfokinler

İnterlökin-1 α , (IL-1 α), IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15

3) Koloni stimüle eden faktörler

Granülosit/makrofaj koloni stimüle eden faktör (GM-CSF), Granülosit-CSF, Multi-CSF, Eritropoietin (EPO), Lösemi inhibitör faktör (LIF)

4) Transforme edici büyüme faktörleri (TGF)

TGF- α , TGF- β

5) Tümör nekroz faktörleri

TNF- α , TNF- β

6) Interferonlar

IFN- α , IFN- β , IFN- γ (Güneş, 1999)

1.9.1. IL-6

Başlıca salgılandığı hücreler; T lenfositler, monositler, makrofajlar, fibroblastlar, endotel hücreleri, mast hücreleri, hepatositler, nöronal hücreler ve astrositlerdir. Salgılandıktan sonra T ve B lenfositler, hepatositler ve hipotalamus üzerinde çeşitli etkileri vardır. Akut faz yanıtında rol almakta, hepatositlerden akut faz proteinlerinin (seruloplazmin) üretimini uyarmakta, antikoagülan protein S düzeyini artırmaktadır B hücrelerinin immünglobulin (Ig) salgılayan plazma hücrelerine farklılaşmasını sağlamaktadır. T hücre çoğalması için kofaktördür. Megakaryosit gelişmesinin, primitif hematopoetik progenitör hücrelerin hücre döngüsüne girişini, trombosit üretimini, T ve B lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasını artırmaktadır. Endojen pirojen gibi etki göstermektedir (Aslan, 2006). IL-6'nın çeşitli fonksiyonları vardır. Doğal bağışıklıkta hepatositlerden akut faz proteinlerinin salınımını aktive eder. Bu da sistemik inflamasyon etkisi meydana getirir. IL-6 kemik iliğindeki öncüllerinden nötrofillerin salınımını stimule eder. Kazanılmış immunitede IL-6 B lenfositlerin büyümesini uyarır (Abbas ve Lichtman, 2005).

1.9.2. IL-17

CD4+T lenfositler başlıca salgılandığı hücrelerdir. Vücutta birçok hücre hedefleri arasındadır. Özellikle epitel, endotel ve fibroblast hücreleri etkilemektedir. İndirekt proinflamatuvar ve hematopoietin özellikleri vardır (Kokuludağ, 2003). Transforming growth factor (TGF) beta varlığında bile enflamasyonu teşvik için doku aktivasyonunu sağlamaktadır (Baylan, 2010). Ayrıca 1,25(OH)₂ Vitamin D'nin

Th17 hücrelerinden IL-17 salgılanmasını inhibe ettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Palmer ve ark., 2011).

1.9.3. IFN-Gama (IFN- γ)

Th1 lenfositler ve Natural Killer (NK) hücrelerinden salgılanır. Makrofaj ve NK hücre aktivasyonunu sağlamaktadır. Çeşitli hücre tiplerinde MHC sınıf I antijenlerinin, antijen sunan hücrelerde MHC sınıf II antijenlerinin yüzey, çeşitli hücre tiplerinde MHC sınıf II antijenlerinin de novo ekspresyonunu artırmakta ve antitümör aktivite göstermektedir. Antiviral aktivite, hücre içi patojenlerin makrofajlar tarafından öldürülmesinin uyarılması gibi etkileri vardır. Th1 gelişimini uyarır. Th2 gelişimini inhibe eder (Kokuludağ, 2003; Aslan, 2006). Ayrıca, 1,25 (OH)₂ Vitamin D, IL-2 ve IFN- γ transkripsiyonunu inhibe eder (Tsoukas ve ark., 1984). Makrofajı aktive eden ana sitokin IFN- γ 'dır. Doğal bağışıklık ve kazanılmış hücrel bağışıklıkta kritik rol oynamaktadır (Abbas ve Lichtman, 2005).

1.9.4. TNF-Alfa (TNF- α)

Mononükleer fagositler, nötrofiller, T ve B lenfositler ve NK hücreleri başlıca salgılandığı hücrelerdir. Başlıca makrofajlar, T hücreleri ve NK hücrelerinde etkilerini gösterirler. Enfeksiyon ve tümörlere karşı konak savunmasında rol oynar. Antitümör ve tükenme(kaşeksi) gibi etkileri vardır. IL-1'e benzer inflamasyon ve akut faz yanıtlarının uyarılması, ateş oluşumu, T lenfositlerin ve makrofajların aktivasyonu, B lenfositlerin proliferasyonu ve antikor yapımı gibi etkiler oluşturur (Kokuludağ, 2003; Baylan, 2010; Aslan, 2006).

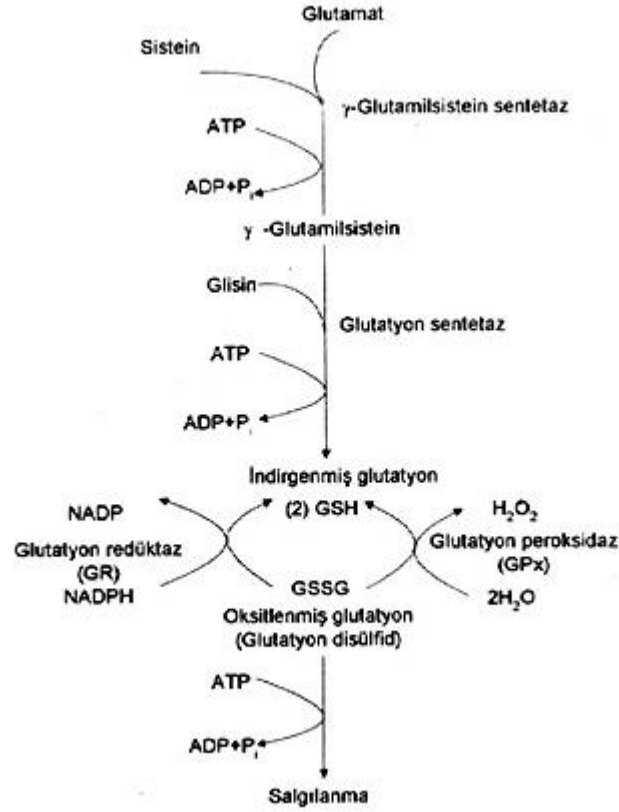
TNF- α Gr (-) bakteriler ve diğer infektif mikroorganizmalara karşı akut inflamatuvar cevapta rol alan asıl sitokindir. TNF- α 'nın asıl kaynağı mononükleer fagositler olmasına rağmen antijenle uyarılmış T hücreler, NK hücreleri ve mast hücreleri tarafından da salınır. Lipopolisakkaritlerce aktive olmuş makrofajlar TNF- α

salınımında etkilidir. T hücreleri ve NK hücrelerinden salınan IFN- γ lipopolisakkaritle stimule olmuş makrofajlardan TNF- α salınımını artırır. TNF- α nın ana fizyolojik fonksiyonu nötrofil ve monositleri enfeksiyon bölgesine göç ettirmek için aktive etmektir (Abbas ve Lichtman, 2005).

1.10. Glutasyon

Glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptid olan glutasyon indirgenmiş (GSH) ve yükseltgenmiş (GSSG) şekilde bulunmaktadır. Hücrenin yükseltgenme indirgenme dengesini koruyan önemli bir indirgen ve antioksidan olan glutasyon, hücreleri endojen ve eksojen kaynaklı oksidanların zararlı etkilerinden korumaktadır. Proteinlerdeki -SH gruplarının korunması ve amino asitlerin hücre içine taşınmasında rol oynamaktadır (Sözmen, 2006).

Hemoglobin yapısının korunması, membranın deformasyon özelliğinin ve sürekliliğinin sağlanması için eritrositlerde oksidatif hasarlardan korunma mekanizmaları bulunmaktadır. Normal koşullarda hücrede oluşan methemoglobinin (günde yaklaşık %3 kadar) çoğu, NAD⁺ bağımlı methemoglobin redüktaz ile katalizlenen tepkime sonucunda hemoglobine indirgenmektedir. Az miktarda methemoglobin ise GSH tarafından NADP⁺ bağımlı glutasyon peroksidazın katalizlediği tepkimeye katılmaktadır. Diğer taraftan lipid peroksidasyonuna karşı selenyum içeren glutasyon peroksidaz, eritrositte oluşan peroksit gruplarını zararsız hidroksil gruplarına çevirmektedir. Bu tepkimede GSH indirgenmektedir. Tripeptid yapısındaki glutasyon methemoglobin ve peroksidlerin indirgenmesi sırasında disülfitle bağlı okside glutatyona (GSSG) yükseltgenmektedir. Tekrar kullanılabilmesi için GSSG, NADPH bağımlı glutasyon redüktaz ile indirgenmekte ve GSH oluşturulmaktadır (İşlekel, 2006) (Şekil 1.10.1).



Şekil 1.10.1. Glutatyon sentezi ve siklusu (Zengin ve ark., 1998)

Pentoz fosfat yolunda elde edilen NADPH üretimi ile eşleşen glutatyonun indirgenmesi sonucu yaşamsal önemi olan enzimlerin ve hemoglobinin oksidasyonu önlenmektedir (İşlekel, 2006).

Detoksifikasyon ürünlerinin vücuttan idrarla kükürt içeren metabolitler olarak atıldığı bilinmektedir. İdrarla değişik şekillerde bulunabilen kükürdün organik bir moleküle bağlanarak oluşturduğu merkaptürik asit idrarla atılmaktadır. Tripeptid yapısındaki glutatyon (gama glutamilsisteinilglisin) merkaptürik asit oluşumunda rol oynamaktadır. Elektrofilik olan ksenobiyotikler, glutatyon S-transferazlar ile nükleofilik bir molekül olan glutatyonla konjuge edilmektedirler (Aslan, 2006).

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

2.1. Örneklerin Seçimi

Çalışmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları A.D. Endokrinoloji polikliniğine başvuran alkol ve sigara kullanmayan, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi herhangi bir kronik rahatsızlığı olmayan hastalar dahil edilmiştir. Hasta numuneleri ocak ile nisan ayları arası toplanmıştır.

Hastaların klinik özellikleri ve fizik muayeneleri yapılmış, serum tiroit stimüle edici hormon (TSH), serbest T₃ (fT₃), serbest T₄ (fT₄) düzeylerinin tayini ile tanı konulmuştur. Çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıbbi Etik Kulununun 13.04.2013 tarih ve 28617 sayılı kararıyla etik kurul onayı alınmıştır.

Hastalar fT₃, fT₄ ve TSH düzeylerine göre 15 subklinik ve 15 klinik hipotiroidi ile 15 subklinik ve 16 klinik hipertiroidi hastası olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Çalışmamıza kontrol grubu olarak da alkol, sigara kullanmayan, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi herhangi bir kronik rahatsızlığı olmayan tiroid ve oksidatif stres metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanmamış 29 hasta alınmıştır.

Kanlar 12 saat gece açlığından sonra sabah alınmış pıhtılaşmaları beklendikten sonra 4000 rpm de 5 dk. santrüfuj edilmiş ve çalışmaya hazır hale getirilmiştir. Hormon parametreleri (TSH, fT₃, fT₄) çalışıldıktan sonra bir kısım serum ependorf tüplere alınarak daha sonra çalışılacak parametreler için -20°C'de çalışma gününe kadar derin dondurucuda saklanmıştır.

2.2. Biyokimyasal Analizler

Tez çalışmasının biyokimyasal analizleri Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarlarında yapılmıştır. Hastaların seçilmesi sırasında fT_3 , fT_4 ve TSH düzeyleri saptanan ve -20°C 'de saklanan serum örneklerinde 25(OH) Vitamin D, Ca, PTH, IL-6, IL-17, IFN-gama, TNF- α , MDA ve GSH düzeyleri saptanmıştır.

2.2.1. TSH, fT_3 ve fT_4 analizi

Analizler elektrokemilüminesans (ECLIA) yöntemi ile Cobas e-601 Elecsys (Roche, Germany) cihazı ile aynı firmanın kitleri kullanılarak (Roche, Germany) yapılmıştır. Testlerin referans değerleri; fT_3 için 1,80-4,60 pg/mL; fT_4 için 0,89-1,80 ng/dL; TSH için 0,27-4,20 $\mu\text{U/mL}$ dir.

2.2.2. 25(OH) Vitamin D analizi

Serum 25(OH) Vitamin D düzeyleri ELISA yöntemi ile 25(OH) Vitamin D Total ELISA Kiti (DIA Source, Belgium) kullanılarak tayin edilmiştir.

Üretici firma talimatları doğrultusunda, kontrol ve hasta serumundan sırası ile kuyucuklara 50 μl eklenmiştir. Üzerine 150 μl inkübasyon buffer eklenmiş ve yatay karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığında 2 saat inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyon sonrası 3 kez yıkama yapılmış ve her kuyucuğa 200 μl HRP (horseradish peroksidaz) konjugatı eklenmiştir. Oda sıcaklığında 30 dakika yatay karıştırıcı üzerinde bekletildikten sonra üç kez yıkama işlemi tekrarlanmış ve yıkama işleminin ardından 100 μl kromojenik solüsyon tüm kuyucuklara eklenmiştir. 15 dakika yatay karıştırıcı üzerinde kuyucuklar bekletildikten sonra 100 μl stop solüsyonu kuyucuklara eklenmiş sonrasında Trinity Biotech Captia Reader cihazı ile 450 nm dalga boyunda okuma yapılmıştır.

25(OH) Vitamin D referans değerleri: 10 ng/ml'den az ise eksiklik, 10-29 ng/ml arasında ise yetersizlik, 30-100 ng/ml arasında ise yeterli, 100 ng/ml'den yüksek ise toksisite olarak değerlendirilmiştir.

2.2.3. PTH ve Kalsiyum analizi

Serum PTH analizleri elektrokemilüminesans (ECLIA) yöntemi ile Cobas e-601 Elecsys cihazı (Roche, Germany) ve aynı firmanın kitleri (Roche, Germany) kullanılarak yapılmıştır. Kalsiyum analizleri ise spektrofotometrik yöntemle Cobas e-501 otoanalizörü ve Roche ticari kitleri (Roche, Germany) kullanılarak yapılmıştır.

PTH referans değerleri; 15,0 - 65,0 pg/mL.

Ca referans değerleri; Çocuk (2 - 12 yaş): 8,8 - 10,8 mg/dL, yetişkin (18 - 60 yaş): 8,6 - 10,0 mg/dL, yetişkin (60 - 90 yaş): 8,8 - 10,2 mg/dL'dir.

2.2.4. Glutasyon analizi

Serum glutasyon analizi Cayman ticari kitleri (Cayman Chemical, USA) kullanılarak spektrofotometrik yöntemle tespit edilmiştir.

