

**KABUL VE ONAY**

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Biyokimya Anabilim Dalı  
Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
**Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25/07/2006

Doç. Dr. Tülay KÖKEN  
AKYÜZ  
ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Fahrettin  
ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Ahmet KAHRAMAN  
ÜYE

Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi S.Funda KARABAĞ'ın "Hipertiroidizm ve Hipotiroidizm Olgularında Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi / / 2006 günü saat 'da lisansüstü eğitim ve öğretim sınav yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir:

Doç. Dr. F. Sef Enstitü Müdür V.

## 1. GİRİŞ

Tiroid hormonları bir çok memeli türünde dokulardaki bazal metabolik oranı ve enerji metabolizmasını hızlandırmaktadır (62). Tiroid hormonları enerji metabolizması üzerindeki bu etkisini, oksijen tüketimini, oksidatif fosforilasyonu içeren bazı mitokondriyal fonksiyonları ve bazı mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivite ve sayısında birçok değişiklik yaparak, mitokondriyal solunumu arttırarak göstermektedir. Tiroid hormonu ile indüklenen hipermetabolik durumun sebep olduğu hızlanmış mitokondriyal elektron transportu ubikinon bölgesinde süperoksit oluşumunda artış ile sonuçlanır. Oluşan süperoksit radikalleri lipid peroksidasyonunun serbest radikal sürecini hızla başlatan hidroksil radikallerini de içeren birçok reaktif türlerin oluşumuna öncülük eder (72). Artmış oksijen radikallerinin, hastalığın patogenezinde ve daha sonra gözlenen komplikasyonlarından lipid peroksidasyonu aracılığı ile sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (54).

Moleküllerin oksidatif hasarı sonucunda ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri nörodejeneratif bozukluklar, diabetes mellitus, kalp damar hastalıkları ve farklı kanser tiplerini içeren birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Oksijenin reaktif yapısı ve ara ürünlerinin bazı tiroid hastalıkları gibi endokrin bezlerin otoimmün hastalıklarına katıldığı düşünülmektedir. Bunlar içerisinde en sık görüleni tiroid stimule edici antikorlarla tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptörlerinin sürekli stimülasyonu sonucu, aşırı tiroit hormonu sentezi ile karakterize Graves' hastalığıdır. Bu hastalığın patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığı düşünülmektedir (55). Yapılan araştırmalar artan tiroid hormon düzeylerinin normale dönmesi ile lipid peroksidasyon düzeylerinin azalma gösterdiğini ve antioksidan vitaminlerin bu etkiyi hızlandırdığını göstermişlerdir (57).

Tiroid hormonlarının, metabolik yollardaki etkileri iyi bilinmektedir, ancak, bu güne kadar yapılan çalışmalarda tiroid hormon eksikliğinin ve fazlalığının lipid peroksidasyonu ve antioksidan sistem üzerine etkileri net olarak ortaya çıkarılamamıştır.

Bu çalışmanın amacı hiper-hipotiroidizimli hastalarda, oksidatif stres parametrelerindeki değişiklikleri incelemektir. Bu amaçla hiper-hipotiroitli hasta serumlarında, lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak thio barbütürik asit reaktif ürünleri (TBARS), protein oksidasyonunun göstergesi olarak protein karbonil düzeyi, antioksidan kapasitenin bir göstergesi olarak da protein sülfhidril (SH) gruplarının düzeyi belirlendi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TİROİD FİZYOLOJİSİ

Tiroid birbirinden bağımsız çalışan iki endokrin sistem içerir. Biri foliküler hücrelerden, diğeri parafolüküler hücrelerden oluşur. Folliküler hücreler **tiroksin (T4)** ve **triyodotironin (T3)** parafolliküler hücreler **kalsitonin (CP)** hormonu yapar ve salgırlar. Tiroid hormonlarının yapımını üstlenen kısma tiroid follikülü adı verilir. Her follikül kolloid ile dolu bir alanı çeviren tek sıralı küboidal epitelden oluşan bir yapıdır ve çapları ortalama 30µm'dir. Her follikül zengin kapiller, lenfatik ve sinir ağları içeren stroma ile çevrilidir. Parafolliküler hücreler folliküler bazal membranla ilişkide iken kolloid lümenle ilişkileri yoktur.

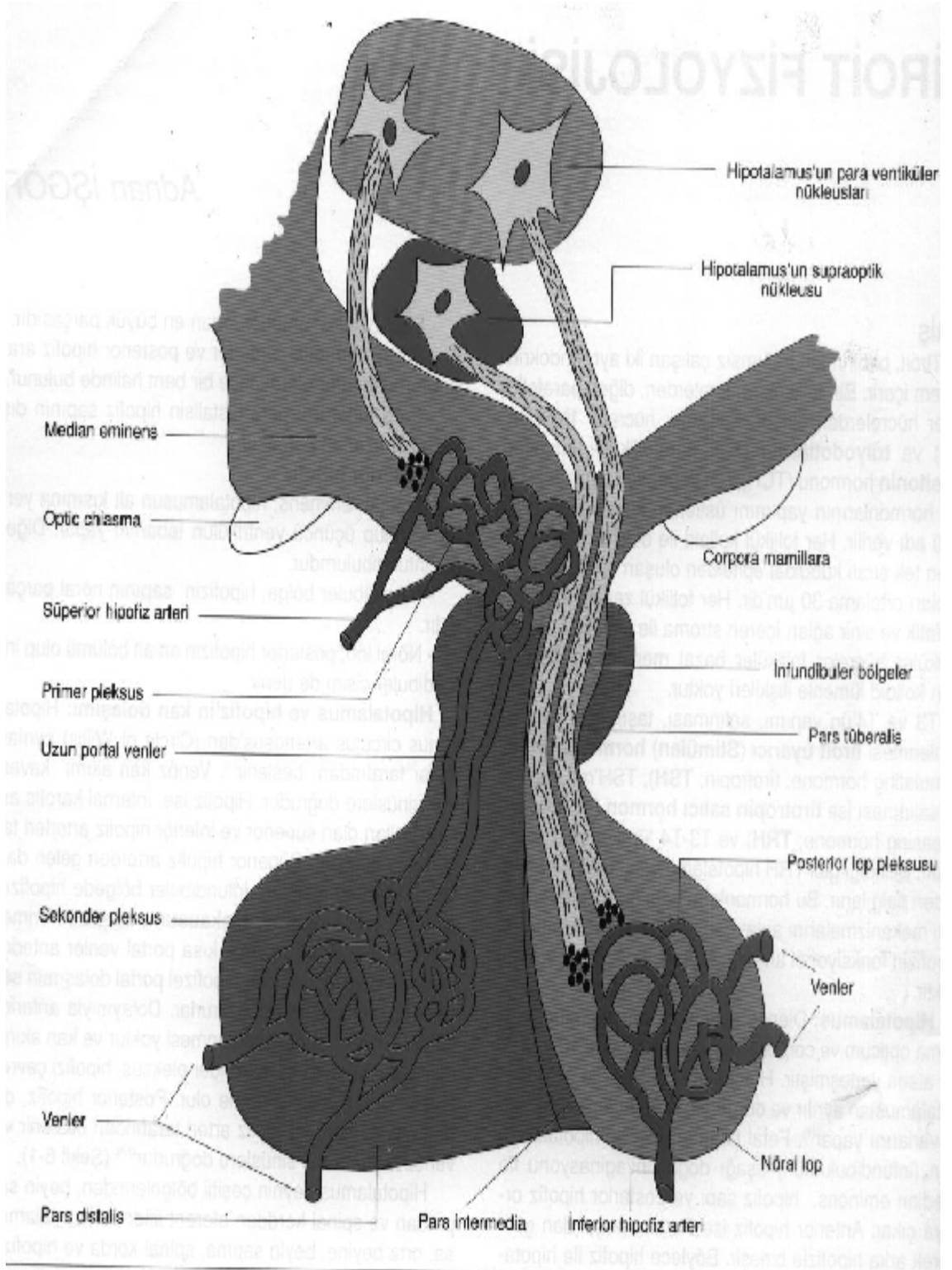
T3 ve T4'ün yapımı, salınması, taşınması ve düzenlenmesi **tiroid uyarıcı (Stimülan) hormon** (thyroid stimulating hormone; tirotropin; **TSH**), TSH'nın yapımı ve salınması ise **tirotropin salıcı hormon** (thyrotropin releasing hormone; **TRH**) ve T3-T4'ün kontrolü altındadır. Bilindiği gibi TRH hipotalamustan, TSH ise hipofizden salgılanır.

#### 2.1.1. Hipotalamus

Diensefalonun bir parçası olup, chiasma opticum ve corpora mamillara arasında 10mm'lik bir alana yerleşmiştir. Hipotalamik sulkus ile üstündeki talamustan ayrılır ve dördüncü ventrikülün ön ve yan duvarlarını yapar (1). Fetal hayatta, ventral hipotalamusun (infundibulumun) aşağı doğru invaginasyonu ile median eminens, hipofiz sapı ve posterior hipofiz ortaya çıkar. Anterior hipofiz ise Rathke poşundan gelişerek arka hipofizle birleşir. Böylece hipofiz ve hipotalamus, hipofiz sapı ile birbirine bağlanır (Şekil 2.1.1.1).

#### 2.1.2. Hipofiz

Erişkin insanda sfenoid kemikteki "sella turcica" adı verilen çukura yerleşmiş olan hipofizin ağırlığı 500-600 mg olup, kadınlarda daha ağırdır. Pubertede ve gebelik boyunca büyüme gösterebilir. Hipofiz anterior (**adenohipofiz**) ve



Şekil 2.1.1.1. Hipotalamus ve hipofizin şematik görünümü (Longitudinal kesit). Hipotalamus, IV. ventrikülün ön ve yan duvarını oluşturur. Anterior lop: Pars tüberalis + pars intermedia, Posterior lop: Median eminens + infundibular bölge + nöral lop.

**(nörohipofiz)** olarak iki kısımdan oluşur. Anterior hipofiz iki posterior hipofiz ise kendi arasında üç ayrı bölgeye ayrılırlar (Şekil 2.1.1.1).

### 2.1.2.1. Anterior Hipofiz

- Pars distalis; anterior lobunun ön parçasıdır.
- Pars intermedia; anterior ve posterior hipofiz arasında rudimenter olarak ince bir bant halinde bulunur.
- Pars tuberalis; pars distalisin hipofiz sapının dış yüzünde uzanan parçasıdır.

### 2.1.2.2. Posterior Hipofiz

- Median eminens; hipotalamusun alt kısmına yerleşmiş olup üçüncü ventrikülün tabanını yapar. Diğer adı infundibulumdur.
- İfundibuler bölge; hipofizin sapının nöral parçasıdır.
- Nöral lob; posterior hipofizin en alt bölümü olup infundibüler cisim de denir.

### 2.1.3. Hipotalamus ve Hipofiz'in Kan Dolaşımı

Hipotalamus circulus arteriosus'dan (Circle of Willis) ayrılan dallar tarafından beslenir (1). Venöz kan akımı kavernoöz sinüslere doğrudur. Hipofiz ise internal karotis arterin dalları olan süperior ve inferior hipofiz arteri tarafından beslenir. Süperior hipofiz arterden gelen dallar, median eminens ve infundibuler bölgede hipofizel portal dolaşımın **primer pleksusunu** oluşturur. Primer pleksustan ayrılan uzun ve kısa portal venler anterior hipofizin pars distalisinde hipofizel portal dolaşımın **sekonder pleksusunu** oluştururlar. Dolayısıyla anterior hipofizin direkt arterial beslenmesi yoktur ve kan akımı dakikada 0,8ml/g'dır. Sekonder pleksus, hipofizi çevreleyen dural sinüslere drene olur. Posterior hipofiz, direkt olarak inferior hipofiz arteri tarafından beslenir ve venöz akımı dural sinüslere doğrudur (1).

Hipotalamus beyin çeşitli bölgelerinden, beyin sapından ve spinal korddan aferent lifler alırken talamusa, orta beyine, beyin sapına, spinal korda ve hipofize eferent lifler gönderir. Dolayısıyla hipotalamus otonom ve

nöroendokrin sistemler arasında gerekli iletişimi sağlayarak vücut homeostazının korunmasında rol oynar (1). Hipotalamusta küçük nöronlardan oluşan **parvosellüler nöronal sistem** ile büyük nöronlardan oluşan **magnosellüler nöronal sistem** vardır. Bu hücreler kendi aralarında sınırları tam belirlenemeyen gruplar (nükleuslar) şeklinde organize olurlar. Nükleuslardaki nöronlar, hipotalamusa gelen aferent uyarılar sonucu çeşitli hormonlar salgırlar. Bu hormonlar hedef organın fonksiyonlarını kontrol ettiği gibi, hedef organ tarafından salgılanan hormonların da etkisi altındadır.

**TRH** paraventricüler nükleusun parvosellüler nöronal sisteminde yapılır (2). Yine parvosellüler nöronal sistemde, büyüme hormonunu salıcı hormon (Growth hormone releasing hormone; **GHRH**), kortikotropin salıcı hormon (corticotropin releasing hormone; **CRH**), gonadotropin salıcı hormon (gonadotropin releasing hormone; **GnRH**), büyüme hormonunu inhibe eden hormon (somatostatin; **SS**) yapılır. Bu hormonlar nöronların aksonları tarafından taşınarak eminensde bulunan primer pleksusa gelir. Buradan venöz yolla anterior hipofizdeki sekonder pleksusa ulaşırlar. Böylece anterior hipofizdeki çeşitli hipofizyotrop hücreleri uyararak düzenleyici hormonların sentezine ya da inhibisyonuna neden olurlar. Yine bazı TRH aksonlarının direkt olarak posterior hipofize ulaştığı bildirilmiştir (1). Bu uyarılar sonucu anterior hipofizde yapılan ve salınan hormonlar;

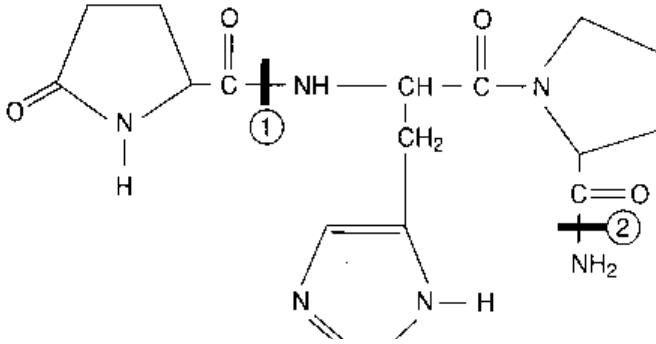
- Mamotrop veya laktotrop adı verilen hücrelerden **prolaktin** (PRL)
- Somatotrop adı verilen hücrelerden **büyüme hormonu** (GH)
- Kortikotrop adı verilen hücrelerden **adrenokortikotropik hormon** (ACTH)
- Tirotrop adı verilen hücrelerden **tiroid stimulan hormon** (TSH)
- Gonadotrop adı verilen hücrelerden **follikül uyarıcı** ve **luteinizan hormon**lardır (FSH, LH).