Üretici firma talimatları doğrultusunda, ilk 6 kuyucuğa 50 µl standartlar eklenmiştir. Sonraki kuyucuklara ise 50 µl hasta serumları konulmuştur. Ayrı bir şişede 11,25 ml MES (M ethansülfonik asit) buffer, 0,45 ml kofaktör karışımı, 2,1 ml enzim karışımı, 2,3 ml su ve 0,45 ml DTNB (5,5'dithio-bis-2-nitrobenzoik asit) olmak üzere bir karışım hazırlanıp, her kuyucuğa bu karışımdan 150 µl eklenmiştir. 410 nm dalga boyunda 5 dakikada bir 25 dakika boyunca okuma yapılarak hesaplama yapılmış, çıkan sonuçlar µM olarak ifade edilmiştir.

2.2.5. MDA analizi

Serum MDA analizi spektrofotometrik yöntem ile MDA (TBARS) Assay Kiti (Cayman chemical, USA) kullanılarak yapılmıştır.

Üretici firma talimatları doğrultusunda 5 ml'lik küçük ependorflara 100 µl standart ve hasta serumu eklenmiş, ependorflara 100 µl SDS (sodyum dodesil sülfat) solüsyonu eklenerek karıştırılmıştır. Bütün ependorfların dip tarafına 4 ml renk reaktifi eklenmiş ve ependorflar kaynayan suyun içinde bir saat inkübe edilmiştir. İnkübasyonun sonunda ependorflar dikkatlice alınıp stop solüsyonu eklenmiş ve buz banyosunda 10 dakika beklenmiştir. Sonrasında ependorflar 1600 g x 10 dakika santrifüj edilmiştir. Her ependorftan 150 µl alınıp temiz plaktaki kuyucuklara konulmuştur. 540 nm dalga boyunda okuma yapılmış, çıkan sonuçlar µM olarak ifade edilmiştir.

2.2.6. IL-6 analizi

Üretici firma talimatları doğrultusunda ELISA yöntemi ile serum IL-6 düzeyleri; IL-6 EASIA Kiti (DIA Source, Belgium) kullanılarak tespit edilmiştir.

Üretici firma talimatları doğrultusunda tüm kuyucuklara 50 µl inkübasyon buffer konulmuş sonrasında sırası ile 100 µl kontrol veya hasta serumları eklenmiştir. Yatay karıştırıcı ile 1 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda 3 kez yıkanmıştır. Yıkama sonrası 100 µl anti IL-6 HRP konjugatı ve 50 µl numune seyreltici konulmuştur. Yatay karıştırıcıda 1 saat ikinci kez inkübe edilmiş sonrasında tekrar 3 kez yıkanmıştır. Yıkama sonrası 200 µl kromojenik solüsyon konulmuş 15 dakika inkübasyon sonrası 100 µl stop solüsyon eklenmiştir. Sonrasında Trinity Biotech Captia Reader cihazı ile 450 nm dalga boyunda okuma yapılmış, çıkan sonuçlar pg/mL olarak ifade edilmiştir.

2.2.7. TNF- α analizi

Serum TNF- α düzeyleri üretici firma talimatları doğrultusunda ELISA yöntemi ile TNF- α EASIA Kiti (DIA Source, Belgium) kullanılarak tayin edilmiştir.

Üretici firma talimatları doğrultusunda tüm kuyucuklara 50 μ l inkübasyon buffer konulmuş sonrasında sırası ile 200 μ l standart ve hasta serumları eklenmiştir. Yatay karıştırıcı ile 2 saat oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda 3 kez yıkanmıştır. Kuyucukların tümüne 100 μ l zero kalibratör eklenmiştir. Sonrasında 50 μ l anti TNF- α - HRP konjugatı konulmuştur. 2 saat oda sıcaklığında tekrar inkübe edilmiştir. Üç kez yıkama yapılmış ve 200 μ l revelation solüsyonu eklenmiş ve 30 dakika yatay karıştırıcıda inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası 50 μ l stop solüsyon eklenmiştir. Sonrasında Trinity Biotech Captia Reader cihazı ile 450 nm dalga boyunda okuma yapılmış, çıkan sonuçlar pg/mL olarak ifade edilmiştir. .

2.2.8. IFN- γ analizi

ELISA yöntemi ile serum IFN- γ düzeyleri; IFN- γ -EASIA Kiti (DIA Source, Belgium) kullanılarak tespit edilmiştir.

Üretici firma talimatları doğrultusunda, her standarttan ve hasta serumundan sırası ile kuyucuklara 50 μ l eklenmiştir. Bütün kuyucuklara 50 μ l anti IFN- γ -HRP konjugatı eklenmiş ve yatay karıştırıcı üzerinde 2 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyonun sonunda kuyucuklar 3 kez yıkayıp kuyucuklara 200 μ l revelation solüsyonu eklenmiş ve 15 dakika yatay karıştırıcıda inkübe edilmiştir. Sonrasında kuyucuklara 50 μ l stop solüsyonu eklenmiş ve Trinity Biotech Captia Reader cihazı ile 450 nm dalga boyunda okuma yapılmış, çıkan sonuçlar IU/mL biriminde elde edilmiştir.

2.2.9. IL-17 analizi

Serum IL-17 analizi sandviç ELISA yöntemi ile IL-17 Platinum ELISA kit (eBioscience, USA) kullanılarak tespit edilmiştir.

Üretici firma talimatları doğrultusunda, kit içerisinde bulunan mikro kuyucukların ilk sırasına kit içerisinde bulunan 6 standarttan 100 µl konulmuştur. Standartlardan sonra diğer kuyucuklara sırası ile 100 µl hasta serumları eklenmiştir. Kuyucuklara biyotin konjugatı konulmuştur. Kuyucukların üzeri jelatin ile örtülüp 2 saat oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda jelatin kaldırılıp mikro kuyucuklar 4 kez yıkanmıştır. Kuyucukların hepsine 100 µl Streptavidin-HRP eklenmiş, üzerleri kapatılıp oda sıcaklığında 1 saat bekletilmiştir. İnkübasyon sonunda jelatin kaldırılıp mikro kuyucuklar tekrar 4 kez yıkanmış ve kuyucuklara 100 µl TMB (tetrametil benzidin) substrat solüsyonu eklenmiştir. Oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildikten sonra bütün kuyucuklara 100 µl stop solüsyonu eklenmiş ve Trinity Biotech Captia Reader cihazı ile 450 nm dalga boyunda okuma yapıp, çıkan sonuçlar pg/ml olarak verilmiştir.

2.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0 kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını test etmek için Kolmogorov Smirnov testi uygulandı. Gruplar arası karşılaştırmalarda ANOVA varyans analizi yapıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlılık düzeyi olarak belirlendi.

3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı gruplara göre tablo 3.1’de görülmektedir.

Tablo 3.1. Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı

	Kontrol	Subklinik Hipotiroidi	Klinik Hipotiroidi	Subklinik Hipertiroidi	Klinik Hipertiroidi
Cinsiyet					
Kadın (n)	18	10	12	14	12
Erkek (n)	11	5	3	1	4
Yaş	41,00±17,85	47,60±18,05	52,27±17,64	55,63±13,37	42,64±17,18

3.1. Serum TSH Düzeyleri

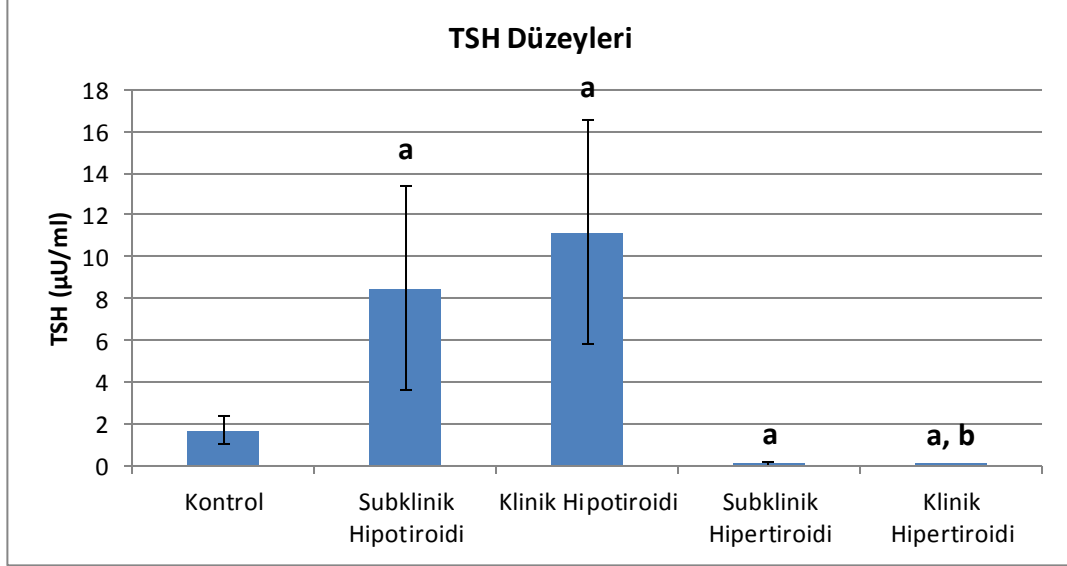
Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, klinik hipertiroidi ve kontrol grubu hastaların ölçülen TSH değerleri tablo 3.1.1 ve grafik 3.1.1’de verilmiştir. Bu bulgulara göre, subklinik ve klinik hipotiroidili grup ile kontrol grubu karşılaştırınca TSH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p<0,001$), subklinik ve klinik hipertiroidili grup ile kontrol grubu karşılaştırınca TSH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0,001$) saptanmıştır. Klinik hipertiroidili grup subklinik hipertiroidili gruba göre ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,01$)

Tablo 3.1.1. Serum TSH düzeyleri

Gruplar	Ortamala ± standart sapma (μ IU/ml)
Kontrol (n:29)	1,68 ± 0,66
Subklinik Hipotiroidi (n:15)	8,5 ± 4,91 ^a
Klinik Hipotiroidi (n:15)	11,17 ± 5,36 ^a
Subklinik Hipertiroidi (n:15)	0,077 ± 0,067 ^a
Klinik Hipertiroidi (n:16)	0,011 ± 0,009 ^{a,b}

- (a) Kontrol grubuna göre ($p<0,001$)
 (b) Subklinik hipertiroidi grubuna göre ($p<0,01$)

Şekil 3.1.1. Serum TSH düzeyleri



- (a) Kontrol grubuna göre ($p<0,001$)
 (b) Subklinik hipertiroidi grubuna göre ($p<0,01$)

3.2. Serum fT_3 Düzeyleri

Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, klinik hipertiroidi ve kontrol grubu hastaların ölçülen fT_3 değerleri tablo 3.2.1 ve grafik 3.2.1'de verilmiştir. Bu bulgulara göre, klinik hipotiroidili grup ile kontrol grubu karşılaştırınca fT_3 düzeyinde anlamlı bir azalma ($p<0,01$), klinik hipertiroidili grup ise kontrol grubu ve subklinik hipertiroidi grubuna göre fT_3 düzeyinde anlamlı bir artış ($p<0,01$; $p<0,001$, sırasıyla) saptanmıştır.

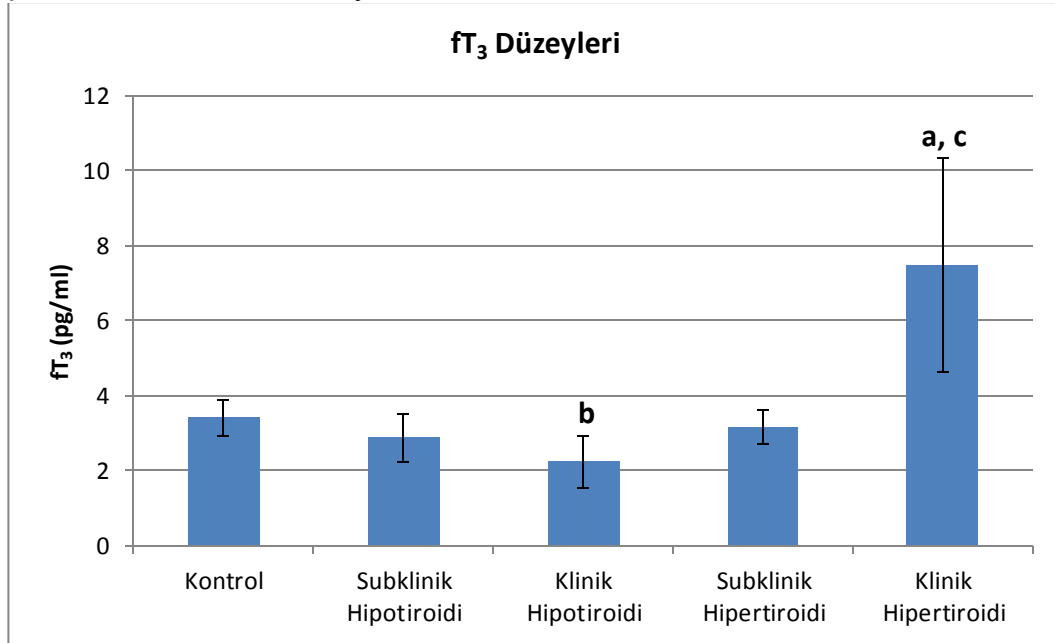
Tablo 3.2.1. Serum fT₃ düzeyleri

Gruplar	Ortamala ± standart sapma (pg/ml)
Kontrol (n:29)	3,41±0,48
Subklinik Hipotiroidi (n:15)	2,88±0,64
Klinik Hipotiroidi (n:15)	2,24±0,69 ^b
Subklinik Hipertiroidi (n:15)	3,16±0,47
Klinik Hipertiroidi (n:16)	7,48±2,86 ^{a,c}

(a) Kontrol grubuna göre (p<0,001)

(b) Kontrol grubuna göre (p<0,01)

(c) Subklinik hipertiroidi grubuna göre (p<0,001)

Şekil 3.2.1. Serum fT₃ düzeyleri

(a) Kontrol grubuna göre (p<0,001)

(b) Kontrol grubuna göre (p<0,01)

(c) Subklinik hipertiroidi grubuna göre (p<0,001)

3.3. Serum fT₄ Düzeyleri

Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, klinik hipertiroidi ve kontrol grubu hastaların ölçülen fT₄ değerleri tablo 3.3.1 ve grafik 3.3.1'de verilmiştir. Bu bulgulara göre, klinik hipotiroidili grup ile kontrol grubu ve subklinik hipotiroidili grup karşılaştırınca fT₄ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı

bir azalma ($p<0,001$), klinik hipertiroidili grup ile kontrol grubu ve subklinik hipertiroidili grup karşılaştırınca fT_4 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p<0,001$) saptanmıştır.

Tablo 3.3.1. Serum fT_4 düzeyleri

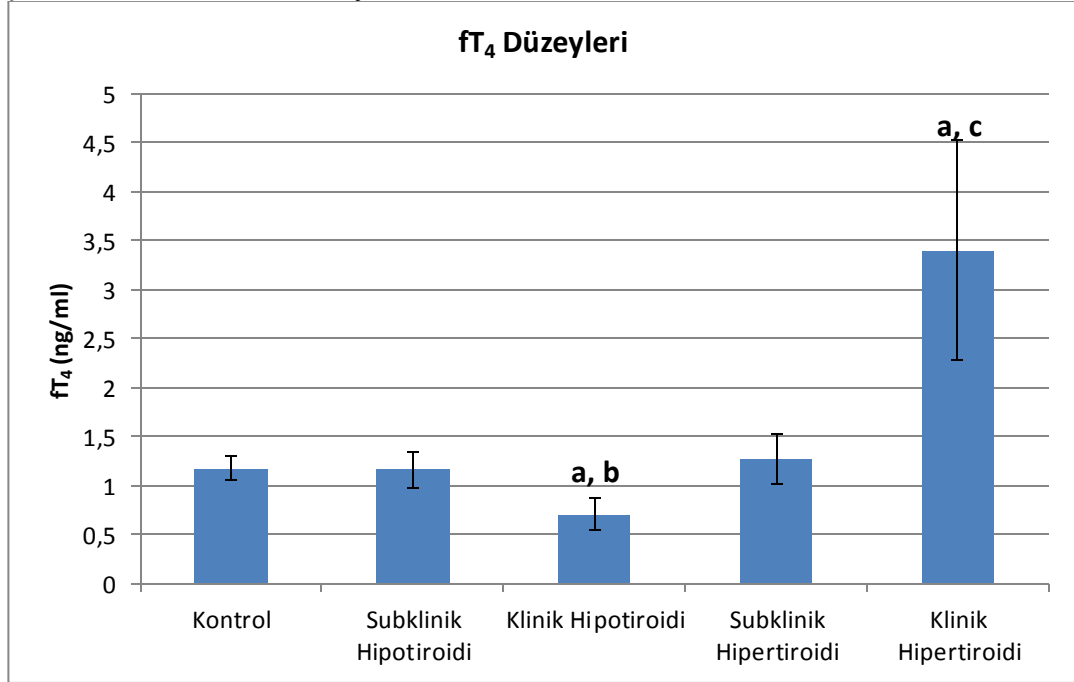
Gruplar	Ortamala \pm standart sapma (ng/dl)
Kontrol (n:29)	1,18 \pm 0,13
Subklinik Hipotiroidi (n:15)	1,16 \pm 0,19
Klinik Hipotiroidi (n:15)	0,71 \pm 0,16 ^{a,b}
Subklinik Hipertiroidi (n:15)	1,27 \pm 0,25
Klinik Hipertiroidi (n:16)	3,40 \pm 1,12 ^{a,c}

(a) Kontrol grubuna göre ($p<0,001$)

(b) Subklinik hipotiroidi grubuna göre ($p<0,001$)

(c) Subklinik hipertiroidi grubuna göre ($p<0,001$)

Şekil 3.3.1. Serum fT_4 düzeyleri



(a) Kontrol grubuna göre ($p<0,001$)

(b) Subklinik hipotiroidi grubuna göre ($p<0,001$)

(c) Subklinik hipertiroidi grubuna göre ($p<0,001$)

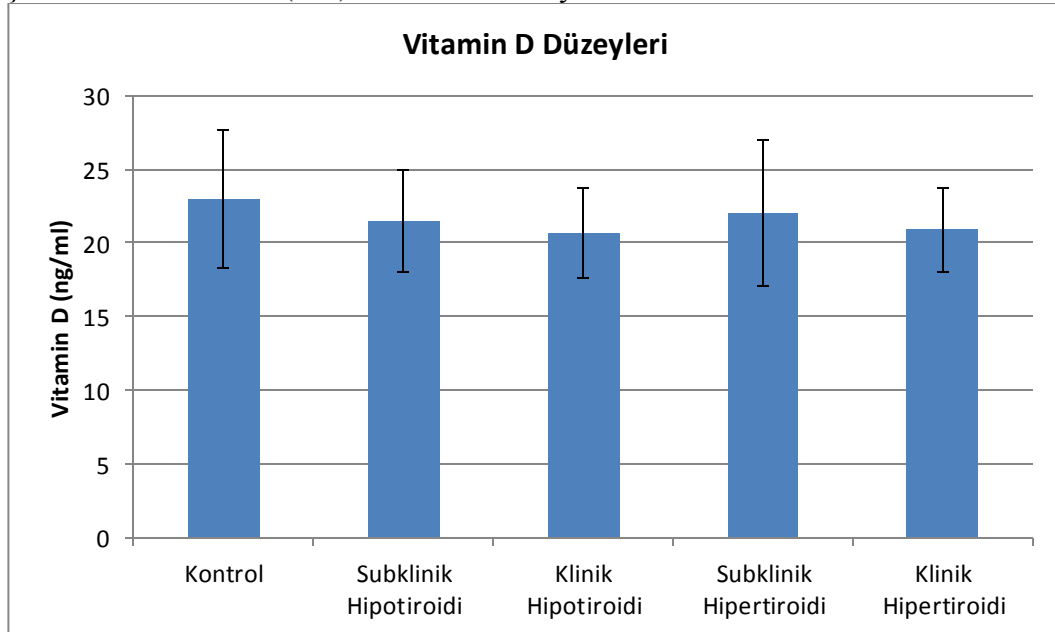
3.4. Serum 25(OH) Vitamin D Düzeyleri

Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, klinik hipertiroidi ve kontrol grubu hastaların ölçülen 25(OH) Vitamin D düzeyleri tablo 3.4.1 ve grafik 3.4.1’de verilmiştir. Bu bulgulara göre, subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, klinik hipertiroidi ile kontrol grubu arasında 25(OH) Vitamin D düzeyleri bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 3.4.1. Serum 25(OH) Vitamin D düzeyleri

Gruplar	Ortamala \pm standart sapma (ng/ml)
Kontrol (n:29)	23,04 \pm 4,67
Subklinik Hipotiroidi (n:15)	21,49 \pm 3,52
Klinik Hipotiroidi (n:15)	20,64 \pm 3,02
Subklinik Hipertiroidi (n:15)	22,03 \pm 4,95
Klinik Hipertiroidi (n:16)	20,89 \pm 2,84

Şekil 3.4.1. Serum 25(OH) Vitamin D düzeyleri



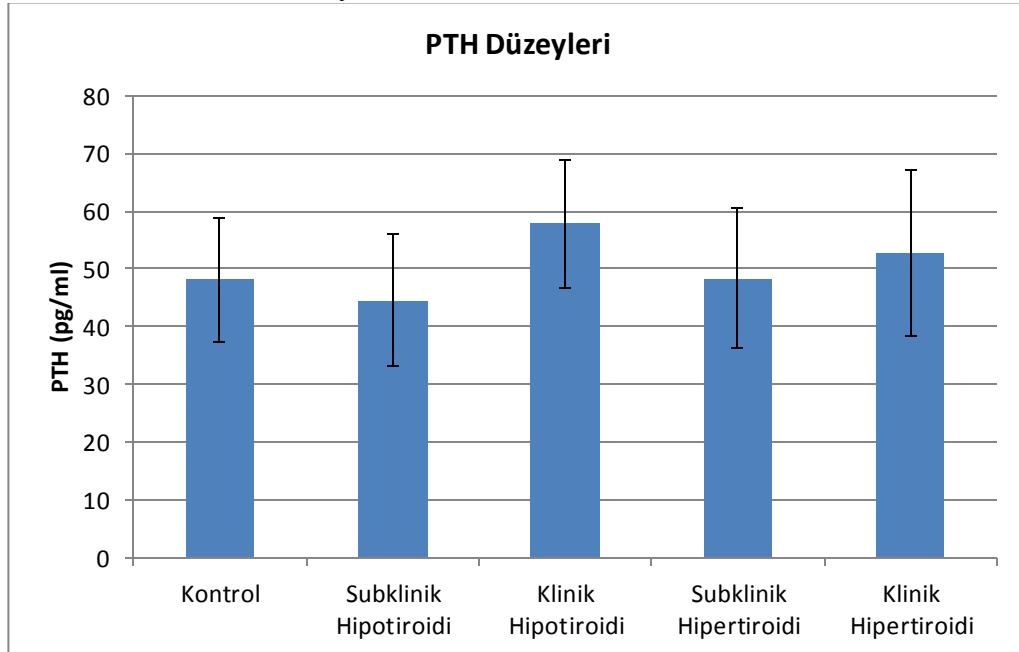
3.5. Serum PTH Düzeyleri

Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, klinik hipertiroidi ve kontrol grubu hastaların ölçülen PTH düzeyleri tablo 3.5.1 ve grafik 3.5.1’de verilmiştir. Bu bulgulara göre, subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, klinik hipertiroidi ile kontrol grubu arasında PTH düzeyleri bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 3.5.1. Serum PTH düzeyleri

Gruplar	Ortamala \pm standart sapma (pg/ml)
Kontrol (n:29)	48,13 \pm 10,68
Subklinik Hipotiroidi (n:15)	44,58 \pm 11,44
Klinik Hipotiroidi (n:15)	57,84 \pm 11,02
Subklinik Hipertiroidi (n:15)	48,40 \pm 12,23
Klinik Hipertiroidi (n:16)	52,85 \pm 14,30

Şekil 3.5.1. Serum PTH düzeyleri



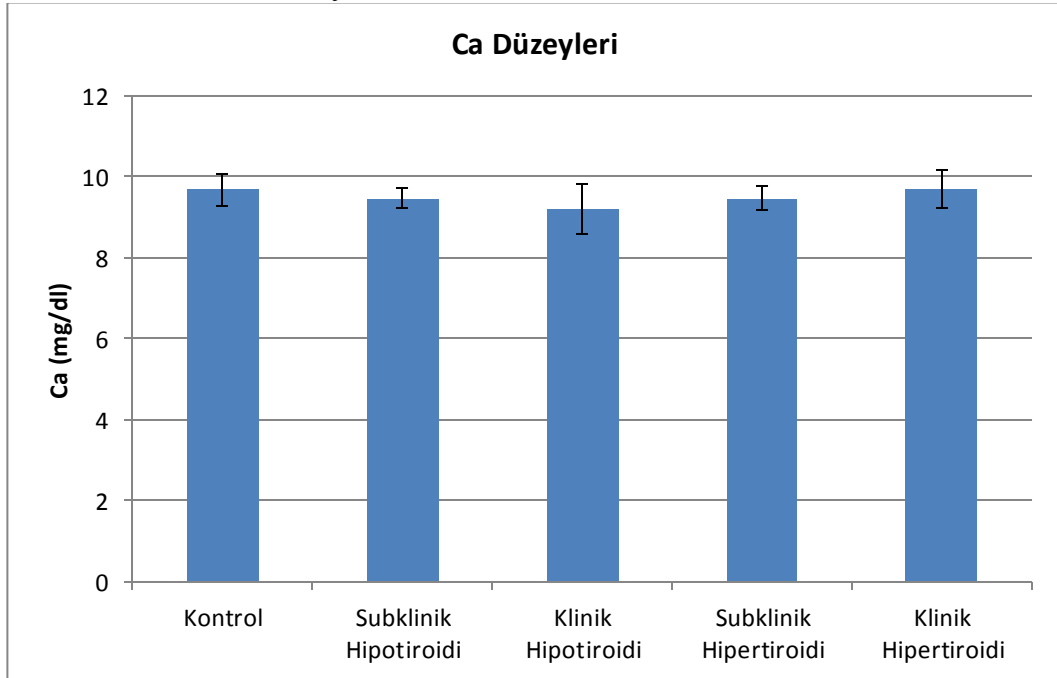
3.6. Serum Ca Düzeyleri

Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, klinik hipertiroidi ve kontrol grubu hastaların ölçülen Ca düzeyleri tablo 3.6.1 ve grafik 3.6.1'de verilmiştir. Bu bulgulara göre, Ca düzeyleri bakımından subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, klinik hipertiroidi ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Tablo 3.6.1. Serum Ca düzeyleri

Gruplar	Ortamala \pm standart sapma (mg/dl)
Kontrol (n:29)	9,68 \pm 0,39
Subklinik Hipotiroidi (n:15)	9,47 \pm 0,26
Klinik Hipotiroidi (n:15)	9,21 \pm 0,62
Subklinik Hipertiroidi (n:15)	9,46 \pm 0,30
Klinik Hipertiroidi (n:16)	9,69 \pm 0,45

Şekil 3.6.1. Serum Ca düzeyleri



3.7. Serum GSH Düzeyleri

Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, klinik hipertiroidi ve kontrol grubu hastaların ölçülen GSH düzeyleri tablo 3.7.1 ve grafik 3.7.1’de verilmiştir. Bu bulgulara göre, GSH düzeyleri bakımından subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, klinik hipertiroidi ile kontrol grubu arasında anlamlı bir azalma (sırasıyla $p<0,01$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$) gözlenmiştir.

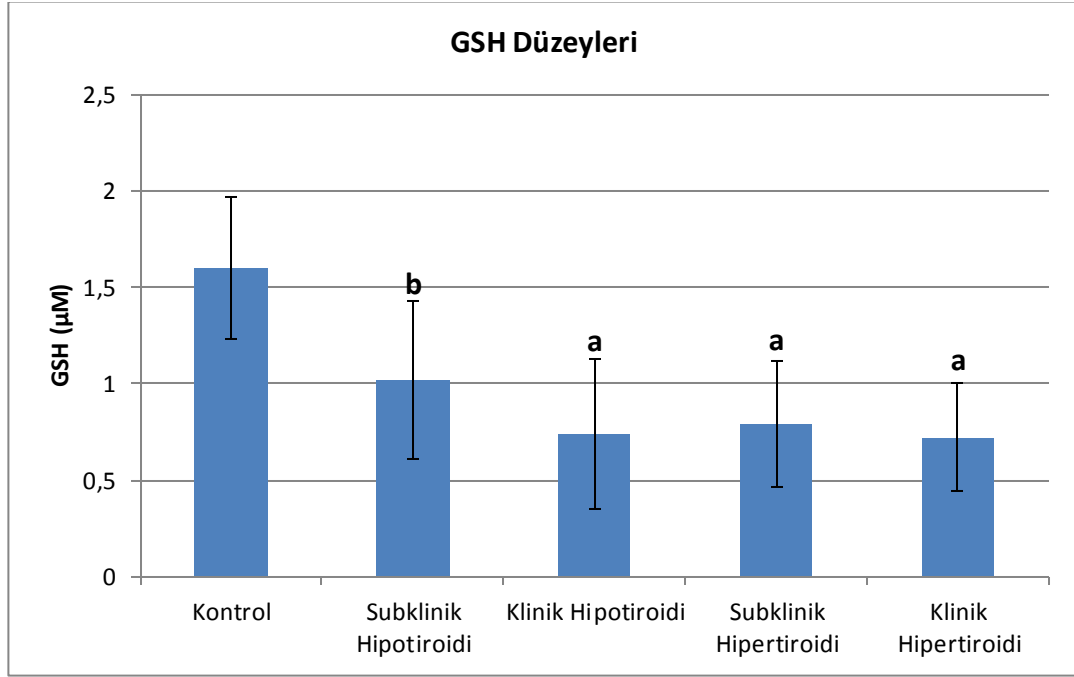
Tablo 3.7.1. Serum GSH düzeyleri

Gruplar	Ortamala \pm standart sapma (μM)
Kontrol (n:29)	1,60 \pm 0,37
Subklinik Hipotiroidi (n:15)	1,02 \pm 0,41 ^b
Klinik Hipotiroidi (n:15)	0,74 \pm 0,39 ^a
Subklinik Hipertiroidi (n:15)	0,79 \pm 0,33 ^a
Klinik Hipertiroidi (n:16)	0,72 \pm 0,28 ^a

(a) Kontrol grubuna göre ($p<0,001$)

(b) Kontrol grubuna göre ($p<0,01$)

Şekil 3.7.1. Serum GSH düzeyleri



(a) Kontrol grubuna göre ($p < 0,001$)

(b) Kontrol grubuna göre ($p < 0,01$)

3.8. Serum MDA Düzeyleri

Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, klinik hipertiroidi ve kontrol grubu hastaların ölçülen MDA düzeyleri tablo 3.8.1 ve grafik 3.8.1'de verilmiştir. Bu bulgulara göre, subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, klinik hipertiroidi ile kontrol grubu arasında MDA düzeyleri bakımından anlamlı bir artış ($p < 0,001$; $p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,001$, sırasıyla) saptanmıştır.