Hipotalamusta paraventricüler ve supraoptik nükleuslarda bulunan magnosellüler nöronal sistemde **vazopressin** ve **oksitosin** yapılarak nörofizin adı verilen taşıyıcı proteinlerle aksonlar boyunca posterior hipofizin kapillerine ulaştırılır. Bu hormonlar posterior hipofizde depolanır ve gerektiğinde salınırlar.

### 2.1.4. TİROTROPİN SALICI HORMON (TRH)

TRH, hipotalamusun paraventricüler nükleuslarında bulunan parvosellüler nöronal sistemde yapılır (1). Daha öncede bahsedildiği gibi aksonlar tarafından median eminensdeki primer pleksusa taşınan bu hormon, daha sonra portal ven aracılığıyla anterior hipofize ulaşır. Ayrıca posterior hipofize ulaşan TRH aksonları da saptanmıştır (1). Bu bölgeler dışında ekstrapotalamik beyinde, spinal kordda, hipofiz ve diğer vücut dokularında da TRH saptanabilir.

TRH, hipotalamustan **proTRH** halinde sentezlenir. Memelilerde proTRH, 2900 d molekül ağırlığında olup, glutamin-histidin-prolin ve glisin aminoasit dizilerinin beş tane kopyasını içerir. Beynin çeşitli bölgelerinde posttranskripsiyonel işlemlerden geçerek **piroglutamin-histidil-prolinamid** şeklinde aktif TRH haline gelir (Şekil 2.1.4.1).



Şekil 2.1.4.1. TRH'nin yapısı piroglutamil-histidil-prolinamid

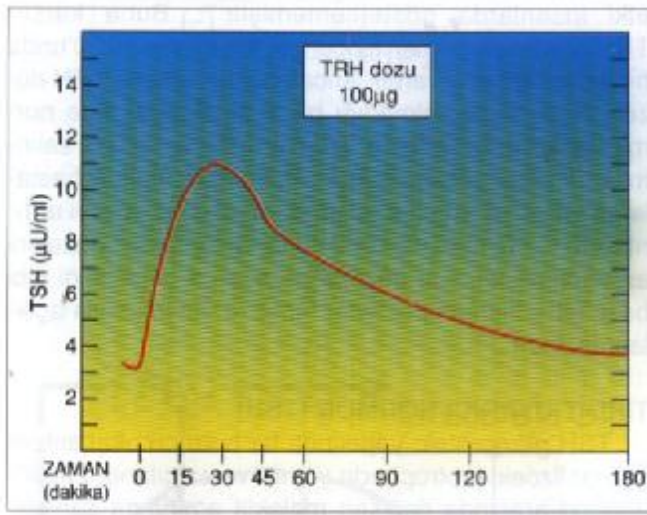
(1) piroglutamil amino peptidaz, (2) TRH deamidaz tarafından parçalanılan bölgeler.

TRH'nin yarı ömrü çok kısadır. Bu süre hipertiroidili hayvanlarda 3 dakika, hipotiroidili hayvanlarda 6 dakika civarındadır (1,2). Normal insanlarda intravenöz TRH verilmesinden 2-5 dakika sonra serum TSH konsantrasyonu artar, 20-30 dakika içerisinde en yüksek düzeye ulaşır ve 2-3 saat içinde bazal düzeye geri döner (Şekil 2.1.4.2). T3-T4 hormonları TRH verilmesinden 3-8 saat sonra en yüksek serum düzeyine ulaşırlar.

TRH, tirotroplardaki TRH reseptörüne bağlanarak TSH geninde transkripsiyon ve translasyon yaparak TSH'nin sentezlenmesine neden olur (3). Sentezlenen TSH'nin salınması da TRH'nin kontrolü altındadır. TSH'nin biyolojik aktivite



gösterebilmesi için tam olarak glikozilasyona uğraması gerekir. TRH, TSH'nin glikozilasyona uğramasında da önemli rol oynar (4). Santral hipotiroidili hastalarda TSH olmasına karşın, glikozilasyon az olduğu için biyolojik aktivitesi düşüktür. Bu hastalara TRH verildiğinde, TSH'nin serum düzeyi ve biyolojik aktivitesi artar.



Şekil 2.1.4. 2. TSH'nin TRH'ya normal cevabı

TRH'nın TSH üzerindeki uyarıcı etkisi, tiroid hormonlarının TSH üzerindeki inhibitör etkisi ile dengede tutulur. Bu inhibisyonda, özellikle hipofizde lokal olarak T4'ün T3'e dönüşümü etkindir. Diğer bir deyişle tiroid hormonları hem tirotoplardaki TSH alt birim genlerini hem de TRH reseptör ekspresyonunu düzenlerler. Hipotiroidizmde, tirotoplardaki TRH reseptör sayısı artar. Bu sayı tiroid hormonu verilerek azaltılabilir ve sonuçta TSH düşürülebilir (1). Ayrıca tiroid hormonları hipotalamus üzerinde de etkilidir. Hipotiroidizmde paraventricüler nükleuslarda artan TRH-mRNA düzeyi, tiroid hormonu verilerek düşürülebilir. Dolayısıyla paraventricüler nükleuslar da tiroid hormonlarının hedef kitlesidir. Öyleyse, tiroid hormonlarının TRH geninin ekspresyonunda ve TRH salınmasında önemli rol üstlendikleri söylenebilir (5).

### 2.1.5. TİROİD UYARICI HORMON (TSH)

TSH glikoprotein yapısında bir hormon olup, anterior hipofizdeki tirotoplarda yapılır ve salgılanır. 28-30 kd arasında değişen molekül ağırlığına sahiptir. Bu

farklılık oligosakkarid zincirde ve amino ucundaki heterojeniteden kaynaklanır (1). TSH, 92 aminoasitten oluşan  $\alpha$  ve 118 aminoasitten oluşan  $\beta$  olmak üzere iki polipeptid zincirinin non-kovalen bağlarla birleşmesi ve bu zincire karbonhidrat moleküllerinin eklenmesi ile ortaya çıkar.  $\alpha$  zinciri LH, FSH ve korionik gonadotropin (CG) ile aynı iken,  $\beta$  zincirleri farklıdır. Bu fark hormonların farklı reseptörlere bağlanmasını ve farklı hormonal aktivite göstermesini sağlar (1). İzole  $\alpha$  zinciri biyolojik olarak aktif değilken,  $\beta$  zincirinin intrinsik olarak hafif biyolojik aktivite gösterebileceği ileri sürülmüştür (6). Ancak olgun TSH'da biyoaktiviteden sorumlu esas kısmın  $\alpha$  birimindeki oligosakkaritlerin olduğu gösterilmiştir (7).

TSH'nın yapım ve salınmasına etki eden bir çok uyarıcı vardır. Bunlardan TRH,  $\alpha$  reseptör etkili katekolaminler ve vazopressin uyarıcı (stimülatör); somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları inhibitör etkiye sahiptir.

#### **2.1.5.1. Tiroid Hormonlarının TSH'ya Etkisi**

Tiroid hormonları TSH'nın yapım ve salınmasını çeşitli yollarla kontrol eder. Bu mekanizmalar direkt ve indirek olarak iki grupta toplanabilir.

##### **2.1.5.1.1. Direkt mekanizma**

Tiroid hormonları, kendi reseptörleri aracılığı ile TSH genlerine çeşitli şekillerde bağlanarak transkripsiyonu düzenler. Eğer tiroid hormonları fazla ise transkripsiyon inhibe olur.

##### **2.1.5.1.2. İndirek mekanizma**

Tiroid hormon fazlalığında:

- TRH'nın hipotalamustan salınması azalır.
- TRH'nın tirotrop membrandaki yıkımı artar.
- Tirotroplardaki TRH reseptör sayısı azalır.
- Tirotroplardaki vazopressin ve  $\alpha_1$  adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu önlenir. Böylece TSH genlerinde transkripsiyonun başlamasını sağlayan sinyal aktarımı sistemleri inaktive olur, transkripsiyon azalır.

Tiroid hormon eksikliğinde, bu iki mekanizma ters yönde işleyerek TSH'nın yapımı ve salınması arttırılır.

### **2.1.5.2. TSH'nın Tiroid Üzerindeki Etki Mekanizmaları**

TSH, tiroidin morfolojisini ve fonksiyonunu etkileyen primer hormondur. TSH bir yandan tiroisitlerin gelişmesini kontrol ederken diğer yandan tiroisitlerde tiroid peroksidaz (TPO) ve tiroglobulin (Tg) yapımı, tiroglobulin proteolizisini, iyodun tutulumunu ve organifikasyonunu, iyodotirozinlerin yapımını, T3-T4 hormonlarının yapım ve salınmasını kontrol eder. Tüm bu fonksiyonlar TSH'nın tiroisit membranındaki TSH reseptörüne (TSH-R) bağlanması sonucu ortaya çıkar.

### **2.1.6. TİROİD HORMONLARININ YAPIMI**

Tiroisitlerde TSH'nın indüklediği sinyal aktarım sistemlerinin devreye girmesi sonucu nükleusda oluşan m-RNA-TPO ve m-RNA-Tg ribozomlarda TPO ve Tg yapımını başlatır. TPO ve Tg daha sonra golgide glikozilasyona uğrayıp apikal membrana taşınır. Burada TPO ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin katalizörlüğü ile iyodür önce iyodin haline çevrilerek Tg'deki tirozinler iyodinize edilir ve diiyodotirozin (DİT), monoiyodotirozin (MİT) ortaya çıkar. Yine TPO ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin katalizörlüğü ile Tg üzerinde bulunan DİT ve MİT molekülleri birleşerek Tg-T<sub>4</sub>-T<sub>3</sub> oluşur.

#### **2.1.6.1. İyot Metabolizması**

Tiroid hormonlarının yapımındaki ilk aşama inorganik iyodun tiroisitler tarafından alınması yani tutulumudur. Normalde tiroid hormon yapımı için gereken günlük iyot miktarı 100-150 µg'dır. İyodun ana kaynağı diyettir. Diyetteki iyot miktarı ise su ve toprağın iyot miktarına bağlıdır. İyot en fazla deniz ürünlerinde, daha az ancak yeterli olabilecek miktarlarda süt, yumurta ve ette bulunur. Ispanak hariç sebze ve meyvelerde çok az iyot vardır. Diyetteki iyot, iyodür ve iyodin şeklinde olabilir. Ayrıca bazı ilaçlar, tanı amacıyla kullanılan maddeler ve vitaminlerle de önemli miktarda iyot alınabilir.

Günlük iyot alınımı ülkeden ülkeye aynı ülke içerisinde farklı yerleşim birimlerinde bile değişiklik gösterir. Bu miktar ABD'de 250-700 µg, Japonya'da

1 mg, Afrika, Güney Amerika, Asya ve Avrupa'nın bazı yerlerinde 50 µg dır (1). Türkiye'deki durum Asya'da saptanan duruma paralellik gösterir (1). Bu kaynaklara göre Türkiye'deki ilçelerin yaklaşık %30'unda içme suyundaki iyot miktarı yetersizdir. Sudaki iyot miktarı Doğu Karadeniz bölgesinde 0-2,5 µg/L, İstanbul'da 11 µg/L, Kastamonu'da 45,9 µg/L, Niğde'de 66,92 µg/L olarak bulunmuştur. Topraktaki iyot miktarı Rize'de 166 µg/100g, İstanbul'da ise 250 µg/100g dir. Bir başka çalışmada ise Karadeniz bölgesinde, toprak ve içme suyundaki iyot miktarının yetersiz olduğu, özellikle içme suyundaki iyot miktarının dünya ortalamasının 1/3'ü kadar olduğu belirlenmiştir (1). İyot eksikliğinin en önemli göstergesi 24 saatlik idrarla atılan iyot miktarıdır.

Diyetteki iyodür ve iyodin ince bağırsaklara gelince iyodin redüklenerek iyodüre döner ve iyodür bağırsaklardan süratle emilerek (yaklaşık bir saatte) kana geçer. Dokularda T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub>'ün yıkılması sonucu açığa çıkan iyodürle beraber ekstrasellüler sıvıdaki (extracelluler fluid; ECF) havuza girer, böylece ECF'deki iyodür konsantrasyonu 100-150 µg/100 ml'ye ulaşır. ECF havuzundaki tüm iyodür böbreklerden filtre olur. Erişkin insanlarda iyodürün böbrek klirensi yaklaşık 30-40 ml/dak'dır. Tiroidin iyot gereksinimine bağlı olarak bu filtrasyonun büyük bir kısmı pasif olarak geri emilime uğrar ve ECF'ye geri döner. Küçük bir kısmı idrar tarafından atılır. Karaciğerde metabolize olan T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub>'ten açığa çıkan iyot ise safra ile bağırsaklara geçer ve iyodin halinde feçesle atılırken, çok az miktar iyodür deri, tükürük, solunum yolu ve laktasyonla atılır.

Total vücut iyot miktarı yaklaşık 9000 µg'dır. Bunun 8000 µg'ı tiroitte kolloid içinde depolanır. Geriye kalan kısım dolaşımdaki T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub> üzerinde (600 µg) ve ECF havuzundadır. ECF havuzundaki iyodür ise T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub> deiyodinasyonu sonucu açığa çıkan iyodür (60-65 µg) ile gastrointestinal sistemden (GİS) absorpsiyona uğradıktan sonra böbreklerden reabsorbe olan iyodürdür. Normalde serum / tiroit iyodür konsantrasyonu oranı 1/50 dir. İyot eksikliği veya Graves hastalığında bu oran 1/500 olabilir.

## 2.1.6.2. İyodun Otoregülasyonu

### 2.1.6.2.1. İyot Eksikliği

Belirgin iyot eksikliği içeren diyetle beslenen ratlarda, tiroidin iyot konsantrasyonu ve tirogloblinin iyodinasyonu azalır, ancak tiroitte MİT (monoiyodotirozin)/ DİT (diiodotirozin) ve  $T_3/T_4$  oranı artar. Serum  $T_4$  düzeyi azalırken TSH yükselir (1). Bu ratlarda, tiroitte 5'-deiyodinaz aktivitesinin artması sonucu  $T_4 \rightarrow T_3$  dönüşümünde artmıştır. Sonuçta dolaşıma daha çok  $T_3$  salınır ve serum  $T_3$  düzeyi normal sınırlar içinde tutulur (1). Orta derecede iyot eksikliği olan diyetle beslenen ratlarda, yukarıdaki tablodan farklı olarak tiroitte  $T_4$  düzeyinde de artma saptanabilir. Orta derecede iyot eksikli olan bölgelerde bir çok insan ötiroid devrede olup serum TSH düzeyi normal sınırdadır, çünkü otoregülasyon mekanizmaları aracılığı ile iyot tutulumu artmaktadır. Ancak şiddetli iyot eksikliği varsa, ratlarda görülen tabloya yakın bulgular ortaya çıkar.

### 2.1.6.2.2. İyot Fazlalığı

Akut olarak yüksek doz iyodür verilen ratlarda serum iyodür düzeyi 20-30  $\mu\text{g}/\text{dl}$  üzerine çıktığında tiroidin iyodürü alması ve organifiye etmesi artar, ancak çok kısa bir süre sonra organifikasyonda inhibisyon olur. Buna **Wolff-Chaikoff etki** denir (1). Bu etkiye serum iyodür konsantrasyonunun yüksekliğinden çok tiroitteki iyodür konsantrasyonunun kritik düzeye gelmesinin neden olduğu kabul edilir (1). Ancak bu devrede tiroitte az da olsa organifikasyon olduğu saptanmış olup yeni iyodür daha çok MİT ve DİT üzerindedir. Bu deneklere sürekli yüksek doz iyodür verilirse inhibitör etki ortadan kalkar ve iyodürün organifikasyonu artmaya başlar (1). Buna Wolff-Chaikoff etkiden kaçış denir. Diğer bir değişle tiroitte adaptasyon başlamıştır. Bu deneklerde mutlak iyot organifikasyonu ve  $T_3-T_4$  yapımı artar ve tiroid miktarları kontrol deneklerden 2,5 kat fazladır. Ancak  $T_3-T_4$ 'ün salınma hızı değişmediğinden serum  $T_3-T_4$  düzeyleri kontrol deneklerle aynıdır.

İnsanlarda yüksek doz iyodür verilmesi ile beraber, tiroitten iyot kaçışı başlar ve organifikasyon azalır, bu olay tiroidin organifiye edebileceğinden fazla iyoda sahip olması ile açıklanır. Ratlarda olduğu gibi  $T_3-T_4$ 'ün salınma

hızı değişmediğinden serum T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub> konsantrasyonlarında değişiklik olmaz. Bu ise sürekli iyot alan insanlarda genellikle hipotiroidizm ve guatrın niye gelişmediğini açıklayabilir. Yine iyot eksikliği olan bölgelerde normal diyete ek olarak günde 500 µg iyot verildiğinde tiroid fonksiyonlarında belirgin değişiklik olmadığı gözlenebilir. Bu devrede yapılan “echodoppler” ultrasonografide tiroid volümünde hafif artma, tiroid kan akımında ise azalma saptanmıştır (1).

Graves hastalığında durum daha farklıdır, çünkü akut yüksek doz iyot verilmesi ile serum T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub> düzeyleri düşer. Bunun nedeni, yüksek doz iyodürün tiroitten T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub> salınmasını inhibe etmesidir. Günde 10 mg iyodür verilen hipertiroitli bireylerde T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub> salınmasının azalmasına karşın, iyodür organifikasyonu artmıştır. Bu hastalara yüksek doz iyodür vermeye devam edildiğinde, tiroiddeki organifikasyonda değişme olmaksızın hormon salınmasındaki inhibisyon ortadan kalkar ve T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub> konsantrasyonları tedavi öncesine döner. Bu bulgu hipertiroidizm tedavisinde kullanılan yüksek doz iyodürün, neden rekürrense neden olduğunu açıklayabilir (8).

## 2.1.7. TİROİD HORMONLARININ YAPISI

### 2.1.7.1. Tiroksin (3,5-3',5' Tetraiyodotirionin; T<sub>4</sub>)

İki DİT (diiodotirozin) molekülünün birleşmesi sonucu ortaya çıkan T<sub>4</sub>'ün dış halkasındaki (fenolik halka) iyot atomlarının pozisyonları 3'-5', iç halkasındaki (tirozin halkası) iyodin atomlarının pozisyonları 3-5 olarak belirtilir (Şekil 2.1.7.1.1). Tiroglobulindeki iyodin %30-40'ı T<sub>4</sub> üzerinde olup serumda, proteinlere bağlı iyodin %90'nı T<sub>4</sub>'e aittir. T<sub>4</sub> hormonun tamamı tiroide yapılır. Normalde ötiroid insanlarda yapım ve salınma hızı ortalama 90-100 µg/gün'dür. Serum normal değeri ortalama 7,5 µg/ml olup, yarı ömrü 7 gündür. T<sub>4</sub>'ün çok az bir kısmı (%0,03) serumda serbest olarak bulunur.

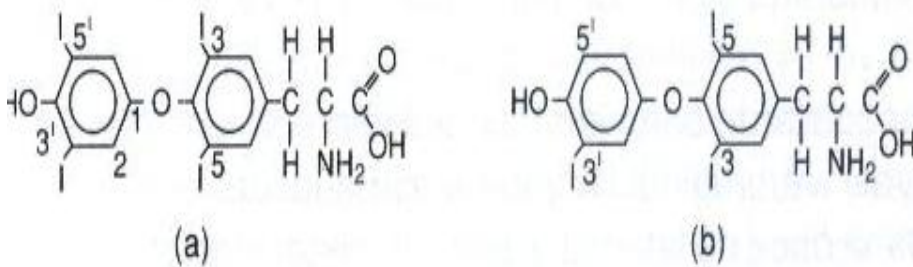
### 2.1.7.2. Triiyodotironin (3-5,3' triiyodotironin;T<sub>3</sub>)

Dış halkasında 3', iç halkasında 3,5 pozisyonlarında iyot atomu vardır. T<sub>3</sub> hormonunun tiroidden günlük salınma miktarı ortalama 31µg'dır. Normalde, ötiroid insanlarda serum total T<sub>3</sub> düzeyi 110-180 ng/dl olup, %3'ü serbest halde bulunur. T<sub>3</sub>'ün yarı ömrü bir gündür.

Dolaşımdaki  $T_3$ 'ün %20'si tiroidden salınırken, %80'ni periferik dokularda 5'-iyodinaz enzimi aracılığı ile  $T_4$ 'ün dış halkasındaki 5' pozisyonunda bulunan iyot atomunun ayrılması sonucu ortaya çıkar. Periferde  $T_4 \rightarrow T_3$  dönüşümünün hangi dokularda olduğu tam olarak bilinmemekle beraber, aktivitenin en çok karaciğerde olduğu kabul edilir (9). Yapılan çalışmalarda, tiroidden salınan  $T_3$ 'ün büyük kısmının, tiroid yerleşimli tip 1 5'-deiyodinaz enzimi aracılığı ile  $T_4$ 'den yapıldığı, çok az bir kısmının ise MIT ve DIT bileşiminden kaynaklandığı gösterilmiştir (1).

### 2.1.7.3. "Revers" Triiyodotironin (3-3',5'- Triiyodotironin; $rT_3$ )

$rT_3$ , Tip 3 deiyodinaz enziminin aktivasyonu ile  $T_4$ 'ün iç halkasındaki 5 nolu iyot atomunun ayrılması sonucu ortaya çıkar. Metabolik olarak inaktif olan  $rT_3$ 'ün normal erişkinlerde günlük yapımı  $20\mu\text{g}$ , normal serum düzeyi 15-40 ngr/dl arasındadır (10).  $rT_3$ 'ün %3'ü serbest halde bulunur. Yarı ömrü 4 saat olan  $rT_3$ 'ün büyük bir kısmı periferde yapılırken, tiroidden salınan kısmı %2-5 civarındadır. Son trimesterde fetüste  $T_3$  düşükken  $rT_3$  yüksektir. Doğumdan hemen sonra,  $T_3$  birkaç saatte yükselir.  $T_3$  ve  $rT_3$  yaklaşık 30 günde erişkindeki normal düzeyine döner (10). Özellikle obez insanlarda kalori kısıtlamasına gidildiğinde,  $T_3$  azalırken,  $rT_3$  artar ve normal diyete dönünce  $rT_3$  düzeyi normale döner (11). Ayrıca siroz, kalp yetmezliği, yanık, gebelik toksemisi, majör cerrahi gibi bir çok durumda  $rT_3$  miktarında yükselme görülür.



Şekil 2.1.7.1.1. (a) 3',5' tetraiyodotironin (Tiroksin; $T_4$ ), (b) 3'-3,5 triiyodo tironin ( $T_3$ ) yapısı.

### 2.1.8. TİROİD HORMONLARININ SALINMASI

Tiroid hormonunun yapımı için gerekli ilk madde iyottur. Günlük iyot gereksinimi 100-200 µg arasında değişir. İyot azlığında nodüler guatr, hipotiroidizm ve folliküler tiroid karsinomu ortaya çıkabilir. İyot fazlalığında tiroid karsinomu ortaya çıkabilir. İyot fazlalığında otoimmün tiroid hastalıkları (Graves, Hashimoto), papiller tiroid karsinomu gelişebilir. İnorganik iyot (iyodür) gastrointestinal sistemden hızlıca absorbe edilerek tiroidden gelen iyodürle beraber, ekstrasellüler iyodür havuzuna girer. Bazal membranından aktif transportla tiroositlere geçen iyodür, apikal membranda tiroit peroksidaz enzimi (TPO) ve hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) aracılığı ile organik iyot haline geçerek tiroglobulinlere bağlanır. Böylece monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) oluşur. İki DIT birleşerek T<sub>4</sub>, bir DIT ve bir MIT birleşerek T<sub>3</sub> ortaya çıkar. Bu reaksiyonlarda TPO ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tarafından başlanır. Tiroglobuline bağlı hormonlar ve iyodotirozinler folikül lümeninde, kolloid içinde depo edilir (Şekil 2.1.8.1). Periferde hormon gereksinimi olduğunda, tiroglobulin-hormon kompleksi kolloid damlaları ile endositoz yoluyla alınır ve lizozomlara gelir. Lizozomal hidroliz ile tiroglobulin, T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub>'den ayrılır ve T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> bazal membran yoluyla dolaşıma katılır. Tiroglobulinlerden ayrılan iyodotirozinler deiyonize olarak hormon yapımı için tekrar döngüye girerler. Tiroid hormon yapım aşamalarını inhibisyona uğratan önemli farmakolojik maddeler Tablo 2.1.8.1'de gösterilmiştir.

| AŞAMA                            | INHİBİTÖR   |
|----------------------------------|---|
| (1) I transportu                 | ClO <sub>4</sub> , SCN                                    |
| (2) İyodinasyon                  | SCN, tianomidler [propil tiurasil (PTU), Metimazol (MMI)] |
| (3) Sentez                       | SCN, tianomidler (PTU, MMI)                               |
| (4) Kolloid rezorbsiyonu         | Kolşisin, Lityum, İyodür                                  |
| (5) Proteolizis                  | İyodür  |
| (6) Deiyodinasyon DIT-MIT        | Dinitrotirozin  |
| (7) T <sub>4</sub> Deiyodinasyon | PTU   |

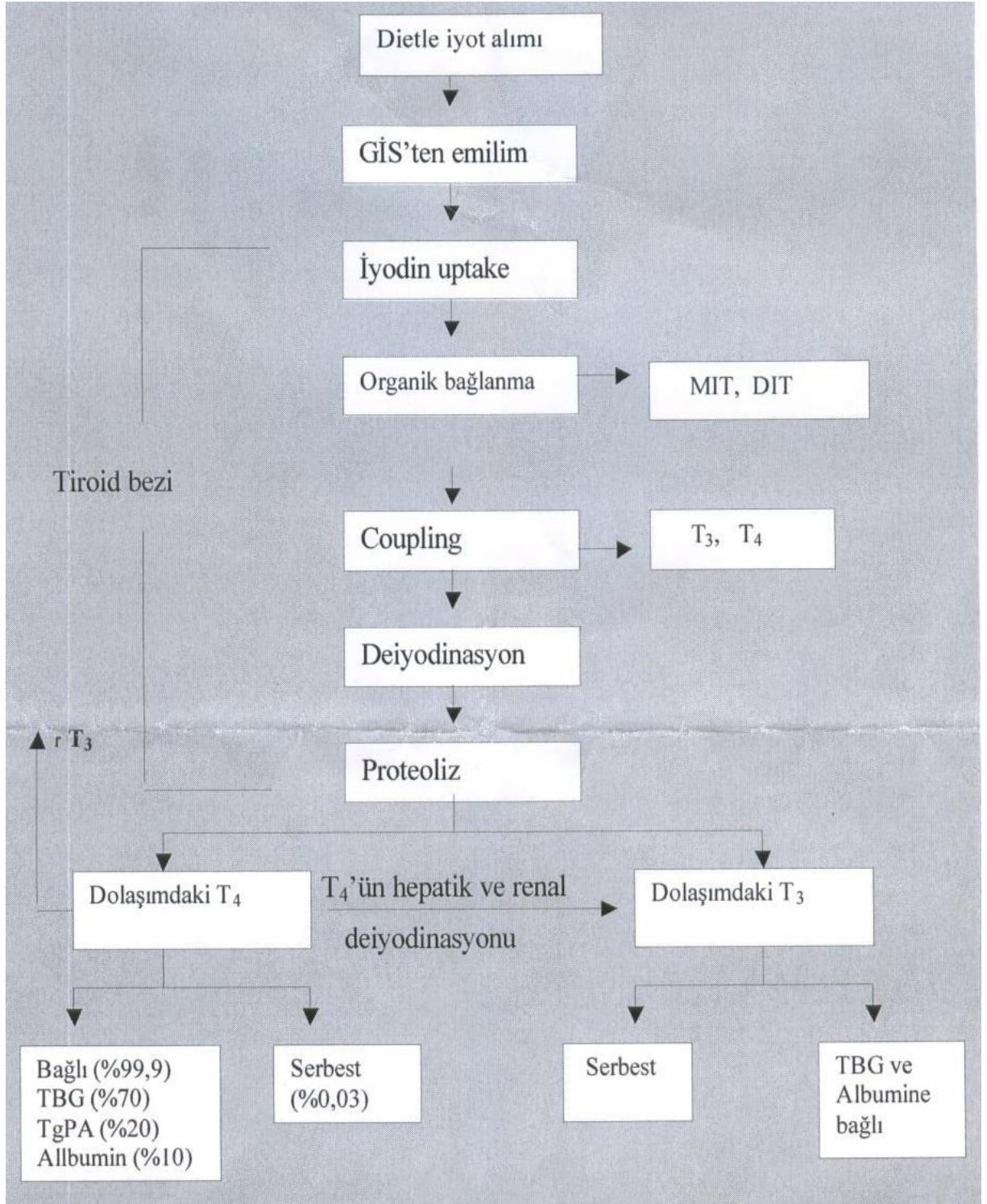
Tablo 2.1.8.1. Tiroid hormonlarının sentez ve salınım aşamasındaki inhibitörler

Dolaşımdaki tiroid hormonları tiroksin bağlayan globulin (TGB) veya tiroksin bağlayan prealbumin (TBPB) ve albümine bağlanarak taşınırlar (12). TGB



dolaşımdaki tiroid hormonlarının %75'ini taşır. Az miktarda  $T_3$  ve  $T_4$  hormonları serbest halde dolaşır. Proteine bağlı hormonlar gerektiğinde serbest hale geçer ve dokuların tiroid hormon gereksinimini karşılar. Metabolik aktiviteden serbest  $T_3$  sorumludur.