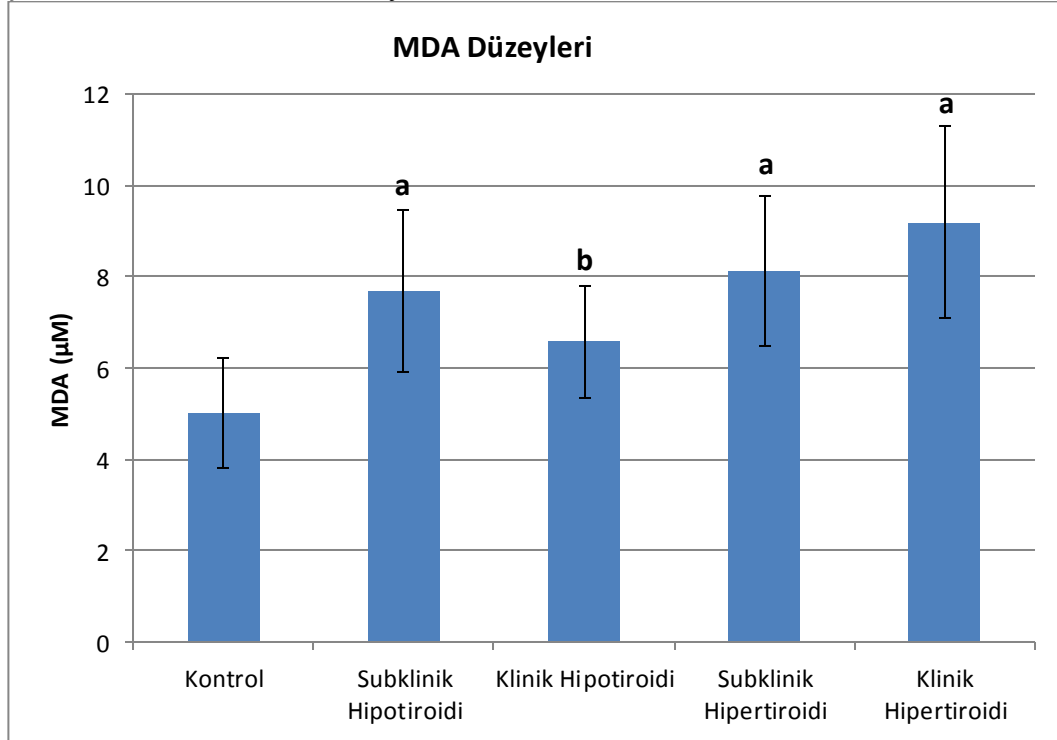
Tablo 3.8.1. Serum MDA düzeyleri

Gruplar	Ortamala \pm standart sapma (μM)
Kontrol (n:29)	5,02 \pm 1,19
Subklinik Hipotiroidi (n:15)	7,67 \pm 1,78 ^a
Klinik Hipotiroidi (n:15)	6,58 \pm 1,23 ^b
Subklinik Hipertiroidi (n:15)	8,13 \pm 1,64 ^a
Klinik Hipertiroidi (n:16)	9,19 \pm 2,11 ^a

(a) Kontrol grubuna göre ($p < 0,001$)

(b) Kontrol grubuna göre ($p < 0,01$)

Şekil 3.8.1. Serum MDA düzeyleri



(a) Kontrol grubuna göre ($p < 0,001$)

(b) Kontrol grubuna göre ($p < 0,01$)

3.9. Serum IL-6 Düzeyleri

Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, klinik hipertiroidi ve kontrol grubu hastaların ölçülen IL-6 düzeyleri tablo 3.9.1 ve grafik 3.9.1'de verilmiştir. Bu bulgulara göre, IL-6 düzeyleri bakımından subklinik

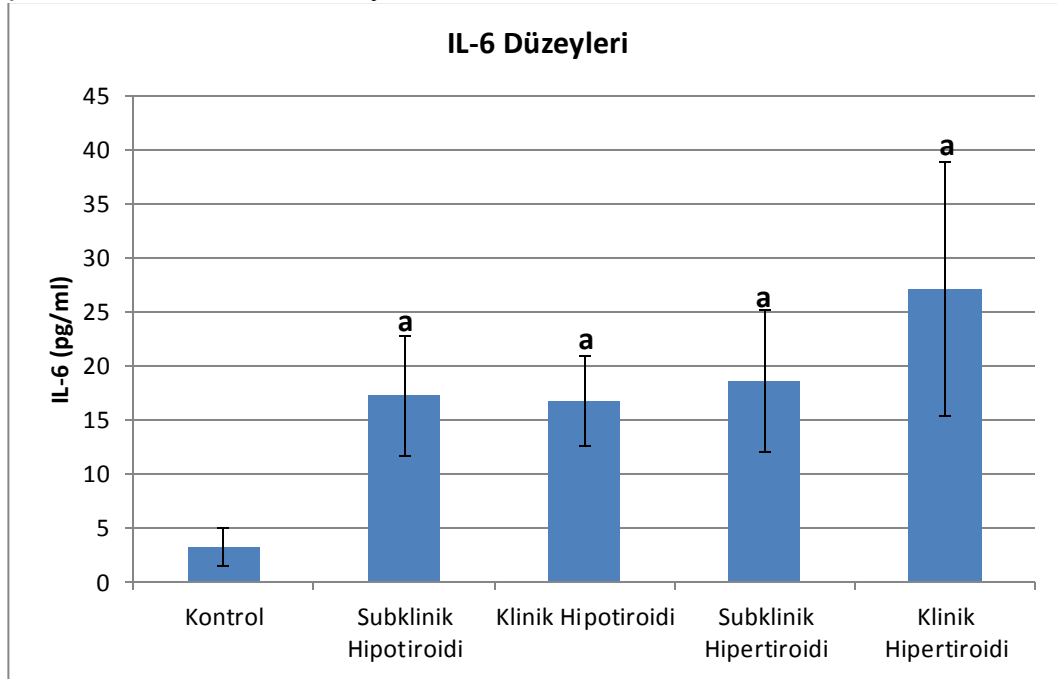
hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, klinik hipertiroidi ile kontrol grubu arasında anlamlı bir artış ($p<0,001$) gözlenmiştir.

Tablo 3.9.1. Serum IL-6 düzeyleri

Gruplar	Ortamala \pm standart sapma (pg/ml)
Kontrol (n:29)	3,19 \pm 1,71
Subklinik Hipotiroidi (n:15)	17,26 \pm 5,55 ^a
Klinik Hipotiroidi (n:15)	16,72 \pm 4,09 ^a
Subklinik Hipertiroidi (n:15)	18,61 \pm 6,55 ^a
Klinik Hipertiroidi (n:16)	27,11 \pm 11,74 ^a

(a) Kontrol grubuna göre ($p<0,001$)

Şekil 3.9.1. Serum IL-6 düzeyleri



(a) Kontrol grubuna göre ($p<0,001$)

3.10. Serum TNF- α Düzeyleri

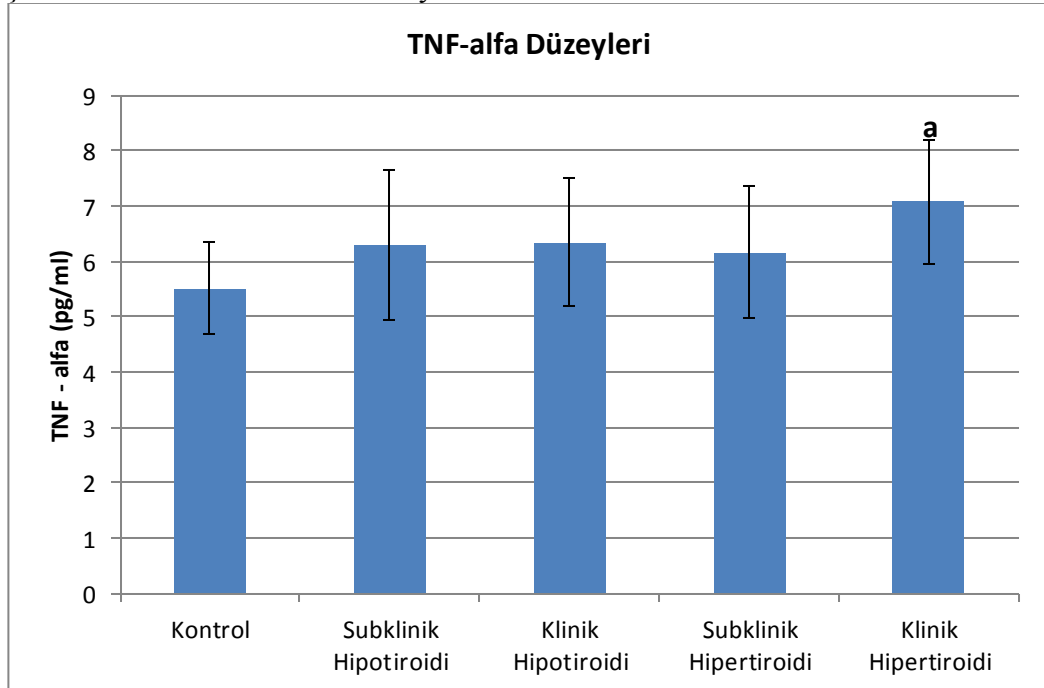
Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, klinik hipertiroidi ve kontrol grubu hastaların ölçülen TNF- α düzeyleri tablo 3.10.1 ve grafik 3.10.1’de verilmiştir. Bu bulgulara göre, TNF- α düzeyleri bakımından klinik hipertiroidi ile kontrol grubu arasında anlamlı bir artış ($p<0,01$) gözlenmiştir.

Tablo 3.10.1. Serum TNF- α düzeyleri

Gruplar	Ortamala \pm standart sapma (pg/ml)
Kontrol (n:29)	5,52 \pm 0,84
Subklinik Hipotiroidi (n:15)	6,29 \pm 1,35
Klinik Hipotiroidi (n:15)	6,35 \pm 1,16
Subklinik Hipertiroidi (n:15)	6,17 \pm 1,19
Klinik Hipertiroidi (n:16)	7,08 \pm 1,13 ^a

(a) Kontrol grubuna göre ($p<0,01$)

Şekil 3.10.1. Serum TNF- α düzeyleri



(a) Kontrol grubuna göre ($p<0,01$)

3.11. Serum IFN- γ Düzeyleri

Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, klinik hipertiroidi ve kontrol grubu hastaların ölçülen IFN- γ değerleri tablo 3.11.1 ve grafik 3.11.1’de verilmiştir. Bu bulgulara göre, subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidili grup ile kontrol grubu karşılaştırınca IFN- γ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0,001$; $p<0,01$, sırasıyla) saptanmıştır.

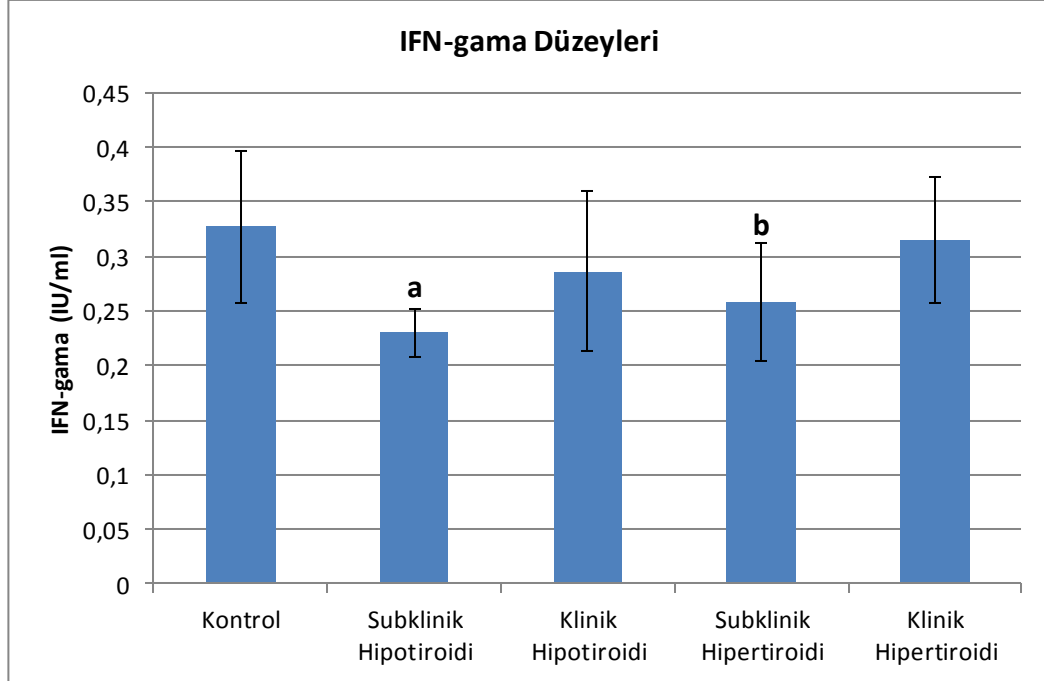
Tablo 3.11.1. Serum IFN- γ düzeyleri

Gruplar	Ortamala \pm standart sapma (IU/ml)
Kontrol (n:29)	0,327 \pm 0,070
Subklinik Hipotiroidi (n:15)	0,230 \pm 0,022 ^a
Klinik Hipotiroidi (n:15)	0,286 \pm 0,073
Subklinik Hipertiroidi (n:15)	0,258 \pm 0,054 ^b
Klinik Hipertiroidi (n:16)	0,315 \pm 0,058

(a) Kontrol grubuna göre ($p<0,001$)

(b) Kontrol grubuna göre ($p<0,01$)

Şekil 3.11.1. Serum IFN- γ düzeyleri



(a) Kontrol grubuna göre ($p<0,001$)

(b) Kontrol grubuna göre ($p<0,01$)

3.12. Serum IL-17 Düzeyleri

Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi, klinik hipertiroidi ve kontrol grubu hastaların ölçülen IL-17 değerleri tablo 3.12.1 ve grafik 3.12.1’de verilmiştir. Bu bulgulara göre, IL-17 düzeylerinde subklinik hipotiroidili grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir artış ($p<0,001$), klinik hipotiroidili grupta ise kontrol ve subklinik hipotiroidi grubuna göre anlamlı bir azalma ($p<0,001$) görülmüştür. Subklinik ve klinik hipertiroidili grup ile kontrol grubu karşılaştırınca IL-17 düzeyinde anlamlı bir azalma ($p<0,001$), klinik hipertiroidi grubunda ise kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma ve subklinik hipertiroidi grubuna göre ise anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0,01$).