Periferdeki  $T_3$ 'ün çoğu  $T_4$ 'den deiyodinasyon yoluyla oluşur.  $T_4$ 'ün dış halkasındaki iyodin atomu tip I deiyodinaz (tip I-D), iç halkasındaki iyodin atomu tip III deiyodinaz (tip III-D) tarafından çıkarılarak,  $T_3$  ve  $rT_3$ 'e dönüşümü sağlanır (1).



Şekil 2.1.8.1. Tiroid hormon sentezindeki aşamalar.

## 2.1.9. TİROİD HORMONLARININ METABOLİK ETKİLERİ

### 2.1.9.1. Bazal Metabolik Hız (BMR)

Bazal metabolik hız oksijen harcanmasını yansıtan önemli bir değişkendir. Vücutta elde edilen enerjinin %40'ı mitokondrilerde ATP şeklinde depo edilir. Harcanan her molekül oksijen için belli sayıda ATP yapılır. Buna oksidatif fosforilasyonda “**coupling**” (birleşme;eşleşme) adı verilir. Tiroid hormon fazlalığında, her molekül oksijen için yapılan ATP sayısının azaldığı (uncoupling) bilinmesine karşın bu etkinin sadece yağ dokusu ve katekoleminlerin T<sub>3</sub> ile etkileşimi sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir (13,14). Tiroid hormon fazlalığında ATP şeklinde depo edilemeyen enerji ısı olarak açığa çıkar. Her iki halde de mitokondiriler vücut total oksijen harcamasının bir bölümünden sorumludur. Bazal oksijen harcamasının ve ATP yapımının önemli bir bölümü hücre membranında bulunan Na-K enerji sağlamaya yöneliktir (15). Bilindiği gibi Na-K pompası hücre içi ile hücre dışındaki Na ve K iyonlarının gerekli konsantrasyonlarda kalmasını sağlar. Na-K pompasının aktivasyonu tiroid hormonlarının verilmesiyle arttırılabilir ve sonuçta oksijen ve ATP harcanmasında belirgin artış olur (16).

Hipertiroidizmde bu mekanizmaların aşırı çalışması bazal metabolik hızda artma, yağ dokusu ve kas kitlesinde azalma ile kendini gösterir. Deneysel tirotoksikozda bu etkiler dalak, testis ve erişkin beyni hariç tüm dokularda saptanmıştır (17). Hipotiroidizmde ise tam tersi olaylar cereyan etmektedir (15).

### 2.1.9.2. Karbohidrat Metabolizması

T<sub>3</sub>, karaciğerde fosforilaz kinaz ve lizozomal α oksidaz aktivitesini arttırarak, karaciğer glikojen depolarının mobilizasyonuna neden olur (1). Diğer yandan tirotoksikoziste olduğu gibi, tiroid hormon fazlalığında glikozun absorpsiyonu, kullanımı ve yapımı artar. Glukoz absorpsiyonun arttığını gösteren en önemli kanıt hipertiroitli bireylerde oral glukoz tolerans testinin anormal çıkmasıdır (1). Buna karşın bu bireylerde intravenöz yolla verilen glikoza alınan yanıt normal sınırlardadır (1). Bilindiği gibi hipertiroidizm, latent diyabeti ortaya

çıkardığı gibi, hipertiroidizm olan diyabetlilerde insülin gereksinimide artabilmektedir.

Birçok dokuda tiroid hormonları hücrelerin glukoz tutmasını etkiler. Ratlarda  $T_3$  verilmesi ile iskelet kasında glukoz transport geninin ekspresyonu ile beraber glukoz tutulumunda artma saptanmıştır (1). İnsanlarda da  $T_3$  verilmesi ile kas hücrelerinin glukoz tutulumunda artma olur. Bu artış serum insülin konsantrasyonuna bağımlı değildir (1). Pankreatik insülin salınması somatostatin ile inhibe edildiğinde bile tiroid hormonlarının glukozun kullanımını uyarabildiği gösterilmiştir (18). Tiroid hormonlarının glukoz tutulumu üzerindeki uyarıcı etkisi bir çok hayvan ve bir çok hücre grubunda deneysel olarak gösterilmiştir (19).

$T_3$  verilen insanlarda glukozun absorpsiyonu ve kullanılması yanında, glikoneogenez yolu ile yapımında arttığı gösterilmiştir (20). Hipertiroitli ratlarda alaninden, tiroid hormonu verilen hayvan ve insanlarda laktat ve gliserolden glikoneogenez yolu ile glukoz yapıldığı saptanmıştır (21).

### **2.1.9.3. Yağ Metabolizması**

Tiroid hormonları lipidlerin yapımını, mobilizasyonunu ve yıkımını uyarır. Hipertiroidizmde vücut lipid depoları azalır ve serum lipidlerinde anlamlı düşüşler görülür. Özellikle plazma fosfolipidleri ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) azalır. Kolesterol yapımında artma görülmesine karşın, yıkılımı ve safra ile atılımı fazla olduğu için serum düzeyi düşüktür. Tiroid hormonları yağ dokusunda lipolize neden olur. Özellikle hiperitroidili bireylerde katekolaminlerin neden olduğu lipoliz çok fazla artmıştır (22). Tiroit hormonlarının neden olduğu lipoliz sonucu serum serbest yağ asitlerinde artış olur. Aynı zamanda serbest yağ asitlerinin reesterifikasyonu ile fazla enerji gerektiren trigliserid-serbest yağ asiti döngüsü hızlanır ve oksijen harcanması artar (23). Bu reaksiyonlar sonucu trigliserid depolarında azalma görülürken, serum trigliserid konsantrasyonunda belirgin değişiklikler gözlenmeyebilir.

#### 2.1.9.4. Protein Metabolizması

Tiroid hormonları proteinlerin yapımı, aktivasyonu ve yıkımında da etkin rol oynarlar. Ötiroid bireylerde yapım ve yıkım dengededir. Ancak hipertiroidizmde olduğu gibi fazla tiroid hormonu varlığında yıkım yapımdan daha fazla olduğu için genellikle negatif nitrojen dengesi ve kas kitlesinde kayıp ortaya çıkar. Ancak protein yıkımı, karbonhidrat ve yağ yıkımı ile birlikte seyrettiğinden, diyetle yeterli miktarda kalori verildiğinde kas proteinlerinin yıkımı en aza indirilebilir. Diğer yandan tiroid hormonlarının verilmesi ile bazı proteinlerin yıkımı, bazı proteinlerin ise yapımı baskın hale geçerken, enzim görevi üstlenen bazı proteinlerin yapımı artmadan aktivitesi artabilir.

Tiroid hormonu kalp ventrikül kaslarında miyozin ağır zincirlerinin üretimini düzenler (24).  $T_3$  fazlalığında miyozin ağır zincirindeki artmaya bağlı olarak sol ventrikül kontraktilesi artar, etkinin devam etmesi halinde taşikardi ve aritmiler ortaya çıkabilir (25).

Tiroid hormonları karbonhidrat metabolizmasında önemli rol oynayan  $\alpha$ -gliserolfosfatdehidrogenaz enziminin yapımını ve aktivitesini arttırmaktadır (1). Yine lipogenezde önemli rol oynayan karaciğer malik enzimi tiroid hormonları tarafından uyarılabilmektedir (1). Albüminlerin yapımı ve yıkımı da tiroid hormonları tarafından arttırılmaktadır. Tirotoksikoza yıkım biraz daha fazla olduğu için hafif hipoalbüminemi görülebilir. Hipotiroidizmde albümin metabolizması çok daha farklı seyretmektedir. Tiroid hormonu azaldığında albümin yapım ve yıkımı azalmıştır. Yıkım daha az olduğu için total vücut albümin konsantrasyonu artar (21). Ancak artmış olan albüminin büyük bir kısmı ekstrasvasküler bölgede toplanır. Çünkü hipotiroidili bireylerde albüminin kapiller permeabilitesi de artmıştır (15).

#### 2.1.9.5. Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması

Tiroid hormonları kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu azaltırken, idrar ve feçesle atılımını hızlandırır (26). Tiroid hormonları kemik rezorpsiyonu ve yapımı üzerinde de etkiye sahiptir. Tiroid hormonları bir yandan kemik mineralizasyon hızını ve osteoblastik aktiviteyi arttırırken diğer yandan kemik rezorpsiyonunda artışa yol açar (27). Ancak osteoblastik aktivite rezorpsiyon

hızını geçemediği için tirotoksikozda olduğu gibi, uzun süre tiroid hormonlarının yüksek düzeyde bulunması kemikte demineralizasyon ile sonuçlanabilir. Bu etkilerin sonucunda plazma kalsiyum konsantrasyonu hafif artar yada normal sınırlarda kalır. Tirotoksikozlu hastaların yaklaşık %15'inde plazma kalsiyum konsantrasyonu hafif yüksek olarak bulunmuştur (10,6 mg/dl'nin üstü) (21).

#### **2.1.9.6. Hormon Metabolizması**

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

##### **2.1.9.6.1. İnsülin**

Edinsel tirotoksikozlu bireylerde insülinin yarı ömrü azalmıştır. Buna karşın salınma hızındaki artış plazma insülin konsantrasyonunun normal düzeyde kalmasına neden olur (20).

##### **2.1.9.6.2. Büyüme Hormonu (GH)**

Tirotoksikozlu çocuklarda büyüme hızı artmış, hipotiroidili çocuklarda azalmıştır. Tirotoksikozlu insanlarda GH yapımı ve salınması normal insanlardan fazladır (1). Ancak serum GH konsantrasyonu büyük olasılıkla artmış metabolik hız nedeniyle düşüktür. Hipotiroidili çocuklarda  $T_4$  verildiğinde noktürinal GH salınması ve serum GH konsantrasyonu artar (1). Tiroid hormonlarının GH salınımını hangi mekanizmayla uyardığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak ratlarda  $T_3$ 'ün hipofizde GH geninin ekspresyonunu aktive ettiği gösterilmiştir. Bu bulgu insanlarda kanıtlanmamıştır (1).

##### **2.1.9.6.3. Adrenal Korteks ve Medülla Hormonları**

Tiroid hormonlarının fazlalığı adrenokortikal hormonların metabolizmasını hızlandırır. Hipertiroidizmde kortizol salınması ve kortizolün metabolik ürünü olan 17-hidroksikortikoid yapımı artmış, hipotiroidizmde azalmıştır. Hem

hipotiroidizm hem de hipertiroidizmde aldosteronun salınma ve ortadan kaldırılmasında değişimler olmasına karşın, serum düzeyi çoğunlukla normaldir. Hipertiroidizmde plazma renin aktivitesi ve serum angiotensin “converting” enzim (ACE) konsantrasyonları artmıştır (1). Ancak bu değişimler tirotoksikozun kardiyovasküler sistemdeki bulguları ile ilgili değildir. Ayrıca tüm bu değişimlere karşın kan basıncı ve sodyum homeostazı normal sınırlar içinde kalabilmektedir.

Tiroid hormonları ile katekolaminler arasında yakın ilişkiler bulunmuştur. Organların sempatik aktivitesini ölçmede kullanılan norepinefrinin turnover hızı tiroid hormonu verilen deneklerde azalmış, hormon eksikliği oluşturulan deneklerde ise artmış olarak bulunur (1). Diğer yandan adrenal medüller aktivite tiroid hormonlarının düzeyinden etkilenmez. Yani epinefrinin plazma konsantrasyonu ve idrarla atılımı tiroit hormonu düzeyi ile paralellik göstermez (1). Öyleyse tirotoksikozda görülen semptomimetik etkiye bağlı bulgular, artmış sempatik aktiviteden ziyade, tiroid hormonları ile katekolaminlerin uyum içinde oluşlarına, yani sinerjistik etki göstermelerine bağlanabilir. Örneğin termogenezin arttığı tirotoksikozda, katekolaminlerin kalorijenik etkisine duyulan gereksinim azalır. Diğer bir değişle tiroid hormonları dokuların katekolaminlere olan yanıtını uyardığından daha fazla katekolaminin o dokuya girmesine gerek kalmaz.

Tiroid hormonları katekolaminlerin hücresel düzeydeki etkilerini iki ayrı mekanizma ile arttırırlar.

- $T_3$ ,  $\beta$  adrenerjik uyarı sonucu ortaya çıkan c-AMP'nin birikimine neden olur.
- $T_3$ , c-AMP'nin etkisini arttırır.

Tiroid hormonları ile katekolaminler arasındaki bir diğer önemli ilişki katekolaminlerin bazı dokularda  $T_4 \rightarrow T_3$  dönüşümü için gerekli olan 5'-deiyodinaz aktivitesini arttırmasıdır. Tiroid hormonu ile katekolaminler arasındaki bu etkileşimler özellikle hipertiroidili hastalardaki semptomların şiddetini belirler.

### 2.1.10. TİROİD HORMONLARI VE İMMÜN SİSTEM

Tiroid hormonu verilen ya da hipertiroidizmi olan bireylerde lökosit metabolizmasında, lökositlerin oksijen harcamasında ve hümmoral immün yanıtta artma ortaya çıkar. Yine insanda monositler, natural killer hücreler ve aktive  $\beta$  lenfositler ile TSH reseptörü eksprese edebilmektedir.  $\beta$  lenfositler ile TSH karşılaştırıldığında immünoglobulin sekresyonunda artış saptanır. Diğer yandan immün yanıtlarda ortaya çıkan TNF- $\alpha$  (Tümör nekroz faktör) ve interlökinler hayvanlarda tiroid fonksiyonlarını inhibe edebilmektedir (28,29).

Lenfoid hücrelerin nükleus ve sitoplazmalarında tironine yüksek bağlanma eğilimi gösteren bölgeler vardır. Bu bölgeler tironinle karşılaştıklarında hücrenin aminoasit ve glukoz uptake'inde artma olur. Ancak bunun, artan metabolizmayla ya da hormon etkisi ile oluşup oluşmadığı tam açıklığa kavuşmamıştır.

### 2.1.11. TİROİD HASTALIKLARI

#### 2.1.11.1. GUATR

Tiroid bezinin herhangi bir nedenle büyümesine guatr denilir. Bezin büyüklüğü objektif bir şekilde hacim ya da boyut olarak ultrasonografide belirlenebilir. Ayrıca tiroid dil kökünde kalıp burada büyüyebilir. Buna **lingual guatr** denilir.

##### 2.1.11.1.1. Basit Guatr

Tiroid normal fonksiyon yaparken maling neoplazi veya enflamatuvar olmayan bir nedene bağlı olarak büyümüş ise basit guatr denilmektedir.

##### 2.1.11.1.2. Sporadik Guatr

Her zaman nedenleri saptanamayan, çeşitli hormonojenez ve etki defektlerine bağlı olarak gelişebilen, endemik olmayıp tek tek olgular şeklinde görülen guatra sporadik guatr denir. Bu tür guatr basit guatr olarak da tanımlanabilir.

##### 2.1.11.1.3. Basit Difüz Guatr (Ötiroid Difüz Guatr)

Ötiroid difüz guatr olgularında fonksiyon bozukluğu, hipertiroidizm ve hipotiroidizme ait bulgu ve belirteçler bulunmamaktadır. Hastanın yakınmaları



tiroid büyüklüğü ile ilgilidir. Bunlar guatrın büyüklüğüne göre yalnızca bir görüntü bozukluğu olabileceği gibi yutma ve solunum güçlüğü ve nadiren ses kısıklığı da olabilmektedir. Ötiroid difüz guatr olgularında ağrı görülmemekte fakat bu olgularda tiroid içinde kanama olduğunda geçici bir süre, özellikle yutma ve palpasyonla artan ve çene altından kulak altına vuran ağrı oluşabilmektedir.

#### **2.1.11.1.4. Multinodüler Guatr**

Önemli oranda mekanik, kozmetik veya disfonksiyonel sorunlara neden olan multinodüler guatr (MNG) etiyolojik açıdan endemik ve non-endemik olarak incelenebilir.

##### **2.1.11.1.4.1. Endemik Guatr**

İyot eksikliği olan bölgelerde nüfusun %10'dan fazlasında guatr ortaya çıkıyorsa, bu guatlara endemik guatr, bu bölgelere de endemik bölgeler denilir (30). Endemik guatrın ana nedeni iyot eksikliğidir. Endemik guatr bölgelerinden gelen bireylerde artmış tiroid kanser riski tartışmalı olmakla beraber, folliküler ve anaplastik kanserler belirgin olarak daha sık görülür (31).

##### **2.1.11.1.4.2. Non Endemik Guatr**

İyot kaynakları yeterli olan ülkelerde, insanlara yiyecek veya ilaçlarla fazla miktarda iyot verildiğinde, tiroid sentezi azalır ve guatr gelişebilir. Bazı hastalarda iyodürün indüklediği hipertiroidizm (Jod Basedow hastalığı), bazı hastalarda ise iyodun indüklediği hipotiroidizm gelişebilir (32,33). İmmün sistemin anormal fonksiyonu sonucu Hashimoto tiroidi ve Graves hastalığı ortaya çıkabilir. Bu durum gelişmiş ülkelerde guatrın en sık nedenidir.

İyod eksikliği, carbimazole, propylthiouracil gibi antitiroid ilaçlar ile lahana, turp, şalgam gibi besinlerin içinde bulunan **guatrojen maddelerin** (tiyosiyanat ve isotiyosiyanat; bunlar iyodun tiroit içerisindeki transportunu ve hormon haline dönüşmesini engeller) fazla miktarda alınması, tiroid dokusunun büyümesine yol açabilir.

### 2.1.11.2. HİPOTİROİDİZM

Hipotiroidizm tiroidin en sık rastlanan hastalıklarından birisidir. Tiroid hormonlarının eksikliği veya ender olarak etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir sendromdur. Genel bir metabolik yavaşlama ile karakterizedir. Ortaya çıktığı yaşa ve tiroid hormonlarının eksiklik derecesine bağlı olarak klinik özellikler değişir. Bebeklik ve çocukluk çağlarında ortaya çıkan hipotiroidizm, belirgin bir büyüme ve gelişme geriliğine yol açar (Kretinizm-Juvenil Miksödem). Erişkinlerde ise subklinik bir seyirden miksödem hatta miksödem komasına kadar giden farklı tablolarda ortaya çıkabilir. Ancak erişkinlerde, çocuklardan farklı olarak klinik tablo tedavi ile genellikle tamamen geriler.

Hipotiroidizm nedenleri başlıca üç grupta ele alınabilir (1).

1. Tiroid dokusunun kalıcı atrofisi ya da kaybı (primer hipotiroidizm).
2. Hormon biyosentezindeki geçici ya da kalıcı defektlere bağlı olarak kompensatuar tiroid hipertrofisi ile seyreden guatrli hipotiroidizm.
3. Tiroid dokusu normal olduğu halde hipotalamo-hipofizer eksen patolojisine bağlı olarak yetersiz TSH üretimi ile karakterize olan santral hipotiroidizm.

Primer hipotiroidizm olguların %95'inden sorumludur, santral hipotiroidizm ise %5'ten daha az sıklıkla rastlanır.

Primer hipotiroidizm tiroid dokusunu harabiyete uğratan bir hastalık ya da tedavi yöntemi ile tiroit hormon yapımının bozulması sonucu gelişir. Tüm dünyada iyot eksikliği en sık rastlanan hipotiroidizm nedenidir. Santral hipotiroidizm ise hipofiz ya da hipotalamustaki bir patolojiye bağlı olarak ortaya çıkan ender bir tablodur. Etiyolojik neden ne olursa olsun hipotiroidizm ortaya çıkan klinik bulgular, nedene bağımlı değildir ve genellikle benzerdir. Her iki cinste ve yaştaki insanlarda karşılaşılabılır. Belirgin bir klinik gözlenebileceği gibi, yalnız TSH'ın yüksek bulunup diğer tiroid hormonlarının normal konsantrasyonda saptandığı, klinik yakınmaların gözlenmediği subklinik hipotiroidizm düzeyinde bir tabloya da rastlanabilir (33).

Hipotiroidizmin klinik bulguları hastanın yaşı, eşlik eden başka bir hastalık varlığı ve hipotiroidizmin gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Bebeklerde, tedavi doğumdan sonraki birkaç haftada başlanmazsa, zeka

geriliği ve fiziksel gelişme bozuklukları, geri dönüşümsüz olarak yerleşir. Daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde ise klinik bulgular tedavi ile genellikle geriler.

### **2.1.11.2.1. HİPOTİROİDİZM NEDENLERİ**

#### **2.1.11.2.1.1. Primer Atrofik Hipotiroidizm**

Tiroid dokusunun kaybı ya da atrofisi sonucu, sağlam kalan tiroid dokusunun, TSH tarafından uyarılmasına karşın yeterli hormon yapımı sağlayamadığı durumlardır.

#### **2.1.11.2.1.2. Primer İdiyopatik Hipotiroidizm**

Kadınlarda daha sık görülen ve daha çok 40 ile 60 yaşlarında ortaya çıkan bir hastalıktır. Hastaların %80'inde dolaşımda otoantikolar pozitiftir. Diğer otoimmün hastalıklarla klinik ve immünolojik yakınlığı nedeniyle, bu hastalığın sıklıkla guatr gelişmemiş ya da farkedilmemiş bir otoimmün tiroidin son dönemi olduğu düşünülmektedir. Genellikle tiroid parankiminde otoimmün harabiyet söz konusu olmakla birlikte, bazı olgularda TSH reseptörlerine karşı gelişen bloke edici antikorların etiyolojisinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (1). Ayrıca primer hipotiroidizm, poliglandüler otoimmün sendromun bir parçası olarak adrenal atrofi, hipogonadizm ve pernisiyöz anemi ile birlikte de bulunabilir.

Klinik bulgular klasik hipotiroidizm kliniğinden farklı değildir. Tiroid normal yada çok hafif büyümüş olarak palpe edilir. Laboratuvar olarak serbest T<sub>4</sub> düşük, TSH yüksek bulunur. Hastaların %80'inde anti-tiroit peroksidaz (anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (anti-Tg) antikorları pozitiftir.

#### **2.1.11.2.1.3. Postablatif Hipotiroidizm**

Erişkinlerde sık karşılaşılan bir hipotiroidizm nedenidir. Tiroid kanseri nedeniyle yapılan total tiroidektomi, postablatif hipotiroidizm nedenidir.

Postablatif hipotiroidizmin en sık nedeni, Graves hastalığı ya da multinodüler guatr nedeniyle yapılan subtotal tiroidektomidir. Subtotal tiroidektomide kalan doku miktarı, hipotiroidizm gelişmesinde önemli bir belirleyicidir.

Graves hastalığı nedeniyle uygulanan cerrahi girişim sonrası hipotiroidizm gelişme riskini artıran diğer faktörler, tiroid dokusunun lenfositik infiltrasyonu ve iyot kullanımınıdır. Nontoksik multinodüler guatr nedeni ile uygulanan tiroid cerrahisi sonrası hipotiroidizm gelişme riski, graves hastalığında saptanandan daha düşüktür (<%15). Hipotiroidizm gelişen olgularda sıklıkla kronik otoimmün tiroidit vardır (1).

Ablasyondan sonra sık karşılaşılan diğer bir tablo subklinik hipotiroidizmdir. Subklinik hipotiroidizm, belirgin hipotiroidizmden önceki bir geçiş dönemidir ve ötiroid kliniği olan hastada, normal serum T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> değerlerine karşılık yüksek TSH değerleri ile karakterizedir. Bu dönemde hasta ilaçsız izlenmelidir (1).

#### **2.1.11.2.1.4. Sporadik Atireoik Hipotiroidizm (Sporadik Kretinizm)**

Yaklaşık her 4000 yeni doğandan birinde, tiroitte gelişim anomalileri saptanır ve bu defektler sıklıkla hipotiroidizmle sonuçlanır. Bu gelişim anomalileri tiroit dokusunun tam yokluğundan embriyolojik gelişim sırasında tiroidin aşağı inmemesine kadar farklı şekillerde ortaya çıkabilir.

#### **2.1.11.2.1.5. Guatrlı Hipotiroidizm**

Tiroidin normalden büyük oluşuna “**guatr**”, tiroit fonksiyonlarının normal olduğu, iltihabi reaksiyon ya da maling dejenerasyon göstermeyen tiroid büyümelerine de “**ötiroid guatr**” adı verilir (1).

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

#### **2.1.11.2.1.6. Santral Hipotiroidizm**

Tiroid normal olduğu halde, TSH yetersizliğine bağlı olarak tiroid hormonlarının yapımının azalmasına santral hipotiroidizm denir. TSH yetersizliğinin nedeni hipofizer veya hipotalamik düzeyde olabileceği gibi, anatomik ya da fonksiyonel bir anomali her ikisinde de olabilir.

Genellikle hipofiz hormonlarının birkaçının eksikliği ile beraber olan santral hipotiroidizm, ender olarak izole bir hastalık olarak görülür. Santral hipotiroidizm insidansı kesin olarak bilinmemekle beraber, primer hipotiroidizme göre oldukça seyrek görülmektedir. Her iki cinste de eşit olarak görülür. İdiopatik ve genetik şekilleri çocukluk yaşlarında daha siktir. 30-60 yaşları arasında ise sıklık, hipofiz ve hipotalamus lezyonuna bağı olarak artar (1). Ender bir hastalık olmasına karşın tanı koyulması son derece önemlidir, çünkü genellikle diğer hipofiz hormonlarının eksikliği de TSH yetersizliğine eşlik eder.

#### **2.1.11.2.1.7. Subklinik Hipotiroidizm**

Subklinik hipotiroidizm terimi, tiroit hormon düzeyleri normal ya da normalin alt sınırında, TSH değeri ise hafifçe yükselmiş olarak bulunan asemptomatik hastalar için kullanılır. Sıklıkla Hashimoto tiroiditi sonrasında ya da cerrahi yöntem veya radyoaktif iyot ile tedavi edilen Graves hastalığında rastlanır. Tip I diyabetes mellitus, primer biliyer siroz, vitiligo, pernisiyöz anemi ve skleroderma gibi hastalıklar nedeniyle izlenen hastalarda sıklığı daha fazladır (1). Yaş ilerledikçe artar. Tanıda en pratik yöntem sensitif TSH tayinidir.

#### **2.1.11.2.2. Hipotiroidizme Bağlı Klinik Bulgular**

##### **2.1.11.2.2.1. Cilt**

Hipotiroidizm kliniğinde diğer sistemlere ait çok ciddi semptomlar olabilmesine karşın cilt bulgularının hekimi tiroit fonksiyonlarını araştırmaya yönlendiren ilk belirti olması sık karşılaşılan bir durumdur.

##### **2.1.11.2.2.2. Bağ Dokusu**

Hipotiroidizmi uzun süre tedavi görmeyen hastalarda, jeneralize miksödem gelişir. Mukopolisakkarid birikimi yalnız subkütan doku ile sınırı kalmaz; akciğer, bağırsaklar, miyokard, dil ve böbreklerde de birikim gözlenir. Miyokarda interstisyel fibrozis, ödem ve interstisyel glikozaminoglikan birikimi görülür. Bağırsak duvarında glikozaminoglikan birikimi intestinal dilatasyona, atoniye, hatta psödoobstrüksiyona neden olabilir (34).

### 2.1.11.2.2.3. Kardiovasküler Sistem

Hipotiroidizmdeki kardiyak değişiklikler tirotoksikozda görülenin tam tersi yöndedir, ancak tirotoksikozdaki semptomlara göre daha siliik bir klinik gözlenir. Hipotiroidizmde kardiovasküler hemodinamik değişiklikler Tablo 2.1.11.2.2.3.1'de görülmektedir.

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Sistemik vasküler direnç | %50-60 oranında artar   |
| Kardiyak output          | %50 azalır  |
| Sistolik kan basıncı     | Normal ya da düşüktür, nabız basıncı azalır                         |
| Diastolik kan basıncı    | %20 olguda yükselmiştir   |
| Kalp hızı                | Normal ya da yavaşlamıştır  |
| Kontraktilite            | Azalmıştır, hem sistolik hem de diastolik fonksiyonlar subnormaldir |
| Kardiyak kütle           | Azalmıştır  |
| Kan volümü               | Azalmıştır  |

Tablo 2.1.11.2.2.3.1. Hipotiroidizmde Kardiyovasküler Hemodinamik Değişiklikler

### 2.1.11.2.2.4. Solunum Sistemi

Hipotiroidizmde, solunum sistemide etkilenen sistemler arasındadır. En sık görülen semptom efor dispnesidir. Miksödem komasında gelişen CO<sub>2</sub> retansiyonu ise, ender görülen ciddi bir komplikasyondur (35).

### 2.1.11.2.2.5. Gastrointestinal Sistem

Hipotiroidili hastalar sıklıkla kilo alma eğilimli olmalarına karşın iştah genellikle azalmıştır. Gastrointestinal sistemde peristaltizm azalmıştır. Hipotiroidizmde CEA düzeyide artar; bu artış ileusu andıran klinik tablo varlığında hatalı olarak gerçek obstrüksiyon lehine yorumlanabilir (36).

### 2.1.11.2.2.6. Merkezi Sinir Sistemi

Tiroid hormonları, merkezi sinir sisteminin gelişiminde çok önemli rol oynar. Fetal hayattaki tiroid hormon eksikliği beyin gelişiminin tam olmamasına, kortikal nöronlarda hipoplaziye, miyelizasyonun gecikmesine ve sinir sistemi vaskülaritesinin yetersizliğine yol açar. Erken postnatal dönemde hormon

replasmanı hemen başlanamazsa bu değişiklikler geri dönüşümsüz olarak yerleşir.