Tablo 3.12.1. Serum IL-17 düzeyleri

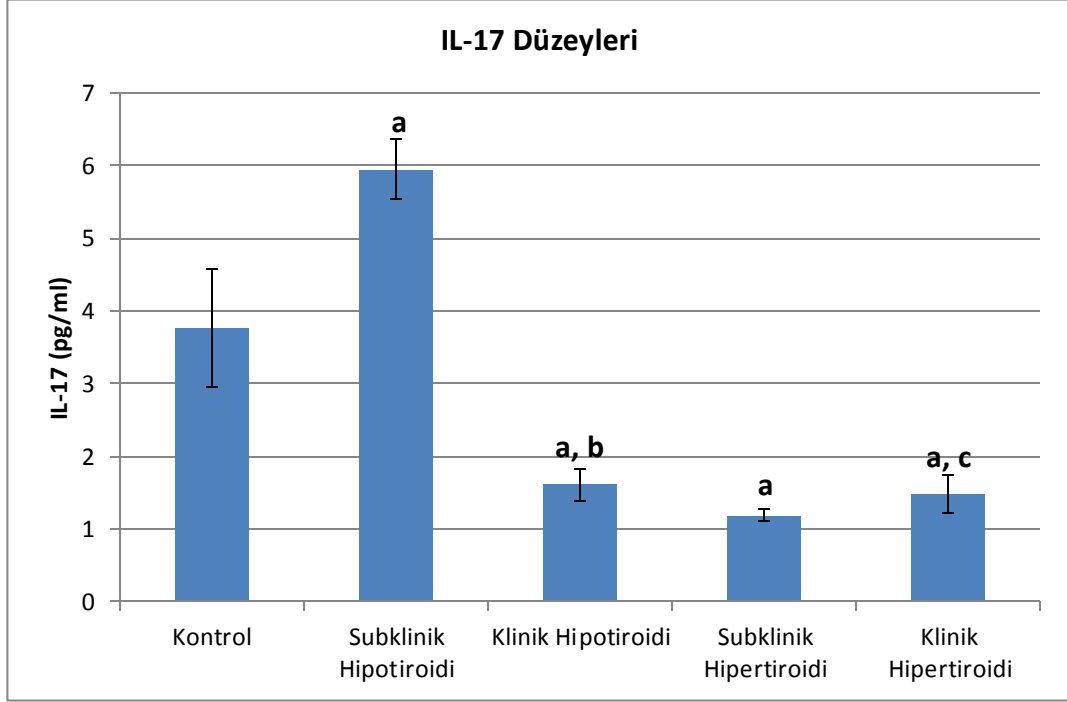
Gruplar	Ortamala \pm standart sapma (pg/ml)
Kontrol (n:29)	3,76 \pm 0,81
Subklinik Hipotiroidi (n:15)	5,94 \pm 0,41 ^a
Klinik Hipotiroidi (n:15)	1,61 \pm 0,22 ^{a,b}
Subklinik Hipertiroidi (n:15)	1,18 \pm 0,08 ^a
Klinik Hipertiroidi (n:16)	1,48 \pm 0,26 ^{a,c}

(a) Kontrol grubuna göre ($p<0,001$)

(b) Subklinik hipotiroidi grubuna göre ($p<0,001$)

(c) Subklinik hipertiroidi grubuna göre ($p<0,01$)

Şekil 3.12.1. Serum IL-17 düzeyleri



(a) Kontrol grubuna göre ($p < 0,001$)

(b) Subklinik hipotiroidi grubuna göre ($p < 0,001$)

(c) Subklinik hipertiroidi grubuna göre ($p < 0,01$)

4. TARTIŞMA

Tiroid hormonları beyin, uterus, ön hipofiz, lenf nodülleri ve testisler gibi birkaç organın dışında bütün dokularda oksijen tüketimini ve bazal metabolizma hızını arttıran etkilere sahiptir (Barret ve ark., 2009). Bu etkilerinden dolayı tiroid hormonları çok çeşitli çalışmalara konu edilmiştir. Tiroid hormonları ve D vitamini ilişkisi bunlardan biridir. Vitamin D ve hipotiroidizm arasındaki ilişkinin gösterilmesi için yapılmış bazı çalışmalarda vitamin D eksikliğinin hipotiroidizm patogeneğinde rolü ile ilgili çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır (Mackawy ve ark., 2013). Bazı araştırmacılar vitamin D eksikliğinin otoimmün tiroid hastalıklarını artırmadığını ve erken evre otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkili olmadığını söylemektedir (Effraimidis ve ark., 2012). Tiroid hormonları ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir (Sworcak ve Wiśniewski, 2011).

Bellastella ve ark. otoimmün hastalığı olanlarda vitamin D düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu göstermiştir (Bellastella ve ark., 2015). Yapılan çalışmalarda vitamin D reseptör gen polimorfizmi ve otoimmün tiroid hastalığı arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir (Feng ve ark., 2013).

2011 yılında yapılan bir çalışmada D vitamini ve serum kalsiyum seviyeleri TSH seviyeleri ile karşılaştırıldığında negatif korelasyon görülmüştür. Bu sonuçlar D vitamini eksikliği ile hipotiroidizm arasında anlamlı bir ilişkinin gösterilebileceğini açıklamaktadır (Kivity ve ark., 2011). Bu çalışmaya benzer başka bir çalışmada D vitamini eksikliğinin hashimato hastalarında normal sağlıklı kişilere göre anlamlı oranda sık görüldüğü gösterilmiştir. Aynı çalışmada serum 25(OH) Vitamin D düzeyleri hipotiroid hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. D vitamini seviyesi kadınlarda erkeklere göre daha düşük bulunmuştur ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bir fark değildir (Mackawy ve ark., 2013).

Bouillon ve ark.'nın tiroid hastalarında PTH, 25(OH) Vitamin D₃ ve 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ düzeylerini ölçtüğü bir çalışmada serum 25(OH) Vitamin D₃ konsantrasyonlarını kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında 25(OH) Vitamin D₃ düzeylerini değişmemiş olarak bulurken 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ konsantrasyonunu kontrol grubuna göre hipertiroidili hastalarda anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Aksine 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ konsantrasyonunu hipotiroidili hastalarda yüksek bulmuşlardır (Bouillon ve ark., 1980). Jastrup ve ark. 1982 yılında tedavi edilmemiş 25 hipertiroidi hastası ile yaptığı çalışmada 25(OH) Vitamin D₃ düzeylerini değişmemiş olarak bulurken serum 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ düzeylerini normale göre düşük bulmuşlardır (Jastrup ve ark., 1982). MacFarlane ve ark. benzer şekilde 21 tedavi almamış hipertiroidi hastasıyla kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada 25(OH) Vitamin D₃ düzeylerini değişmemiş bulurken 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ düzeylerini azalmış olarak bulmuşlardır (MacFarlane ve ark., 1982).

Park ve ark.'nın yaptığı çalışmada serum 25(OH) Vitamin D seviyesinde Graves hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. 1,25(OH)₂ Vitamin D₃ düzeyleri graves hastalarında normal gruba göre düşük bulunmuştur ama bu istatistiksel olarak anlamlı değildir (Park ve ark., 2007). Yamashita ve ark. Graves hastası 146 kadın ve 62 erkek toplam 208 hastayı içeren çalışmalarında serum 25(OH) Vitamin D düzeylerini bayan hastalarda erkek hastalara göre düşük tespit edilmiştir. D vitamini eksikliği kadın hastaların %40'ında görülürken, erkek hastaların %18'inde saptanmıştır. 25(OH) Vitamin D düzeyleri Graves hastası bayanlarda yaş grupları arasında anlamlı farklılık göstermiştir. 20 yaşlarında olan hastalarda düşük konsantrasyonlarda, 50 ve 60'lı yaşlarda olan hastalarda yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur (Yamashita ve ark., 2001).

Çalışma sonuçlarımıza göre subklinik, klinik hipotiroidi ve hipertiroidili hastalarda gruplar arası yapılan istatistiksel karşılaştırmada serum 25(OH) Vitamin D vitamini düzeyinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu konu ile ilgili literatürde de çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Çalışmalar arasındaki farklılıkların sebebinin hasta seçim kriterleri, sosyo ekonomik durum, diyetle D vitamini alım miktarı, güneş ışığına maruziyet ve mevsimsel değişiklikler olduğu düşünülmektedir. Çünkü D

vitamininin konsantrasyonları bu gibi nedenlerden çok etkilenmekte ve değişiklikler gösterebilmektedir.

2007 yılında yapılan bir çalışmada Graves hastalarında serum kalsiyum düzeyinin yüksek olduğunu, serum PTH düzeyinde de anlamlı bir değişiklik olmadığını tespit etmişlerdir (Park ve ark., 2007). Jyotsna ve ark.'nın Graves hastalarında serum kalsiyum düzeyleri ve PTH düzeylerini karşılaştırdıkları bir çalışmada ortalama kalsiyum düzeyleri normal aralıkta bulmuşlardır. Kontrol grubu ile hastalar arasında PTH konsantrasyonu bakımından da bir fark bulunmamıştır. (Jyotsna ve ark., 2012).

Yamashita ve ark. Graves hastalarında kontrol grubuna göre serum PTH seviyelerinde anlamlı bir artış tespit etmişlerdir (Yamashita ve ark., 2001). Bouillon ve ark. PTH düzeylerini hipertiroidi hastalarında artmış, hipotiroidili hastalarda ise azalmış olarak bulmuşlardır (Bouillon ve ark., 1980). 2013 yılında yapılan bir çalışmada serum kalsiyum düzeyleri bakımından hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma saptanmıştır. Çalışma sonuçları hipotiroidizm olan hastaların hipotiroidi derecesi ve ciddiyeti ile ilişkili olarak hipokalsemi ile D vitamini eksikliği görüldüğünü bildirmiştir (Mackawy ve ark., 2013).

Vücuttaki ekstrasellüler Ca konsantrasyonu PTH sekresyonunun ana belirleyicisidir. PTH sentezi ile ekstrasellüler Ca seviyesi arasında negatif korelasyon vardır (Jameson ve Weetman, 2004).

Çalışmamızda subklinik, klinik hipotiroidi ve hipertiroidili hastalarda kontrol grubuna göre serum PTH ve kalsiyum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Çalışmamızda serum PTH düzeyi klinik hipotiroidi ve klinik hipertiroidili grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte artmış olarak saptanmıştır. Benzer şekilde subklinik hipotiroidi ve klinik hipotiroidili grup ile kontrol grubu karşılaştırılınca serum kalsiyum düzeyinde azalma tespit edilmiştir.

Ancak bu sonuçlar da istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu bulgular daha önce yapılan birçok çalışma ile paralellik göstermektedir. Ancak konu ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bunun sebebi diyetle standart olunmaması, hasta seçiminde yaş, cinsiyet faktörü ve mevsimsel değişiklikler olarak yorumlanabilir.

Tiroid hastalıklarının mental yetersizlik, solunumsal bozukluk ve kalp hastalıkları gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açtığı bilinmektedir. Tiroid hormonları dokulardaki bazal metabolik hızı ve enerji metabolizmasını etkiler. Bu etkilerini oksijen tüketimini, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu ve mitokondriyal solunumu arttırarak göstermektedir (Bianchi ve ark. 1999; Costantini ve ark., 1998; Goswami ve ark., 2003).

Hipotiroidizmde tiroid hormon seviyesinde azalma nedeniyle bazal metabolizma hızı düşmekte ve metabolik baskılanma görülmektedir. Böylece serbest radikal oluşumu azalır ve dokular lipid peroksidasyonuna karşı korunur (Costantini ve ark., 1998). Hipertiroidide tiroid hormonları sebebiyle hipermetabolik durum söz konusudur. Bu durum mitokondriyal elektron transport bölgesinde süperoksit radikallerinin ortaya çıkmasında artışa yol açar. Lipid peroksidasyonunun başlamasında rol oynayan radikal türlerinin oluşumu ve mitokondride serbest radikal oluşumu artan süperoksit radikalleri ile hızlanmaktadır. Böylece antioksidan koruma sisteminde değişiklikler meydana gelmektedir. Bunun sonucunda oksidatif mekanizmada, lipid ve lipoprotein plazma seviyelerinde düşüş gerçekleşir (Costantini ve ark., 1998; Cornejo ve ark., 2001). Serbest radikaller tiroid hastalıklarının oluşumunda ve hastalığın ilerleyen aşamalarında gözlenen komplikasyonlardan sorumlu olurlar (Bianchi ve ark. 1999).

Oksidan stres reaksiyonlarının şiddeti lipid peroksidasyonunun son metaboliti olan MDA'nın plazma konsantrasyonu ile de belirlenmektedir (Kıran, 2007).

Mano ve ark. ile Guerra ve ark.'nın yaptığı çalışmada hipertiroidi hastalarının MDA konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Mano ve ark., 1997; Guerra ve ark., 2001). Danis ve ark. yaptıkları çalışmada farklı

derecelerde diffuz guatrly hasta serum MDA düzeylerinde kontrol grubuna göre artış belirtmişlerdir (Danis ve ark., 1990). 2007 yılında Kıran yaptığı çalışmada plazma MDA değerleri kontrol grubuna göre hipertiroidili hastalarda %639, hipotiroidili hastalarda ise %221 artış olduğunu belirtmiştir (Kıran, 2007). Çetinkaya ve ark. subklinik hipertiroidili hasta plazmalarında MDA düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamıştır (etinkaya ve ark., 2005). Alıcıgüzel ve ark. toksik nodüler guatrly hastalarda, zdem ve ark. toksik multi nodüler guatrly hastaların plazma MDA düzeylerini incelemişler ve MDA düzeylerinde artış bulmuşlardır (Alıcıgüzel ve ark., 2001; zdem ve ark., 2000). Gr ve ark. hipertiroitli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası MDA düzeylerini incelemişler, tedavi sonrası dönemde öncesine kıyasla serum MDA düzeylerinde anlamlı bir azalma göstermişlerdir (Gr ve ark., 2005). Benzer şekilde çıkım ve ark. toksik multi nodüler guatrly hastalarda tedavi ncesi MDA düzeylerinin tedavi sonrasına göre anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir (ıkım ve ark., 2004). 3 ay boyunca ayda 300.000 nite D vitamini alınması serum MDA seviyesinde anlamlı bir dşse sebep olmuştur (Tarım ve ark., 2009).