#### **2.1.11.2.2.7. Böbrekler-Sıvı ve Elektrolit Dengesi**

Hipotiroidizmde nedeni tam açıklığa kavuşmamış bir genel vazokonstriksiyon vardır. Bu durum sistemik vasküler rezistansın artmasına ve düşük kardiyak debi ile hipovolemiye karşın diyastolik hipertansiyona yol açar. Hastaların %50'sinde plazma renin aktivitesi düşük bulunmuştur.

Tübüler transport kapasitesi azalmıştır. İdrar urat atılımı da normalin altındadır, bu nedenle hiperürisemi gelişebilir.

Vazopressine böbrek yanıtının azalmış olduğu görülür bu nedenle günlük idrar miktarı da azalmıştır. Hipotiroidili hastalarda böbreklerin parathormona yanıtı da bozulmuştur (37).

#### **2.1.11.2.2.8. Hemopoetik Sistem**

Hipotiroidizmi olan hastaların %30-40'ında anemi saptanır. Yavaşlayan metabolizmaya bağlı olarak oksijen gereksiniminin azalması sonucunda eritropoetin konsantrasyonunun azalması en önemli nedendir. Anemi genellikle normositerdir, ancak makrositer de olabilir.

Otoimmün tiroid hastalıklarına neden olarak gelişen hipotiroidizmde pernisiyöz anemi sıktır. Bu hastalarda da anemi makrositerdir.

Lokosit ve trombosit sayıları genelde normaldir. Ancak hipotiroidili hastalarda ender de olsa kanama diyatezi bulunur. Kapiller frajilitede artış, trombosit adhezyonunda bozulma, faktör VIII ve IX düzeylerinde azalma, kanama diyatezindeki artışın başlıca nedenleridir.

#### **2.1.11.2.2.9. Hipofiz Bezi ve Adrenal Korteks**

Uzun süre tedavi görmeyen hipotiroidili olgularda, tirotropların hiperplazisi sonucu hipofiz büyüyebilir ve bu büyüme radyolojik olarak sella tursikada genişleme olarak görülebilir.

Ağır hipotiroidizmi olan hastalarda TSH düzeyine paralel olarak serum prolaktin düzeylerinde de artma gözlenebilir, hatta bazı hastalarda galaktore

gelişebilir. Ağır hipotiroidizmde, büyüme hormonunun insülinle indüklenen hipoglisemiye yanıtı normalin altında olabilir. Plazma renin aktivitesi azalmıştır, angiotensin II'ye duyarlılık artmıştır (38).

#### **2.1.11.2.2.10. Üreme Sistemi**

Tiroid hormonları her iki cinste de seksüel gelişime ve üreme fonksiyonları üzerinde önemli etkilere sahiptir. Yenidoğanda hipotiroidizm tedavi edilmezse seksüel olgunlaşmamaya, adolesan çağda ortaya çıkan hipotiroidizm ise pubertenin gecikmesine yol açar.

#### **2.1.11.2.2.11. Enerji, Protein, Karbohidrat ve Lipid Metabolizması**

Enerji metabolizması ve ısı yapımındaki azalma iştahın azalmasına, soğuk intoleransına ve vücut ısısının hafifçe düşmesine neden olur. Protein sentezi ve yıkımı azalmıştır. Protein yıkımındaki azalma nitrojen dengesinin pozitif olmasına yol açar. Protein yapımındaki azalma ise hem iskelet hem de yumuşak doku gelişiminin ve fonksiyonlarının bozulmasına neden olur (1).

Glukoza insülin yanıtı gecikmiştir. Bu nedenle oral glukoz tolerans eğrisi karakteristik olarak düz çizgi çizer. Glukozun dokulara geçişi de yavaşladığı için intravenöz olarak verilen glukoz uzun süre kanda kalır. İnsülin yıkımı da azalmıştır. Bu nedenle eksojen verilen insüline duyarlılık artmış olabilir. İnsülin sensitivitesinin artması ve iştahın azalması, hipotiroidizm gelişen diyabetli bir hastada insülin gereksiniminin azalmasına yol açabilir.

Lipidlerin hem sentezi, hem de yıkımı yavaşlamıştır. Plazma serbest yağ asidi konsantrasyonu da azalır ve yağ asidlerinin açlık, katekolaminler, büyüme hormonu gibi uyarılara yanıtı bozulur (1).

#### **2.1.11.2.3. Hipotiroidizmde Laboratuvar Bulguları**

Etiyolojik neden ne olursa olsun, tüm hipotiroidizm tiplerinde tiroid hormonlarının salgısı ve serum düzeyleri azalmıştır. Primer tiroid hastalıklarında TSH'nin feedback inhibisyonunun azalması sonucu bazal serum TSH konsantrasyonunda artış en erken laboratuvar bulgusudur. Zamanla serum tiroid hormon düzeyleri de azalır. T<sub>4</sub>'deki azalma T<sub>3</sub>'e göre daha hızlıdır,



çünkü artmış TSH uyarılması ile kalan sağlıklı tiroid dokusunda görel olarak  $T_3$  yapımı artmaktadır. Ayrıca tiroid dokusunda ve periferde  $T_4$ 'ün  $T_3$ 'e dönüşümü artar. Bu nedenle hipotiroidili hastaların %20-30'unda  $T_3$  normal bulunabilir (1).

Primer hipotiroidizmin santral hipotiroidizmden ayrımı, özellikle replasman tedavisi başlanan hastalarda tedavinin izlenmesi açısından önem taşımaktadır. Serum TSH değerleri primer hipotiroidizmde daima artmış olarak bulunurken, santral hipotiroidizmde normal, azalmış ya da hafif artmış olarak gözlenir. Kısaca özetlenecek olursa, hipotiroidizm tanımında ve iki ana etiyolojik neden arasındaki ayrımında en önemli testler TSH ve  $T_4$  değerleridir.

### **2.1.11.3. TİROTOKSİKOZ VE HİPERTİROİDİZM**

Tirotoksikoz, dokuların yüksek yoğunlukta tiroid hormonları ile karşılaşması sonucunda gelişen klinik görünüme ya da sendroma verilen isimdir. Çoğu kez tiroidin işlevinde artışa, yani hipertiroidizme bağlıdır.

Tirotoksikoz etiyolojisinde yer alan hastalık durumları ve etkenler aşağıda sıralanmıştır. Tirotoksikoz etiyoloji yönünden iki grupta toplanabilir (1).

#### **1. Hipertiroidizmle beraber**

- Graves (Basedow) hastalığı
- Toksik multinodüler guatr (Plummer hastalığı)
- Jodbasedow sendromu
- Trofoblastik hastalıklar
- Hashitoksikozis
- Uygunsuz tirotropin (TSH) salgısı

#### **2. Hipertiroidizm olmadan**

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

##### **2.1.11.3.1. Graves Hastalığı**

Tirotoksikozun en sık görülen nedenidir ve toksik difüz guatr adı ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Ancak bu duruma daha başka nedenler de

yol açabilir. Bunlar arasında trofoblastik hastalıklar, jodbasedow ve uygunsuz TSH salınımı vardır (1).

Graves hastalığı her yaşta görülebilir ve kadınlarda daha sıktır (1). Nedeni bilinmeyen bir otoimmün hastalıktır. Ailevi eğilim vardır. Çünkü olguların %15'nin Gareves'li bir akrabası vardır. Ayrıca olguların akrabalarının %50'sinde dolaşımda tiroit otoantikörleri saptanmıştır.

### **2.1.11.3.2. Subklinik Hipertiroidi**

Aseptomatik kişilerde serum TSH düzeyinde supresyon ve tiroid hormon düzeylerinin (total ve serbest  $T_3$  ve  $T_4$ ) normal olması ile karakterize bir klinik tablodur. Bilinen tiroid hastalığı olmayan kişilerde yapılan çalışmalarda prevalans %2-16 arasında bulunmuştur (1). Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür. Önceden mevcut nodüler tiroid hastalığının varlığı ve ileri yaş hastalığın görülme sıklığını artırmaktadır. Multinodüler guatrı olan hastalarda subklinik hipertiroidinin belirgin hipertiroidiye ilerleme riski yıllık olarak %5 civarındadır. Etiyoloji, endojen ve ekzojen nedenler olarak iki başlıkta incelenebilir (1). Endojen nedenler arasında yeterince tedavi edilmemiş hipertiroidi, erken dönem Graves hastalığı, toksik soliter adenom ve tiroiditler sayılabilir. Dışarıdan verilen tiroid hormon tedavisi, kortikosteroid yada dopamin kullanımı ve aşırı iyot alımı gibi nedenler de subklinik hipertiroidinin egzojen nedenlerini oluşturur. Hastalığın tanısında serum TSH, total veya serbest  $T_3$  ve  $T_4$  düzeylerinin ölçümü önemlidir.

### **2.1.11.3.3. Tirotoksikozda Tanı ve Laboratuvar**

Tirotoksikoz tanısında hekime en çok yardımcı olan, dolayısıyla en sık kullanılan laboratuvar incelemeleri serum tiroid hormonu ve tirotropin (TSH) düzeyi ölçümleridir. Tirotoksikozlu bir hastada hipertiroidizm bulunup bulunmadığını gösteren test ise tiroidde radyoiyot tutulumudur (1).

Serum total  $T_3$ - $T_4$ , serbest  $T_3$  ( $FT_3$ ), serbest  $T_4$  ( $FT_4$ ) düzeyleri ve serbest tiroksin indeksi (FTI) yüksektir. Serbest tiroid hormon düzeyleri, serum hormon bağlayıcı protein düzeylerindeki değişimlerden (gebelik gibi)

etkilenmediği için, bu protein düzeylerinde değişikliğin olduğu durumlarda tanıyı kolaylaştırır.

Serum TSH düzeyi genellikle düşüktür. TRH stimülasyon ve T<sub>3</sub> baskılama testlerine yanıt yoktur.

T<sub>3</sub> toksikozu bulunan hastaların yalnızca serum T<sub>3</sub> düzeyi yüksektir. T<sub>4</sub> düzeyi normaldir. Bu durum özellikle iyot eksikliği bölgelerinde görülür. Yaşlı hastalarda görülme sıklığı daha yüksektir.

T<sub>4</sub> toksikozu bulunan hastanın yalnızca serum T<sub>4</sub> düzeyi yüksektir. T<sub>3</sub> düzeyi normaldir. Bu duruma ağır tiroid dışı hastalığı bulunanlarda, malnütrisyonlu hastalarda rastlanır. Tiroid dışı dokularda T<sub>4</sub>'ten T<sub>3</sub> dönüşümünün bozulmasına bağlıdır (1).

## 2.2. SERBEST RADİKALLER

Dış orbitallerinde bir yada daha fazla eşlenmemiş elektron bulunduran kısa ömürlü atom ve moleküller serbest radikal olarak tanımlanmaktadır. Elektriksel olarak pozitif yüklü, negatif yüklü veya nötral olabilirler (39,40).

Serbest radikaller, kovalent bağlı bir molekülün, her atomunda ortak elektronlardan birinin kalarak, kovalent bağın homolitik bölünmesiyle ya da radikal olmayan bir moleküle bir elektronun eklenmesiyle oluşurlar. Öte yandan bazı atom kombinasyonları bir orbitalinde tek elektron bulunduran dağılımları nedeniyle radikaldir. Örneğin, önemli bir hava kirliliği nedeni olan nitrik dioksit (NO<sub>2</sub>), endotel kaynaklı relaksan faktör olan nitrik oksit (NO) bu tip radikallerdir (40).

Bugün radikallerin hücre molekül değişimlerine, gen mutasyonlarına yol açtığı ileri sürülmekte (41), yaşlanma, hücresel destrüksiyon ve doku yıkımında rol aldığı kabul edilmektedir (42). Başlıca serbest radikal türleri Tablo 2.2.1'de gösterilmiştir.

### 2.2.1. Biyolojik Sistemlerde Oluşan Reaktif Oksijen Ürünleri (ROS)

Biyolojik sistemlerin en önemli serbest radikalleri oksijen kaynaklı olanlarıdır. Daha az olarak karbon ve kükürt merkezli olanları da vardır. ROS canlılığın varlığı için belli oranlarda gereklidir.

Mikrozomal ve mitokondriyal elektron transport zincirinden elektronların diffüze olması esnasında, nükleotid metabolizmasında hipoksantin ve ksantin basamaklarında, fagositik hücrelerde solunum patlaması esnasında, araşidonik asid metabolizması esnasında ve argininden nitrik oksit (NO) sentezi esnasında ROS üretilmektedir.

Tablo 2.2.1. Sık karşılaşılan radikaller, simgeler ve kimlikleri

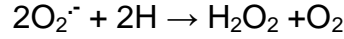
|                        |                               |   |
|------------------------|-------------------------------|---|
| Hidrojen radikali      | H <sup>•</sup>                | Bilinen en basit radikal.   |
| Süperoksit radikali    | O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>  | Oksijen metabolizmasının ilk ana ürünü.                                 |
| Hidroksil radikali     | OH <sup>•</sup>               | En toksik oksijen metaboliti.   |
| Singlet oksijen        | <sup>1</sup> O <sub>2</sub>   | Yarılma ömrü hızlı, güçlü oksidatif oksijen formu.                      |
| Hidrojen peroksit      | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | Reaktivitesi çok düşük, moleküler hasar yeteneği zayıf.                 |
| Perhidroksi radikal    | HO <sub>2</sub> <sup>•</sup>  | Lipidlerde hızlı çözünerek lipid peroksidasyonunu artırır.              |
| Peroksil radikali      | ROO <sup>•</sup>              | Perhidroksile oranla daha zayıf etkili, lipidlere lokalize olur.        |
| Triklorometil radikali | •CCl <sub>3</sub>             | CCl <sub>4</sub> metabolizması ürünü, karaciğerde üretilen bir radikal. |
| Thyl radikali          | RS <sup>•</sup>               | Sülfürlü ve çiftlenmemiş elektron içeren türlerin genel adı.            |
| Alkoksil               | RO <sup>•</sup>               | Organik peroksitlerin yıkımı ile üretilen oksijen metaboliti.           |
| Nitrojen oksit         | NO                            | L- arjinin aminoasitinden in vivo üretilir.                             |
| Nitrojen dioksit       | NO <sub>2</sub>               | NO'in oksijen ile reaksiyonundan üretilir.                              |

### 2.2.1.1. Süperoksit Radikali (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>)

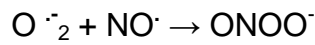
O<sub>2</sub>'in tek elektronla indirgenmesiyle oluşan O<sub>2</sub><sup>•-</sup> bütün aerobik hücrelerde bulunur. Hem oksidan hem de redüktan özelliğe sahiptir. En çok mitokondri, endoplazmik retikulum ve kloroplast gibi sellüler elektron transport zincirinin çeşitli komponentlerinde O<sub>2</sub>'e elektron sızmasıyla oluşur. Aşırı solunumla O<sub>2</sub> konsantrasyonunun artması sonucu sızma miktarı ve buna bağlı olarak O<sub>2</sub><sup>•-</sup> üretim hızı artar.

O<sub>2</sub><sup>•-</sup> bir serbest radikal olmakla birlikte direkt olarak zarar vermez. Asıl önemi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kaynağı olması ve geçiş metallerinin indirgeyicisi olmasıdır. O<sub>2</sub><sup>•-</sup>,

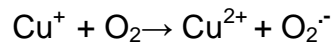
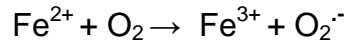
pH 7,2 de yaklaşık  $3.8 \times 10^5$  mol/s sabitesinde daha stabil bir metabolit olan  $H_2O_2$ 'e dönüşür (43).



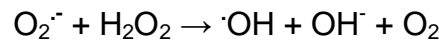
$O_2^{\cdot-}$ 'in, fizyolojik bir serbest radikal olan NO ile birleşmesi sonucu reaktif bir oksijen türevi olan  $ONOO^-$  (Peroksinitrit) meydana gelir.  $ONOO^-$  'lerin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır (44).



Geçiş metallerinin otooksidasyonu da  $O_2^{\cdot-}$  meydana getirebilir. Bu reaksiyonlar geri dönüşümlü olduklarından geçiş metalleri iyonlarının  $O_2$  ile reaksiyonları geri dönüşümlü redoks reaksiyonları olarak düşünülebilir (44).



$O_2^{\cdot-}$ ,  $H_2O_2$  ile "Haber- Weis reaksiyonu" vererek oldukça toksik olan  $\cdot OH$ 'ni oluşturur (45).



$Fe^{2+}$  iyonları katalizörlüğünde "Fenton reaksiyonu" gerçekleşir ve reaksiyon ortalama 4000 kat hızlanır (45).



### 2.2.1.2. Hidroksil Radikali ( $\cdot\text{OH}$ )

$\cdot\text{OH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'in geçiş metalleri varlığında indirgenmesi (Fenton reaksiyonu) ile oluşan son derece reaktif bir radikaldir. Ayrıca  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'in  $\text{O}_2^{\cdot-}$  ile reaksiyonu sonucunda da (Haber-Weis reaksiyonu) meydana gelir.

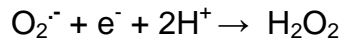
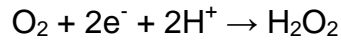
$\cdot\text{OH}$ 'nin yarılanma ömrü çok kısadır. Çok reaktif olduğu için hemen yakın çevresindeki moleküllerle birleşir.  $\cdot\text{OH}$  DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile reaksiyona girerek, DNA baz modifikasyonlarına yol açabilir.

### 2.2.1.3. Singlet Oksijen ( $^1\text{O}_2$ )

$\text{O}_2$ 'in eşlenmemiş elektronlardan birinin verilen enerji sonucu bulunduğu orbitalden başka bir orbitale kendi spininin ters yönünde yer değiştirmesiyle oluşur. Serbest radikal reaksiyonları sonucu oluştuğu gibi, serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da sebep olur.

### 2.2.1.4. Hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )

Moleküler oksijenin 2 elektron alması veya süperoksidin bir elektron alması sonucu peroksit oluşur. Oluşan peroksit molekülü, 2 hidrojen atomu ile birleşerek  $\text{H}_2\text{O}_2$  meydana gelir.



$\text{H}_2\text{O}_2$ 'in eşleşmemiş elektronları olmadığından dolayı radikal değildir. Bu nedenle reaktivitesi sınırlıdır. Ancak diğer ROS geçebilecekleri bir anyon kanalı olmadıkça membranlardan çok yavaş geçebildiği halde  $\text{H}_2\text{O}_2$  çok kolay geçebilir. Eritrositler ve vasküler endotelial hücrelerin membranları böyle bir kanala sahiptir (44).

### 2.2.1.5. Nitrik Oksit (NO)

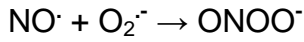
NO yarı ömrü kısa olan (3-5 s) fakat çok fazla biyolojik fonksiyonları bulunan bir moleküldür. Hücre membranlarından kolayca diffüze olabilen ve hedef

hücreleri aktive edebilen yeni bir sinyal ileti molekülü olarak kabul edilmektedir.

NO, nötrofiller, makrofajlar, endotel hücreleri, plateletler ve nöronlar tarafından üretilmektedir.

#### **2.2.1.6. Peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>)**

ONOO<sup>-</sup>, NO ve süperoksitten oluşmaktadır. Reaksiyon çok hızlı olup hız sabiti  $k = 6,7 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 'dir. ONOO<sup>-</sup> sadece XO (Ksantin oksidaz) ve aktive nötrofillerin hızlı süperoksit oluşturması ve NOS (Nitrik oksit sentaz) aktivasyonu sonucu oluşmaktadır. ONOO<sup>-</sup> oldukça hasar verici bir oksijen radikalidir (44).



#### **2.2.2. Serbest Radikallerin Etkileri**

Serbest radikaller, hücrelerin lipid, protein, karbohidrat, DNA ve enzim gibi bütün önemli bileşenlerine etki ederler. Bu etkiler aşağıda başlıklar halinde açıklanabilir.

##### **2.2.2.1. Membran Lipidleri Üzerine Olan Etkileri**

Serbest radikaller, hücrelerin oksidant savunma kapasitelerini aşan oranlarda oluştuğlarında organlarda çeşitli bozukluklara yol açarlar. Hücrelerin reaktif oksijen ürünlerine karşı en hassas komponentleri lipitlerdir. Membran lipitlerindeki doymamış yağ asitlerinin reaktif oksijen ürünleri tarafından oksidasyonu lipit peroksidasyonu olarak bilinir (46). Araşidonik asit metabolizması sonucu oluşan serbest radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonuna “enzimatik lipid peroksidasyonu”, diğer radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonuna ise “non enzimatik lipid peroksidasyonu” denir (46).

Lipid peroksidasyonu sonucunda; konjuge dienler, MDA (Malondialdehit), 4-HNE (4-hidroksinonenal), akrolein, izoprostanlar ile etan ve pentan gibi aklanlar meydana gelir. Lipid peroksidasyonunun

değerlendirilmesi için oksidasyon ürünlerinin kantitatif ölçümleri gerekmektedir (47).

#### **2.2.2.2. Proteinler Üzerine Olan Etkileri**

Proteinler serbest radikallere karşı lipidlerden daha az hassastır. Etkilenme dereceleri aminoasit kompozisyonuna bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitlerden meydana gelmiş proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenir. Karbon merkezli radikaller ve sülfür radikalleri meydana gelir. Proteinlerin lizin, arjinin, prolin ve threonin rezidülerinin yan zincirlerinin metal katalizli oksidasyonu **protein karbonil türevlerinin** oluşumuna yol açar. Protein karbonilleri sadece proteinlerin direkt oksidasyonu ile değil, aynı zamanda indirgeyici şekerler ve PUFA'nın oksidasyon ürünleri ile proteinlerin fonksiyonel gruplarının etkileşimi ile de oluşabilirler. Bu reaksiyonlar sonucunda albümin ve immünoglobülin G gibi çok sayıda disülfid bağları içeren proteinlerin tersiyer yapıları bozulur. Yapıları bozulan proteinler normal fonksiyonlarını meydana getiremezler. Enzimler protein yapısında olduklarından enzim aktivitelerinde değişiklik meydana gelir (48).

#### **2.2.2.3. Karbohidratlar Üzerine Olan Etkileri**

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, diğer peroksitler ve okzoaldehidler meydana gelir. Okzoaldehidler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. PUFA (Çoklu doymamış yağ asiti) ve karbohidrat oksidasyonunun bir ürünü olan glyoxal'in hücre bölünmesini inhibe ettiği kaydedilmiştir. Böylece kanser ve yaşlanma olaylarında rol oynarlar.

#### **2.2.2.4. Nükleik Asitler Üzerine Olan Etkileri**

Reaktif oksijen ürünleri DNA üzerinde de sitotoksik etkiye sahiptir. Serbest radikaller, siklobutan primidin dimerleri, diprimidinler, tek zincir kırılmaları, DNA-protein çapraz bağları oluştururlar. DNA polimerazı inhibe ederler. Hücrede mutasyon ve ölüme yol açarlar (44). Nötrofillerden salınan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> membranlardan kolayca difüze olarak hücre çekirdeğine ulaşır DNA



hasarına, hücre disfonksiyonuna ve sonuçta hücre ölümüne yol açabilir (44).  $O_2^{\cdot-}$  e maruz kalan DNA molekülleri hayvanlara enjekte edildiklerinde daha fazla antijenik yapı gösterdikleri ve sirkülasyonda anti-DNA antikorları bulunduğu gösterilmiştir (44).

### 2.3. ANTiOKSiDANLAR

Hücre ve dokular, radikal ürünlerini ve reaksiyonlarını inhibe eden bir sisteme sahiptir. Radikallerle oldukça ivedi reaksiyonlara girerek otooksidasyon/peroksidasyonun ilerlemesini önleyen maddeler **antioksidan** olarak tanımlanır (40). Bir şekilde oluşturulan herhangi bir ilk radikal ürünün reaktif karakterine bağlı olarak biyomoleküller ve hücresel yapılara saldırmasının önlenmesi antioksidan savunma sisteminin işidir (49).

Antioksidan savunma; radikal metabolit üretiminin önlenmesi, üretilmiş radikallerin temizlenmesi, oluşan hücre haraplanmasının onarılması, sekonder radikal üreten zincir reaksiyonlarının durdurulması ve endojen antioksidan kapasitenin artırılması olarak ayrımlanan beş değişik blokta yürür (50).

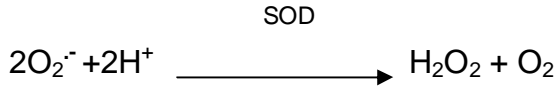
Antioksidan savunma; intraselüler, membransal ve ekstraselüler olarak sınıflanır.

#### 2.3.1. İNTRASELÜLER ANTiOKSiDAN KOMPONENTLER

Reaktif oksijen metabolitleri, SOD (Süperoksit dismutaz), GSH-Px (Glutasyon peroksidaz), Katalaz (CAT) ve sitokrom oksidaz gibi enzimatik ve GSH (Redükte glutasyon) gibi non enzimatik sellüler antioksidanlarca indirgenir.

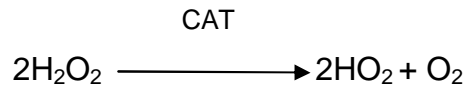
##### 2.3.1.1. Süperoksit Dismutaz

Antioksidan savunmanın ilk basamağını  $O_2^{\cdot-}$ 'in  $H_2O_2$ 'e dismutasyonunu katalizleyen SOD enzimini oluşturur. SOD fagosite edilmiş bakterilerin intraselüler olarak öldürülmesinde de önemli rol oynar. Bu nedenle SOD granülosit fonksiyonunda çok önemlidir. Lenfositlerde granülositlerden fazla SOD bulunmamaktadır.



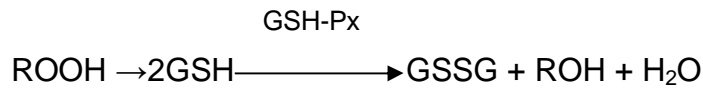
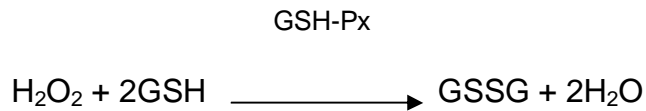
### 2.3.1.2. Katalaz

Katalaz yapısında dört tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Sitozolde ve daha çok peroksizomlarda lokalizedir.  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'nin  $\text{O}_2$  ve  $\text{H}_2\text{O}$  dönüşümünü katalizler. Etkisini  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve metil, etil hidroperoksitleri gibi küçük moleküllere karşı gösterir. Büyük moleküllü lipid hidroperoksitlerine ise etki etmez (44).



### 2.3.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

Hücrelerde oluşan hidroperoksitlerin detoksifikasyonundan sorumlu bir enzimdir. Tetramerik yapıda olup 4 selenyum atomu içerir. Sitozolik bir enzim olan GSH-Px aşağıdaki reaksiyonları katalizler (44).

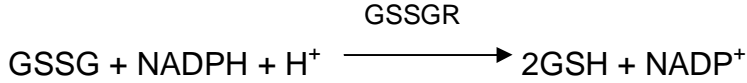


Sitozolik bir enzimdir.  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'nin yüksek konsantrasyonunda CAT, düşük konsantrasyonunda ise GSH-Px etkin rol oynar (44).

### 2.3.1.4. Glutasyon Redüktaz (GSSGR)

Hidroperoksitlerin redükte olması esnasında meydana gelen okside glutasyon (GSSG), glutasyon redüktazın (GSSGR) katalizlediği reaksiyonla tekrar

redükte hale (GSH) dönüşür. Reaksiyonun gerçekleşmesi için NADPH'ya ihtiyaç vardır (44).

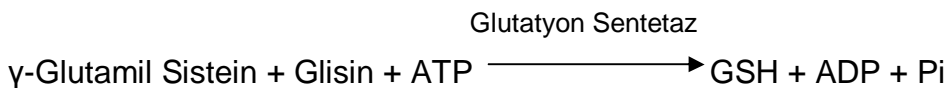
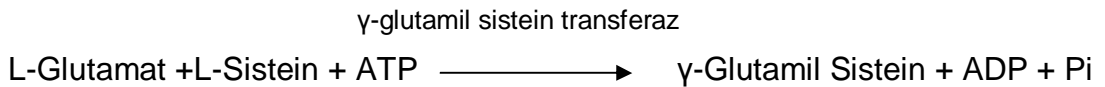


### 2.3.1.5. Redükte Glutasyon (GSH)

Redükte glutasyon, yapısında glutamik asit, sistein ve glisin bulunduran bir tripeptit olup aktif bir (-SH) grubuna sahiptir. Vücuttaki GSH'nın büyük bölümü karaciğerde iki aşamada sentezlenir.

GSH; L-glutamat, L-sistein ve L- glisin aminoasitlerinden 2 mol ATP kullanılarak iki basamaklı bir reaksiyonla  $\gamma$ -glutamil sentetaz ve glutasyon sentetaz enzimlerinin katalizi ile sentezlenir ve periferde kullanılmak üzere karaciğerden kana salınır (44).

Vücutta enzimatik olmayan en önemli antioksidandır. Reaktif oksijen ürünleri ile reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Ayrıca proteinlerdeki -SH gruplarını redükte halde tutarak bu grupları oksidasyona karşı muhafaza eder. Böylece, proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna engel olur (44).