Çalışmamızda serum MDA düzeyinin subklinik ve klinik hipertiroidili hastalarda kontrol grubuna göre artış tespit edilmiştir. Bunun sebebi hipertiroidizmde bazal metabolik hızın artması dolayısıyla serbest radikal üreten mekanizmalardan biri olan elektron transport zincirinin çalışmasının artması nedeniyle oluşan serbest radikallerin lipid peroksidasyonuna neden olmasından dolayı lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden biri olan MDA artışı olabilir. Hipotiroidili hasta grubunda da plazma MDA düzeyleri kontrol grubu MDA düzeylerinden yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi hipotiroidizm nedeniyle bozulan metabolik regülasyonlar olabilir. MDA düzeylerinin hipertiroidili ve hipotiroidili hastalarda yüksek bulunması tiroid hastalıklarında oksidatif stres görüldüğünü desteklemektedir. Hipertiroidili hastalarda hipotiroidili hastalara oranla daha yüksek MDA seviyesi saptanması hipertiroidizmde görülen oksidatif stresin daha fazla hasara sebep olduğunu göstermektedir. Daha önce yapılmış başka çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Karabağ ve ark.,2010; Kıran, 2007; Alıcıgüzel ve ark., 2001).

Lipid peroksidasyonu ve ROT oluşumu oksidatif hasara yol açar. Bu ürünler redükte glutatyonun glutatyon peroksidaz enzimi ile okside forma dönüşümü sırasında detoksifiye olur. Hücrelerde aşırı miktarda oksidan madde üretilince okside glutatyon oluşumunun metabolik sınırı aşılır ve detoksifikasyon tam anlamıyla yapılamaz. Bu hücrelerde oksidatif stres oluşur ve proteinler, membran lipidleri, DNA, karbonhidratlar ve enzimler bu oksidanlardan olumsuz etkilenir (Ulakoğlu ve ark., 1998).

Adalı ve ark. hipertiroidili hastalarda GSH aktivitesinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca hipertiroidi tedavisi sonrası GSH aktivitesinin tedavi öncesine göre arttığı gösterilmiştir (Adalı ve ark., 1999). Konukoğlu ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada hipertiroidili hastaları ilk kontrolde ve 4 haftalık propiltiourasil (PTU) tedavisi sonrası değerlendirmişler ve tedavi öncesi grubun eritrosit GSH seviyelerini düşük bulmuşlardır. Ayrıca tedavi sonrası GSH seviyelerinin anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir (Konukoğlu ve ark., 2001). 2007 yılında yapılan bir başka çalışmada GSH aktivitesinin hipertiroidili ve hipotiroidili hastalarda sırası ile %73 ve %46 oranında azaldığı gösterilmiştir (Kıran, 2007). 2010 yılında yapılan çalışmada hem hipertiroidi ve hem hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre serum sülfidril seviyelerinde anlamlı olarak azalma tesbit edilmiştir (Karabağ ve ark.,2010).

Çalışmamızda subklinik ve klinik hipotiroidi ve hipertiroidili hastalarda serum GSH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalma göstermiştir.

Hipertiroidili ve hipotiroidili hastalarda lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA seviyelerinin artması ve GSH tüketimi bu hastalıkların oksidatif strese yol açtığı ve bu parametrelerin oksidatif streste şiddetin göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

D vitamininin, immün cevapların düzenlenmesinde makrofajlar ve fonksiyonları üzerine etkisi olduğu anlaşılmıştır. Doku hücreleri, immün hücreler, adipozitler, nonparankimal hepatik hücreler ve pankreas beta hücrelerinde VDR'nin

çekirdekte ekspresyonunun mineral iyon hemostazının ötesinde önemli fizyolojik bir öneme sahip olduğu gösterilmiştir (Adams ve Hewison, 2010). Monositler ve lenfositler gibi immün sistem hücrelerinde VDR ekspresyonunun bulunması aktif D vitamininin immün sistem üzerindeki etkisini göstermektedir (Provvedini ve ark., 1983; Veldman ve ark., 2000). İmmün sistem hücrelerinde bulunan nükleer VDR'nin aktivasyonunun bu hücrelerin proliferasyonunu ve diferansiyasyonu düzenlediği bilinmektedir (Muthian ve ark., 2006). IL-2, IL-6, IL-12, IFN- γ ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimi D vitamini ile baskılanmaktadır (Imazeki ve ark. 2006). 1,25(OH)₂ Vitamin D₃'ün proliferasyon ve immünglobulin üretimini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Chen ve ark., 2007).

Çeşitli tiroid fonksiyonlarının ve tiroid hormon geri bildirim mekanizmalarının bileşenlerinin, IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IFN- γ gibi inflamatuvar sitokinler ile inhibe edildiği uzun yıllardan beri bilinmektedir (Sato ve ark., 1990).

Vitamin D'nin 40.000 ünite takviyesinin obez ve aşırı kilolularda serum TNF-alfa düzeyine etkisi olmadığı gözlenmiştir (Beilfuss ve ark., 2012). Ayrıca vitamin D eksikliği olan 39 hastaya 3 ay boyunca bolus dozda (300.000 ünite) vitamin D verilmesi ile serum TNF-alfa düzeyinde anlamlı artış görülmüştür (Karim ve ark., 2013). Yapılan bir çalışmada vitamin D'nin Th1 cevabını inhibe ettiği Th2 cevabını aktive ettiği bulunmuştur. Bu durum inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır ve antiinflamatuvar etki oluşturur (Sharifi ve ark., 2014).

Vitamin D alımı 200 ünite/gün'e artırıldığında kolorektal kanser sıklığının %27'ye düşeceği tahmin edilmektedir (Garland ve ark., 2009). Vitamin D₃'ün biyolojik etkilerine nükleer reseptör ailesinden olan VDR aracılık eder. VDR böbrek kemik hücreleri kolon mukozası gibi çok çeşitli organ ve dokulardan ekspresse edilir, barsakta hücre proliferasyonu ve farklılaşmanın düzenlenmesi ve apoptozun tetiklenmesinde VDR önemli rol oynamaktadır (Ananthakrishnan ve ark., 2012). Yüksek D vitamini düzeyleri ve vitamin D takviyesi kolorektal karsinomu tanısı almış hastalarda mortaliteyi azaltmak için önerilmektedir (Masri ve ark., 2015).

Hashimoto tiroiditinde IFN- γ salgılayan Th1 hücrelerinin miktarı artmaktadır (Karanikas ve ark., 2005). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, Th17'den salgılanan sitokinlerin, otoimmün tiroid hastalıklarının gelişiminde rol oynadığını ortaya koymuştur (Li ve ark., 2013). IFN- γ Hashimoto tiroiditi hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksektir (Qin ve ark., 2012; İto ve ark., 2006). D vitamini IFN- γ , IL-4 ve IL-17 salgılayan, Th1, Th2 ve Th17 hücrelerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Palmer ve ark., 2011; Joshi ve ark., 2011). Bu bulgular tiroid hastalıkları immün bozukluklarında D vitamini düzeylerinin düşüklüğünü de açıklayabilir (Wang ve ark., 2015).

Çalışmamızda serum IL-6 düzeyleri subklinik, klinik hipotiroidi ve subklinik ve klinik hipertiroidili grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış göstermiştir. Serum TNF- α düzeyleri açısından klinik hipertiroidili grup kontrol grubu ile karşılaştırılınca istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir. Subklinik, klinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidili grupla kontrol grubu karşılaştırılınca da anlamlı olmamakla birlikte belirli bir artış göstermiştir. Serum IFN- γ düzeyleri açısından subklinik hipotiroidi ve subklinik hipertiroidili grupta kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalma görülmüştür. Klinik hipotiroidili ve klinik hipertiroidili hasta grubunda da kontrol grubu ile karşılaştırılınca belirli bir azalma vardır ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Serum IL-17 düzeyleri açısından subklinik hipotiroidili grup ile kontrol grubu karşılaştırılınca anlamlı bir artış, klinik hipotiroidi, subklinik ve klinik hipertiroidili grup ile kontrol grubu karşılaştırılınca da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir.

İnflamatuvar sitokinlerin tiroid fonksiyonlarını inhibe ettiği bilinmektedir (Sato ve ark., 1990). Bizim çalışmamızda da hasta gruplarımızdaki IL-6, IL-17, TNF- α , IFN- γ düzeylerinin kontrol grubumuza göre değişkenlik göstermesi bu bilgiyi doğrulamıştır. Ancak tiroid disfonksiyonu ile sitokinler arasındaki bağlantının daha net açıklanabilmesi amacıyla daha fazla sayıda örnek ile daha ileri düzey çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

5. SONUÇ

Yapılan bu çalışmada subklinik, klinik hipotiroidi ve subklinik, klinik hipertiroidili hastalarda D vitamini, Ca, PTH düzeyleri, lipid peroksidasyonun göstergesi olarak MDA, antioksidan defansın göstergesi olarak GSH, inflamatuvar sitokinlerden IL-6, IL-17, TNF- α , IFN- γ düzeyleri değerlendirilmiştir.

D vitamini, Ca ve PTH'nin tiroid disfonksiyonu ile etkilenmediği görülmektedir.

Serum MDA düzeyleri subklinik, klinik hipotiroidi ve subklinik, klinik hipertiroidili hastalarda artarken, serum GSH düzeyleri azalmaktadır. İnflamatuvar sitokinlerden serum IL-6 düzeyi tüm gruplarda artarken ve serum IL-17 düzeyi klinik hipotiroidi ve subklinik, klinik hipertiroidili hastalarda azalmış, subklinik hipotiroidili hastalarda artmıştır. Serum TNF- α düzeyi tüm gruplarda artmış, IFN- γ düzeyi ise tüm gruplarda azalmış bulunmasına rağmen bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak, bizim sonuçlarımız tiroid disfonksiyonunun vitamin D düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı, yüksek MDA ve düşük GSH düzeyleri ile gösterilen oksidatif strese neden olduğu ve yüksek IL-6 ve TNF- α düzeyleri ve subklinik hipotiroidili grupta yüksek IL-17 düzeyleri ile diğer gruplarda düşük IL-17 düzeyleri ve düşük IFN- γ düzeyleri ile inflamatuvar sitokin düzeyleriyle farklı sonuçlar elde edildiğini göstermektedir. Tiroid disfonksiyonu ile sitokinler arasındaki bağlantının daha iyi açıklanabilmesi için daha fazla sayıda örnek ile daha ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

ÖZET

Hipertiroidizm ve Hipotiroidizimli Hastalarda Vitamin D Düzeylerinin Değerlendirilmesi

D vitamini sağlıklı kemik gelişimine katkı sağlamasının yanı sıra birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde de gereklidir. Son zamanlarda birçok çalışmada düşük vitamin D düzeylerinin Graves ve Hashimoto tiroidinde etkisi olduğuna değinilmiştir. Ayrıca inflamatuvar sitokinlerin tiroid fonksiyonlarını etkilediği gösterilmiştir. Bu çalışmamızda Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji polikliniğine başvuran subklinik ve klinik hipotiroidi ve hipertiroidi tanılı hastalarda tiroid hormon düzeyleri ile D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması ve aralarındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Biz bu çalışmada subklinik ve klinik hipotiroidi ve hipertiroidili hastaların serum D vitamini, parathormon (PTH) ve kalsiyum (Ca) düzeyleri ile malondialdehid (MDA), redükte glutatyon (GSH), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ), interlökin 6 (IL-6), interlökin 17 (IL-17) düzeylerini ölçtük ve bunlar arasındaki ilişkiyi inceledik. Hastalar serbest T₃ (fT₃), serbest T₄ (fT₄) ve TSH düzeylerine göre 15 subklinik hipotiroidi, 15 klinik hipotiroidi, 15 subklinik hipertiroidi ve 16 klinik hipertiroidi hastası olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Çalışmamıza kontrol grubu olarak da alkol, sigara kullanmayan, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi herhangi bir kronik rahatsızlığı olmayan tiroid ve oksidatif stres metabolizmasını etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanmamış 29 hasta alınmıştır.

Subklinik ve klinik hipotiroidili hastaların serum 25(OH) Vitamin D düzeyleri ve ilgili pararametreler PTH ve Ca düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır. GSH düzeylerinde subklinik hipotiroidi ve klinik hipotiroidi grubu kontrol grubu ile karşılaştırılınca ($p < 0,01$; $p < 0,001$; sırasıyla) anlamlı bir azalma görülmüştür. Subklinik hipotiroidili hastaların

serum TSH, IL-6, IL-17 ve MDA düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılınca anlamlı bir artış bulunmuş ($p<0,001$), IFN- γ değerlerinde ise anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($p<0,001$). Klinik hipotiroidili hastalarda ise serum TSH, IL-6 ve MDA düzeylerinde anlamlı bir artış saptanırken ($p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,01$; sırasıyla), fT₃, fT₄, IL-17 düzeylerinde ise anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0,01$; $p<0,001$; $p<0,001$; sırasıyla).

Subklinik ve klinik hipertiroidili hastaların serum Vitamin D, PTH ve Ca düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Subklinik hipertiroidi grubunda TSH, IFN- γ , IL-17 ve GSH düzeylerinde azalma tespit edilirken ($p<0,001$; $p<0,01$; $p<0,001$; $p<0,001$; sırasıyla), T₄, IL-6 ve MDA düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0,01$; $p<0,001$; $p<0,001$; sırasıyla). Klinik hipertiroidi grubunda TSH, IL-17 ve GSH düzeylerinde azalma saptanırken ($p<0,001$), fT₃, fT₄, TNF- α , IL-6 ve MDA düzeylerinde artış gözlenmiştir ($p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,01$; $p<0,001$; $p<0,001$; sırasıyla).

Sonuç olarak, subklinik, klinik hipotiroidizm ve subklinik, klinik hipertiroidizm gruplarının 25-OH Vitamin D, PTH ve Ca düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki görülmezken artmış MDA ve azalmış GSH düzeyleri ile oksidatif strese neden olduğunu göstermektedir. İnflamatuar sitokinlerin serum düzeylerinde ise farklı sonuçlar elde edilmesi bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidizm, Hipotiroidizm, Vitamin D, Oksidatif stres

SUMMARY

Evaluation of Vitamin D Levels in Patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism

Vitamin D is necessary in the prevention of many types of cancer, autoimmune, cardiovascular and infectious diseases as well as contributing to the healthy bone growth. Recently, several studies were mentioned the effect on low vitamin D levels in Graves and Hashimoto thyroiditis. It has also been shown that inflammatory cytokines affected thyroid functions. In our study, we aimed to compare and investigate the relationship between thyroid hormone and vitamin D levels in patients diagnosed subclinical and clinical hypothyroidism, hyperthyroidism at Afyon Kocatepe University Medical Faculty, Department of Endocrinology Clinic.

In the study, we investigated the levels of serum vitamin D and the related parameters such as parathyroid hormone (PTH), calcium (Ca) and malondialdehyde (MDA), reduced glutathione (GSH), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon gamma (IFN- γ), interleukin 6 (IL-6), interleukin 17 (IL-17) of patients with subclinical and clinical hypothyroidism and hyperthyroidism and showed the relation between the parameters. Patients were divided into 4 groups such as subclinical and clinical hypothyroidism, subclinical and clinical hyperthyroidism including 15, 15, 15 and 16 patients, respectively in accordance with free T₃ (fT₃), free T₄ (fT₄) and TSH levels. In our study, 29 patients were selected as the control group which were nonsmoker, nonalcoholic, did not use any drugs that may affect the thyroid metabolism, oxidative stress and without any chronic diseases such as hypertension, diabetes, hyperlipidemia.

There was no statistically a significant relationship between serum 25 (OH) vitamin D and parameters with related such as PTH and Ca levels in patients with subclinical, clinical hypothyroidism and control group. It was shown a significant reduction in GSH levels between subclinical and clinical hypothyroidism group compared with the control group ($p < 0.01$; $p < 0.001$, respectively). It was observed a

significant increase in the TSH, IL-6, IL-17 and MDA levels ($p < 0.001$), a significant decrease in the IFN- γ levels ($p < 0.001$) in subclinical hypothyroidism group at comparison with the control group. Whereas, a significant increase was seen in TSH, IL-6 and MDA levels ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.01$, respectively) and a significant reduction were also seen in fT3, fT4 and IL-17 levels in clinical hypothyroidism group ($p < 0.01$; $p < 0.001$; $p < 0.001$; respectively).

There was no a statisticant change in levels of vitamin D, PTH and Ca levels in patients with subclinical and clinical hyperthyroidism groups compared to the control group. It was determined a significant reduction in TSH, IFN- γ , IL-17 and GSH levels ($p < 0.001$; $p < 0.01$; $p < 0.001$; $p < 0.001$, respectively), as well as a significant increase was detected in fT4 and IL-6 and MDA levels ($p < 0.01$; $p < 0.001$; $p < 0.001$ respectively), according to the control group in subclinical hyperthyroidism group. A significant decrease was observed in TSH, IL-17 and GSH levels in clinical hyperthyroidism group ($p < 0.001$), but the levels of fT3, fT4, TNF- α , IL-6 and MDA increased ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.01$; $p < 0.001$; $p < 0.001$, respectively).

As a result, there was not significant relationship in levels of 25-OH vitamin D, PTH and Ca levels, but MDA levels significantly increased and GSH levels decreased that caused oxidative stress in groups of subclinical, clinical hypothyroidism and subclinical, clinical hyperthyroidism. The different results obtained in serum levels of inflammatory cytokines was showed that need for further studies in this regard.

Key Words: Hyperthyroidism, Hypothyroidism, Vitamin D, Oxidative stress

KAYNAKLAR

- ABBAS, A.K., LICHTMAN, A.H. (2005). Cytokines. In: *Cellular and Molecular Immunology*. Elsevier Saunders. 50. Baskı. China. 243-274.
- ABOU-RAYA, A., ABOU-RAYA, S., HELMİİ, M. (2013). The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: A randomized placebo-controlled trial. *J. Rheumatol.*, 40, 265–272.
- ADALI, M., ERDEN-INAL, M., AKALIN, A., EFE, B. (1999) Effects of propylthiuracil, propranolol and vitamin E on lipid peroxidation and antioxidant status in Hyperthyroid patients. *Clin Biochem.*, 32:363-367.
- ADAMS, J.S., HEWİSON, M. (2010). Update in vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 95(2), 471–478.
- ALİCİGÜZEL, Y., OZDEM, S.N., OZDEM, S.S., KARAYALÇİN, U., SİEDLAK, S.L., PERRY, G., SMİTH, M.A. (2001) Erythrocyte, plasma, and serum antioxidant activities in untreated toxic multinodular Goiter patients. *Free Radic Biol Med.* 15;30(6):665-670,
- AL-JURAYYAN, N.A., EL-DESOUKİ, M.E., ALHERBİSH, A.S., AL-MAZYAD, A.S., AL-QHTANİ, M.M. (2002). Nutritional rickets and osteomalacia in school children and adolescent. *Saudi Med J.*; 23:182–185.
- ALTAN N., DİNÇEL A., KOCA C. (2006). Diabetes Mellitus ve oksidatif stres. *Türk J.Biochem.* 31(2):51-56.
- ANANTHAKRİSHNAN, A.N., KHALİLİ, H., HİGUCHİ, L.M., BAO, Y., KORZENİK, J.R., GIOVANNUCCİ, E.L., RİCHTER, J.M., FUCHS, C.S., CHAN, A.T. (2012). Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology.*, 142: 482–489.
- ANANTHAKRİSHNAN, A.N., CAGAN, A., GAINER, V.S., CHENG, S.C., CAİ, T., SZOLOVİTS, P., SHAW, S.Y., CHURCHİLL, S., KARLSON, E.W., MURPHY, S.N., KOHANE, I., LİAO, K.P. (2014). Higher plasma vitamin D is associated with reduced risk of Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 39, 1136–1142.
- ARIK, S. (2008). Hashimoto Tiroiditinde 25 Hidroksi D Vitamini ve Paratiroid Hormon Düzeyi. Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Dahiliye Kliniği.

- ASLAN, D. (2006). Hücre Büyümesi, Farklılaşması ve Kanser. In: *İnsan Biyokimyası*. Ed: Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E.Y. Palme Yayıncılık. 2. Baskı. Ankara.
- AVILA, E., BARRERA, D., DÍAZ, L. (2007). Calcitropic actions of parathyroid hormone and vitamin- Dendocrine system. *Rev Invest Clin*, 59: 306-317.
- BAGHCHÍ, N., BROWN, T.R., PARISH, R.P. (1990). Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in Urban US Community. *Arch Intern Med* 150:785-787.
- BARRET K., BROOKS H., BOITANO S., BARMAN S. (2009). Ganong's Review of Medical Physiology. Lange, 23. Ed, New York.
- BAYLAN, O. (2010). Konak Savunma Yanıtının Unsurları. In: *Tıbbi Mikrobiyoloji*. Murray, P.R., Rosenthal, K.S., Pfaller, M.A. Atlas Kitapçılık. 6. Baskı. Ankara.
- BEILFUSS, J., BERG, V., SNEVE, M., JORDE, R., KAMYCHEVA, E. (2012). Effects of a 1-year supplementation with cholecalciferol on interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and insulin resistance in overweight and obese subjects. *Cytokine*, 60(3); 870-874.
- BELLASTELLA, G., MAIORINO, M.I., PETRIZZO, M., DE BELLIS, A., CAPUANO, A., ESPOSITO, K., GIUGLIANO, D. (2015) Vitamin D and autoimmunity: what happens in autoimmune polyendocrine syndromes? *J Endocrinol Invest*, 38(6); 629-633.
- BIANCHI, G., SOLAROLI, E., ZACCHERONI, V., GROSSI, G., BARGOSSÍ, A.M., MELCHIONDA, N., MARCHESINI, G. (1999). Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. *Horm Metab Res.*, 31(11):620-624.
- BIANCO, A.C., KIM, B.W. (2006). Deiodinases: Implications of the local control of thyroid hormone action. *J. Clin. Invest* 116 : 2571-2579.
- BINGHAM, C.T., FITZPATRICK, L.A. (1993). Noninvasive testing in the diagnosis of osteomacia. *Ann J Med*, 95(5): 519 - 523.
- BOUILLON, R. (2010). Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: Jameson J.L., De Groot L.J. (Eds). *Endocrinology*. Philadelphia: Saunders Elsevier (1) : 1089.
- BOUILLON, R., EELLEN, G., VERLINDEN, L., MATHIEU, C., CARMELIET, G., VERSTUYF, A. (2006). Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 102 (1-5) : 156-162.
- BOUILLON, R., MULS, E., DE MOOR, P.(1980). Influence of thyroid function on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab.*, 51(4):793-797.

- BURÇAK, G. (2006). Hormonlar. In: *İnsan Biyokimyası*. Ed: Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E.Y. Palme Yayıncılık. 2. Baskı. Ankara.
- CETİNKAYA, A., KURUTAS, E.B., BUYUKBESE, M.A., KANTARCEKEN, B., BULBULOGLU, E. (2005) Levels of malondialdehyde and superoxide dismutase in subclinical Hyperthyroidism. *Mediators Inflamm.* 24(1):57-59.
- CHEN, S., SİMS, G.P., CHEN, X.X., GU, Y.Y., CHEN, S., LİPSKY, P.E. (2007). Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol.*, 1;179(3):1634-1647.
- CLEMENT, K., VİGUERİE, N., DİEHN, M., ALİZADEH, A., BARBE, P., THALAMAS, C., STOREY, J.D., BROWN, P.O., BARSH, G.S., LANGİN, D. (2002). In Vivo Regulation of Human Skeletal Muscle Gene Expression by Thyroid Hormone. *Genome Res*, 12: 281-291.
- CORNEJO, P., TAPİA, G., PUNTARULO, S., GALLEANO, M., VİDELA, L.A., FERNÁNDEZ, V. (2001). Iron-induced changes in nitric oxide and superoxide radical generation in rat liver after lindane or thyroid hormone treatment. *Toxicol Lett.* 28;119(2):87-93.
- COSTANTİNİ, F., PİERDOMENİCO, S.D., DE CESARE, D., DE REMİGİS, P., BUCCIARELLİ, T., BİTTOLO-BON, G., CAZZOLATO, G., NUBİLE, G., GUAGNANO, M.T., SENSİ, S., CUCCURULLO, F., MEZZETTİ, A. (1998). Effect of thyroid function on LDL oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 18(5):732-737.
- ÇIKIM, G., OZAN, G., GÜLLÜ, F., BAYKAN, D., GÜRSU, M.F. (2004) Toksik Multinodüler Guatrli olgularda homositein düzeyi ve lipid peroksidasyonu. *Fırat Tıp Dergisi*, 9(4):116-119.
- DANİS, I.U.K., MARCHİULËNİTE, D.I.U., DANİTE, E.I.U., CHERNİAUSKENE, R.C.H. (1990) [Vitamin E and malondialdehyde in the blood serum of thyrotoxicosis patients]. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 36(5):21-24.
- DELUCA, H.F., CANTORNA, M.T. (2001). Vitamin D: Its role and uses in immunology. *FASEB J.*, 15, 2579–2585.
- DUNN, P, M. (1998). Francis Glisson (1597-1677) and the "discovery" of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 78:154-155.
- EDE, B. (2006). Tiroid Cerrahisinde Tiroid Hormonlarının Preoperatif Değişimleri. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği.
- EFFRAİMİDİS, G., BADENHOOP, K., TİJSSEN, J.G., WİERSİNGA W.M. (2012) Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity *European Journal of Endocrinology*, 167; 43–48.

- FAZIO, S., PALMIERI, A.E., LOMBARDI, G. (2004). Effect of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Progress in Hormone Reseach*, 59: 31- 50.
- FENG, M., LI, H., CHEN, S.F., LI, W.F., ZHANG, F.B. (2013). Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocrine*, 43:318–326.
- FIDA, N.M. (2003). Assessment of nutritional rickets in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J.*, 24:337–340.
- GALLIFORD, T.M., MURPHY, E., WILLIAMS, A.J. (2005). Effect of thyroid hormone status on bone metabolism: a primary role for thyroid stimulating hormone or thyroid hormone? *Minerva Endocrinol*, 30: 237- 246.
- GARLAND, C.F., GORHAM, E.D., MOHR, S.B., GARLAND, F.C. (2009) Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol.*, 19:468–483.
- GOSWAMI, K., NANDAKUMAR, D.N., KONER, B.C., BOBBY, Z., SEN, S.K. (2003) Oxidative changes and desialylation of serum proteins in hyperthyroidism. *Clin Chim Acta.*, 337(1-2):163-168.
- GRISHKAN, I.V., FAIRCHILD, A.N., CALABRESI, P.A., GOCKE, A.R. (2013). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively and reversibly impairs T helper-cell CNS localization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 110, 21101–21106.
- GUERRA, L.N., MOIGUER, S., KARNER, M., DE MOLINA, M.C., SREIDER, C.M., BURDMAN, J.A. (2001) Antioxidants in the treatment of Graves disease. *IUBMB Life*. 51(2):105-109.
- GUYTON, C.A., HALL, J.E. (2001). Textbook of Medical Physiology. Nobel Tıp Kitabevi, 10.baskı, Ankara.
- GÜNEŞ, H. (1999). Sitokinlerin Hücre Döngüsü Üzerinde Etkileri. *Tr. J. of Biology* 23; 283–292.
- GÜR, B., HALİFEOĞLU, İ., TELOİ S., TOLUN, F.İ. (2005) Hipertiroid hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri. *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi*, 19(3):221-226,
- HALFON, M., PHAN, O., TETA, D. (2015). Vitamin D: A Review on Its Effects on Muscle Strength, the Risk of Fall, and Frailty. *BioMed Research International*, 1-11.
- HASHEMIPOUR, S., LARIJANI, B., ADİBİ, H., EBRAHİM, J., MOJTABA, S., MOHAMMAD, P. (2004). Vitamin D deficiency and causative factors in the population of Tehran. *BMC public health*, 4:38.

- HOLICK, M.F. (1994). McCollum award lecture, vitamin D: new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr*, 60:619-630.
- IGNARRO, L.J., BUGA, G.M., WOOD, K.S., BYRNS, R.E., CHAUDHURI, G. (1987). Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci*. 84:9265-9269.
- IMAZEKI, I., MATSUZAKI, J., TSUJI, K., NISHIMURA, T. (2006). Immunomodulating effect of vitamin D3 derivatives on type-1 cellular immunity. *Biomed Res.*, 27(1):1-9.
- ITO, C., WATANABE, M., OKUDA, N., WATANABE, C., IWATANI, Y. (2006). Association between the severity of Hashimoto's disease and the functional +874A/T polymorphism in the interferon-gamma gene. *Endocr. J.*, 53:473-478.
- İŞLEKEL, İ. Doku Özel Metabolizmaları. In: *İnsan Biyokimyası*. Ed: Onat, T., Emerk, K., Sözen, E.Y. (2006). Palme Yayıncılık. 2. Baskı. Ankara.
- JAMESON, J.L., WEETMAN, A.P. (2004). Tiroid bezi hastalıkları. In: *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. Ed: Braunwald, E., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Nobel Matbaacılık. 15. Baskı. İstanbul.
- JASTRUP, B., MOSEKILDE, L., MELSEN, F., LUND, B., LUND, B., SØRENSEN, O.H. (1982). Serum levels of vitamin D metabolites and bone remodelling in hyperthyroidism. *Metabolism*; 31(2): 126-132.
- JOSHI, S., PANTALENA, L.C., LIU, X.K., GAFFEN, S.L., LIU, H., ROHOWSKY-KOCHAN, C., ICHIYAMA, K., YOSHIMURA, A., STEINMAN, L., CHRISTAKOS, S., YOUSSEF, S. (2011). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Mol. Cell Biol.*, 31, 3653-3669.
- JYOTSNA, V.P., SAHOO, A., KSH, S.A., SREENIVAS, V., GUPTA, N. (2012). Bone mineral density in patients of Graves disease pre- & post-treatment in a predominantly vitamin D deficient population. *Indian J Med Res.*; 135:36-41.
- KARABAĞ, F., KAHRAMAN A., DEMİR, S. (2010). The Evaluation of The Oxidative Stress Parameters in Cases With Hypo -or Hyper- Thyroidism. *Journal of Applied Biological Sciences*, 4 (3): 21-24.
- KARANİKAS, G., SCHUETZ, M., WAHL, K., PAUL, M., KONTUR, S., PIETSCHMANN, P., KLETTER, K., DUDCZAK, R., WILLHEIM, M. (2005). Relation of anti-TPO autoantibody titre and T-lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto's thyroiditis. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 63, 191-196.
- KARİM, Y., TURNER, C., DALTON, N., ROPLEKAR, R., SANKARALINGAM, A., EWANG, M., FOGELMAN, I., HAMPSON, G. (2013). The relationship between pro-resorptive inflammatory cytokines and the effect of high dose vitamin D

supplementation on their circulating concentrations. *Int. Immunopharmacol.*, 17(3); 693–697.

KENNEL, K.A., DRAKE, M.T., HURLEY, D.L. (2010). Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc*, 85(8):752-758.

KIRAN, T.R. (2007). Hipertiroidili ve hipotiroidili hastalarda oksidatif stres parametreleri ve adozin deaminaz aktivitesi. Doktora Tezi. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

KİM, D.H., SABOUR, S., SAGAR, U.N., ADAMS, S., WHELLAN, D.J. (2008). Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol*, 102(11):1540-1544.

KİVİTY, S., AGMON-LEVİN, N., ZİSAPPL, M., SHAPİRA, Y., NAGY, E.V., DANKÓ, K., SZEKANECZ, Z., LANGEVİTZ, P., SHOENFELD, Y. (2011) Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol.* 8(3); 243-247.

KOKULUDAĞ, A. (2003). Sitokinler. In: *İç Hastalıkları*. Ed: İlicin, G, Biberoglu, K, Süleymanlar, G, Unal, S. Günes Kitapevi. 2. Baskı. Ankara.

KONUKOĞLU, D., YEKE, H.K., HATEMİ, H., SABUNCU, T. (2001) Effects of oxidative stress on the erythrocyte Na⁺, K⁺ ATPase activity in female hyperthyroid patients. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 63:289-295.

KURBAN, S., MEHMETOĞLU, İ. (2005). Okside düşük dansiteli lipoprotein otoantikorları ve klinik önemi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 25:73-84.

LEMİRE, J.M., ADAMS, J.S., SAKAİ, R., JORDAN, S.C. (1984). 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J. Clin. Investig*, 74: 657–661.

Lİ, D., CAİ, W., GU, R., ZHANG, Y., ZHANG, H., TANG, K., XU, P., KATİRAİ, F., SHİ, W., WANG, L., HUANG, T., HUANG, B. (2013). Th17 cells plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients. *Clin. Immunol.*, 149: 411–420.

LİU, P.T., STENGER, S., Lİ, H., WENZEL, L., TAN, B.H., KRUTZİK, S.R., OCHOA, M.T., SCHAUBER, J., WU, K., MEİNKEN, C., KAMEN, D.L., WAGNER, M., BALS, R., STEINMEYER, A., ZÜGEL, U., GALLO, R.L., EİSENBERG, D., HEWİSON, M., HOLLİS, B.W., ADAMS, J.S., BLOOM, B.R., MODLİN, R.L. (2006). Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 24;311, 1770-1773.

MACFARLANE, I.A., MAWER, E.B., BERRY, J., HANN, J. (1982). Vitamin D metabolism in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 17: 51–59.

- MACKAWY, A.M.H., AL-AYED, B.M., AL-RASHİDİ, B.M. (2013). Vitamin D deficiency and its association with thyroid disease. *International Journal of Health Sciences*, 7 (3): 267-275.
- MANO, T., SHİNOHARA, R., IWASE, K., KOTAKE, M., HAMADA, M., UCHİMURO, K., HAYAKAWA, N., HAYASHİ, R., NAKAİ, A., ISHİZUKİ, Y., NAGASAKA, A. (1997) Changes in free radical scavengers and lipid peroxide in thyroid glands of various thyroid disorders. *Horm Metab Res.*, 29(7):351-354.
- MASRİ, O.A., CHALHOUB, J.M., SHARARA, A.I. (2015) Role of vitamins in gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol*, 7; 21:5191-5209.
- MASTERS, P.A., SİMONS, R.J. (1996). Clinical use of sensitive assays of thyroid stimulating hormone. *J Gen Intern Med*, 11: 115-127.
- MUİR, S.W., MONTERO-ODASSO, M. (2011). Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*, 59 (12) :2291-2300.
- MURRAY, R.K., MAYES, P.A., GRANNER, D.K., RODWELL, V.W. (1993). Harper'in Biyokimyası. Barış Kitapevi. 22. baskı. İstanbul.
- MUTHİAN, G., RAİKWAR, H.P., RAJASİNGH, J., BRİGHT, J.J. (2006). 1,25 Dihydroxyvitamin-D3 modulates JAK-STAT pathway in IL-12/IFN γ axis leading to Th1 response in experimental allergic encephalomyelitis. *J Neurosci Res.* 15;83:1299-1309.
- NAEEM, Z., ALMOHAİMEED, A., SHARAF, F.K., ISMAİL, H., SHAUKAT, F., INAM, S.N. (2011). Vitamin D status among population of Qassim Region, Saudi Arabia. *International Journal of Health Sciences*, (5)2: 116-124.
- ÖNGEN, B., KABAROĞLU, C., PARILDAR, Z. (2008). D Vitamini'nin Biyokimyasal ve Laboratuvar Değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 6(1): 23-31.
- ÖZDEM, S., ALICIGÜZEL, Y., ÖZDEM, S.S., KARAYALÇIN, Ü. (2000) Effects of propylthiouracil treatment on antioxidant activities in blood of Toxic-Multinodular Goiter patients. *Pharmacology*, 61:31-36,
- ÖZKAN, B., DÖNERAY, H. (2011). D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 54(2): 99-119.
- PALMER, M.T., LEE, Y.K., MAYNARD, C.L., OLİVER, J.R., BİKLE, D.D., JETTEN, A.M., WEAVER, C.T. (2011). Lineage-specific Effects of 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 on the development of effect CD4 T cells. *J. Biol. Chem.*, 286, 997–1004.
- PARK, S.E., CHO, M.A., KİM, S.H., RHEE, Y., KANG, E.S., AHN, C.W., CHA, B.S., LEE, E.J., KİM, K.R., LEE, H.C., LİM, S.K. (2007). The adaptation and

- relationship of FGF-23 to changes in mineral metabolism in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 66: 854–858.
- PONSONBY, A.L., MCMICHAEL, A., VAN DER MEIJ, I. (2002). Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology*, 181-182.
- PROVVEDINI, D.M., TSOUKAS, C.D., DEFTOS, L.J., MANOLAGAS, S.C. (1983). 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science*, 16;221:1181-1183.
- QIN, Q., LIU, P., LIU, L., WANG, R., YAN, N., YANG, J., WANG, X, PANDEY, M., ZHANG, J.A. (2012). The increased but non-predominant expression of Th17- and Th1-specific cytokines in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease. *Braz. J. Med. Biol. Res*, 45:1202–1208.
- REPINE, J.E., BAST, A., LANKHORST, I. (1997). Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 156; 341–357.
- RIGBY, W.F., STACY, T., FANGER, M.W. (1984). Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 (Calcitriol). *J. Clin. Investig.* 74, 1451–1455.
- RIO, D.D., STEWART, A.J., PELLEGRINI, N. (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Met Cardiovasc Dis.* 15(4):316-328.
- SATO, K., SATOH, T., SHIZUME, K., OZAWA, M., HAN, D.C., IMAMURA, H., TSUSHIMA, T., DEMURA, H., KANAJI, Y., ITO, Y. (1990). Inhibition of 125I organification and thyroid hormone release by interleukin-1, tumor necrosis factor-alpha, and interferon-gamma in human thyrocytes in suspension culture. *J Clin Endocrinol Metab.*, 70(6):1735-1743.
- SAYINALP, S. (2003). Tiroid Hastalıklarına Giriş. In: *İç Hastalıkları*. Ed: İlicin, G., Biberoglu, K., Süleymanlar, G., Unal, S., Gunes Kitapevi. 2. Baskı. Ankara.
- SEDRANI, S.H., ELIDRISSY, A.W., EL ARABI, K.M. (1983). Sunlight and vitamin D status in normal Saudi subjects. *Am J Clin Nutr.*, 38(1):129-132.
- SEDRANI, S.H. (1984). Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Ann Nutr Metab*, 28(3):181-185.
- SHARIFI, N., AMANI, R., HAJANI, E., CHERAGHIAN, B. (2014). Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non- alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. *Endocrine*, 47:70–80.
- SILVESTRI, E., SCHIAVO, L., LOMBARDI, A. (2005). Thyroid hormones as molecular determinant of termogenesis. *Acta Physiol Scand*, 184: 265- 283.

- SKAABY, T., HUSEMOEN, L.L., THUESEN, B.H., LİNNEBERG, A. (2015). Prospective population-based study of the association between vitamin D status and incidence of autoimmune disease. *Endocrine*, 50(1), 231-238.
- SÖZMEN, E.Y. Yaşlanma Biyokimyası. In: *İnsan Biyokimyası*. Ed: Onat, T., Emerk, K., Sözmén, E.Y. (2006). Palme Yayıncılık. 2. Baskı. Ankara.
- SWORCZAK, K., WIŚNIEWSKİ, P. (2011). The role of vitamins in the prevention and treatment of thyroid disorders. *Polish Journal of Endocrinology*, 62;(4), 340-344.
- ŞİMŞEK, F. (1999) Free radicals, antioxidants and lipid peroxidation. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 8(1):42-47.
- TARCİN, O., YAVUZ, D.G., OZBEN, B., TELLİ, A., OGUNC, A.V., YUKSEL, M., TOPRAK, A., YAZICI, D., SANCAK, S., DEYNELİ, O. (2009) Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 94(10): 4023–4030
- TAŞKIN, İ. (2010). Hipotiroidi, Subklinik Hipotiroidi, Hipertiroidi, Subklinik Hipertiroidi Hastalarında Anksiyete Ve Depresyon Sıklığı. Uzmanlık Tezi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.
- TEKKES, Y. (2006) Streptozotosin ile diabet oluşturulmuş farelerde aspirin ve E vitaminin dokularda lipid peroksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı.
- TSOUKAS, C.D., PROVVEDİNİ, D.M., MANOLAGAS, S.C. (1984). 1,25-dihydroxyvitamin d3: A novel immunoregulatory hormone. *Science*, 224, 1438–1440.
- ULAKOĞLU, Z.E., GÜMÜSTAS, M.K., BELCE, A., ALTUG, T., KÖKOĞLU, E. (1998) The relationship between endogenous glutathione depletion and energy metabolism in stress-induced gastric mucosal injury. *Cerrahpasa J Med*. 29 (3):127-131.
- VELDMAN, C.M., CANTORNA, M.T., DELUCA, H.F. (2000). Expression of 1,25 dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys*. 15;374:334-338.
- VESTERGAARD, P., MOSEKİLDE, L. (2003). Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk- a meta-analysis. *Thyroid*, 13: 585–593.
- WANG, C., CRAPO, L.M. (1997). The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 26: 189-218.

- WANG, J., LV, S., CHEN, G., GAO, G., HE, J., ZHONG, H., XU, Y. (2015). Meta-Analysis of the Association between Vitamin D and Autoimmune Thyroid Disease. *Nutrients*, 7: 2485-2498.
- WİTHAM, M.D., NADİR, M.A., STRUTHERS, A.D. (2009). Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*, 27(10):1948-1954.
- XU, M., CAO, B., YİN, J., WANG, D., CHEN, K., LU, Q. (2015). Vitamin D and Graves' Disease: A Meta-Analysis Update. *Nutrients*, 7, 3813-3827.
- YALÇIN, S. (2006). Beslenme, Vitaminler ve Mineraller. In: *İnsan Biyokimyası*. Ed: Onat, T., Emerk, K., Sözmen, E.Y. Palme Yayıncılık. 2. Baskı. Ankara.
- YAMASHİTA, H., NOGUCHİ, S., TAKATSU, K., KOİKE, E., MURAKAMİ, T., WATANABE, S., UCHİNO, S., YAMASHİTA, H, KAWAMOTO, H. (2001). High prevalence of vitamin D deficiency in Japanese female patients with Graves' disease. *Endocr J*, 48: 63–69.
- YAVUZ, D., METE, T., YAVUZ, R., ALTUNOĞLU, A. (2014). D Vitamini, Kalsiyum ve mineral metabolizması, D vitaminin iskelet dışı etkileri ve kronik böbrek yetmezliğinde nutrisyonel D vitamini kullanımı. *Ankara med. J*, 14(4): 162-171.
- YILDIZ, S. (2013). Kalsiyum Metabolizması Parametrelerinin Birbiri ile İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı.
- ZENGİN, E., GÜMÜŞTAŞ, M.K., BELCE, A., ALTUĞ, T., KÖKOĞLU, E. (1998). Strese Bağlı Mide Mukozası Hasarında Endojen Glutasyon Tükenişinin Enerji Metabolizması İle İlişkisi. *Cerrahpaşa J Med*, 29 (3)127-131.
- ZİPİTİS, C.S., AKOBENG, A.K. (2008). Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Arch Dis Child*, 93(6):512-517.

ÖZGEÇMİŞ

12.05.1984 yılında Afyon'da doğan H. Buket ER ilköğrenimini Erzurum'da orta ve lise öğrenimini Ankara'da tamamladı. 2006 yılında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldu. 2006-2007 yılları arasında Ankara'da, 2007-2012 yılları arasında Afyonkarahisar'da serbest eczacılık yaptı. 2014 yılında Muş Devlet Hastanesi'ne Eczacı olarak atandı. 2015 yılında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne atanan ve halen bu görevini sürdüren H. Buket ER, evli ve bir çocuk annesidir.