GSH hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşmesini önler. Eritrosit zarını  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'den, lökositleri fagositozda kullanılan oksidan maddelerden ve lens proteinlerini oksidatif hasarlardan korur (44).

Diğer selüler antioksidan enzim olan stokrom oksidaz, mitokondriyal elektron transport zincirinde üretilen reaktif oksijen metabolitlerini aktif merkezinde bloke ederek salınımı engeller (51).

### 2.3.2. Membran Antioksidanları

Membranların hidrofobik lipid yüzünde intraselüler ortamdan farklı olarak lipidlerde çözünen ve hücrel enzimlerle yok edilemeyen radikaller üretilir. Başta  $\alpha$ -tokoferol (Vit E) olmak üzere,  $\beta$ -karoten, ubiquinal bileşikleri ve koenzim Q temel membran antioksidanlarıdır.

Düşük dansiteli lipoproteinlerde mikro düzeylerde bulunan ve onların otooksidasyonunu önleyen Ubiquinol'un kaliteli bir antioksidan olduğu gösterilmiştir.

$\beta$ -karoten oldukça aktif bir radikal toplayıcıdır ve aktivitesi ortam oksijen konsantrasyonuna bağlıdır (50).

$\alpha$ -tokoferol membranlar dışındaki ortamlarda oldukça zayıf bir antioksidan iken, membran lipid tabakaları arasında oldukça etkilidir (48). Bilinen membran antioksidanları ve özellikleri Tablo 2.3.2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.3.2.1. Membran antioksidanları ve etkileri

| ANTIOKSIDAN      | ETKİLERİ   |
|------------------|--|
| Vitamin E        | Membran lipidlerinde çözünerek peroksidasyon zincirini kırar.          |
| Koenzim Q        | Mitokondriyal enerji metabolizmasında bir antioksidan olarak rol alır. |
| $\beta$ -karoten | Radikal türleri toplar, ayrıca singlet oksijen oluşumunu inhibe eder.  |

### 2.3.3. Ekstraselüler Antioksidanlar

Vücut sıvıları ve organik ürünler antioksidan enzimlerin hiçbirini içermez. Bu nedenle glikozillenmiş serum proteinleri olarak tanımlanan SOD ve GSH-Px'in ekstraselüler ortam ve organik metaryallerde antioksidan olarak bir önemi yoktur (51). Transferrin, laktoferrin, haptoglobulinler, albumin, seruloplazmin, bilirubin, ürik asit gibi proteinler ve glukoz temel ekstraselüler antioksidanlardır (52).

Hücreler arası ortamda üretilen serbest radikal metabolitlerinin, demir ve bakır gibi katalizör metal iyonları ile karşılaşmalarının engellenmesi, ekstraselüler antioksidan savunmanın temel yoludur. Örneğin, demir taşıyıcı protein transferrin bire üç demir bağlayarak plazma serbest demir konsantrasyonunu düşürür. Böylelikle bağlı demir ve bakır iyonları serbest radikal reaksiyonlarını katalizleyemez ve tepkime sayısı azaltılmış olur (53).

Laktoferrin, hemoglobin, miyoglobin, hemopeksin ve albümin hemen hemen aynı işlevselliktedir. Laktoferrinin nötrofillerde radikal oluşumunu önleyen bir ajan olduğu gösterilmiştir (50). Seruloplazmin bakırı bağlarken, glukoz, ürat ve bilirubin ortamdaki radikalleri temizleme uğraşındadır (49). Tablo 2.3.3.1'de bazı ekstraselüler antioksidanlar verilmiştir.

Tablo 2.3.3.1. Ekstraselüler antioksidanlar ve özellikleri

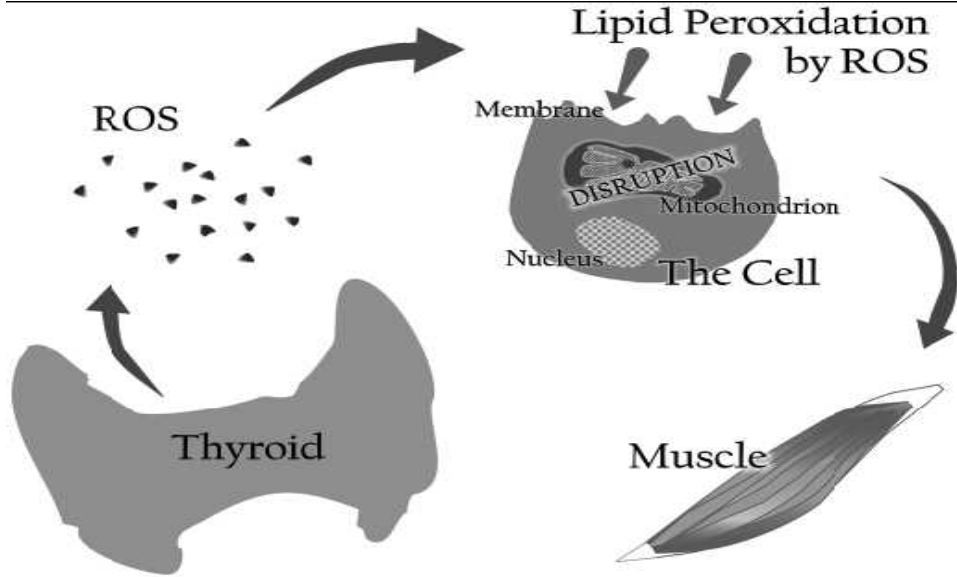
| <b>Antioksidan</b> | <b>Etkileri</b>  |
|--------------------|--|
| Askorbik asit      | Hidroksil radikal giderici ve tokoferolü indirgeyici antioksidan vitamin |
| Transferin         | Serbest demir iyonlarını bağlayarak fenton reaksiyonunu inhibe eder.     |
| Laktoferrin        | Düşük PH'lı ortamlarda demir iyonlarını bağlar.                          |
| Haptoglobulinler   | Hemoglobin bağlayarak 'hem" in salınmasını önler.                        |
| Hemopeksin         | Ortamdaki serbest hem proteinlerini bağlayarak oksidasyonu inhibe eder.  |
| Albümin            | HOCL radikalini toplar, hem protinini ve bakır iyonlarını bağlar.        |
| Serüloplazmin      | Süperoksit radikalini nötralize eder, bakır iyonlarını bağlar.           |
| Bilirubin          | Önemli bir peroksil radikali toplayıcısıdır.                             |
| Mukus              | Hidroksil radikali toplayıcı olarak işle yapar.                          |
| Ürik asit          | Genelde metal bağlayıcı olarak çalışırken değişik radikalleride toplar.  |
| Glukoz             | Hidroksil radikali giderici antioksidan moleküldür.                      |

## 2.4. TİROİD FONKSİYONLARI VE OKSİDATİF STRES

Tiroid hormonları bir çok memeli türünde dokulardaki bazal metabolik oranı ve enerji metabolizmasını hızlandırmaktadır (54). Tiroid hormonları enerji metabolizması üzerindeki bu etkisini oksijen tüketimini, oksidatif fosforilasyonu içeren bazı mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivite ve sayısında bir çok değişiklik yaparak, mitokondriyal solunumu arttırarak göstermektedir (54). Tiroid hormonu ile indüklenen hipermetabolik durumun sebep olduğu hızlanmış mitokondriyal elektron transportu ubikinon bölgesinde süperoksit oluşumunda artış ile sonuçlanır. Oluşan süperoksit radikalleri lipid peroksidasyonunun serbest radikal sürecini hızla başlatan hidroksil radikallerini de içeren birçok reaktif türlerinin oluşumuna öncülük eder (54). ROS'un dolaylı olarak lipid peroksidasyonundaki santral rolü, miyopati ve kardiyomiyopati gibi doku hasarlarına neden olmuştur. İleri sürülen hipotetik mekanizma ile sonuçlanan hipertiroidizmin neden olduğu miyopati Şekil 2.4.1'de gösterilmiştir.

Moleküllerin oksidatif hasarı sonucunda ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri, nörodejeneratif bozukluklar, diabetes mellitus, kalp damar hastalıkları ve farklı kanser tiplerini içeren bir çok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Oksijenin reaktif yapısı ve ara ürünlerinin bazı tiroid hastalıkları gibi endokrin bezlerin otoimmün hastalıklarına katıldığı düşünülmektedir. Bunlar içerisinde en sık görüleni tiroid stimüle edici antikörlerle tiroid uyarıcı hormon reseptörlerinin sürekli stimülasyonu sonucu, aşırı tiroid hormonu sentezi ile karakterize Graves hastalığıdır. Bu hastalığın patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığı düşünülmektedir (55). Bazı araştırmacılar da endemik kretinizm bölgelerinde eritrositlerde glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitelerinin azaldığını bulmuşlar ve serbest radikallerin endemik kretinizim gelişiminde de rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (56). Yapılan araştırmalar artan tiroid hormon düzeylerinin normale dönmesi ile lipid peroksidasyon düzeylerinin azalma gösterdiğini ve antioksidan vitaminlerin bu etkiyi hızlandırdığını göstermiştir (57).

Tiroid hormonlarının, metabolik yollardaki etkileri iyi bilinmektedir, ancak bu güne kadar yapılan çalışmalarda tiroid hormon eksikliğinin veya fazlalığının lipid peroksidasyonu ve antioksidan sistem üzerine etkileri net olarak ortaya çıkarılamamıştır.



Şekil 2.4.1. İleri sürülen mekanizma ile sonuçlanan hipertiroidizmin neden olduğu miyopati. Hipertiroidizmle artan ROS ürünlerinin hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleri ile etkileşimlerinin sonucunda, lipid peroksidasyonu formasyonları ve mitokondriyal hasar ve hücre disfonksiyonu.

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışma kapsamına alınan hastalar Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran, daha önce tedavi almamış veya tedaviye çok uzun süre ara vermiş kişiler arasından seçilmiştir. Hastaların herhangi bir sistemik hastalığı yoktu, alkol ve sigara kullanmıyorlardı. Hastaların klinik özellikleri ve fizik muayenelerine ek olarak, serum tiroit stimüle edici hormon (TSH), serbest T3 (fT3), serbest T4 (fT4) düzeylerinin tayini ile tanı kondu.

Bu çalışmada 12 klinik hipertiroidli, 13 subklinik hipertiroidli, 10 klinik hipotiroidli ve 15 subklinik hipotiroidli olmak üzere 50 hasta incelenmiştir. Hastalar, 40 ı kadın 10 ı erkek ve 40±20 yaşlarından oluşuyordu. Kontrol grubu olarak da, sigara ve alkol kullanmayan herhangi bir sistemik rahatsızlığı olmayan sağlıklı 15 birey alındı. Hasta serumları -20 °C'de saklandı. Tiroid hormonları Hitachi marka E170 (Elecsys module) immunoassay analizöründe, elektrokemilüminesans yöntemi kullanılarak Roche ticari kitleri ile çalışıldı. TBARS ve Karbonil aktiviteleri tayininde, Shimadzu UV-1601 spektrofotometresi kullanıldı. SH ölçümleri ise Biotech Trinity cihazında yapıldı.

#### 3.1. Biyokimyasal Analiz

##### 3.1.1. Serum TBARS Düzeylerinin Ölçümü

Serum TBARS değerlerinin ölçümü Ohkawa ve ark. yöntemine göre ölçüldü (58).

##### Prensip:

MDA'nın asitik ortamda thio barbitürik asitle oluşturduğu rengin 532 nm dalga boyunda absorbansının ölçülmesi prensibine dayanarak yapıldı.

##### Reaktifler:

- Potasyum fosfat tamponu 0,1 M pH 7,4
- Sodyum dodesil sülfat %8,1
- Asetik asit %20, pH 3,5



- Tiyobarbütirik asit (TBA) %0,8

**Prosedür:**

Serum TBARS düzeyinin ölçümü için, 200 µl numune üzerine, 100 µl Sodyum dodesil sülfat, 750µl asetik asit, 750µl TBA solüsyonu ve 300 µl distile su eklenerek 95 °C'de 60 dakika kaynatıldı. Soğutulduktan sonra 500 µl distile su ve 1500 µl n-bütanol eklendi ve karıştırılıp, 10 dakika 4000 rpm'de santrifüj edildi. Üst tabakadaki rengin absorbansı reaktif körüne karşı 523 nm dalga boyunda okutuldu.

Standart olarak 1,1,3,3-tetraetoksipropan'ının 4,173 µmol/L'lik çözeltisi kullanıldı. TBARS düzeyleri plazmada nmol/ml protein olarak ifade edildi ve aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$C_N = (A_N/A_S) \times C_S$$

$C_N$ : Numunenin Konsantrasyonu

$A_N$ : Numunenin Absorbansı

$A_S$ : Standartın Absorbansı

$C_S$ : Standartın Konsantrasyonu

**3.1.2. Serum Protein Karbonil Grupları Tayini**

Serum protein karbonil grupları Levine ve ark. modifiye spektrofotometrik metoduna göre çalışıldı (59).

**Prensip:**

2,4-dinitrofenilhidrazin (DNP) karbonil grupları ile birleştiğinde renkli bir hidrazon oluşmakta ve oluşan bu hidrazonun absorbansı 360 nm dalga boyunda okutulmaktadır.

**Reaktifler:**

- DNP (2,4-dinitrofenilhidrazin) 10Mm
- HCl 2 N
- TCA (Trikloroasetikasit) %10, %20
- NaOH 1 M

**Prosedür:**

500 µl numune 500 µl %20 TCA ile karıştırıldı. 4000 rpm'de 15 saniye kadar santrifüj edilip süpernatant döküldü. Pelet, 500 µl DNP ile karıştırılıp, 1 saat karanlıkta oda ısısında bekletildi. Her 10 dakikada bir vortekslenerek pelletin DNP ile muamelesi sağlandı. Daha sonra 500 µl %20'lik TCA ile karıştırılıp 2-3 dakika oda ısısında bekletildi. 4000 rpm'de 3 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant döküldü ve aynı işlem %10'luk TCA ile üç kez tekrarlandı. Presipat 2 ml 1 M NaOH içinde 37 °C'de 30 dakika bekletilerek çözüldü. Numunenin absorbansı NaOH körüne karşı 360 nm dalga boyunda shimadzu UV-1601 spektrofotometresinde okutuldu.

$\epsilon_{\max} = 22000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  kullanılarak sonuçlar µmol/ml protein olarak verildi.

**3.1.3. Serum –SH Grupları Tayini**

Serum –SH grupları Koster ve ark. spektrofotometrik metoduna göre belirlendi (60).

**Prensip:**

Protein SH grupları, DTNB tarafından indirgenir ve disülfid bağı oluşturarak bir kromofor ( 5-merkaptto-2-nitrobenzoik asit) açığa çıkarırlar. Oluşan kromoforun absorbansı 412 nm dalga boyunda okunmaktadır.

**Reaktifler:**

- DTNB (5,5'-ditiobis (2-nitrobenzoik asit)) 2Mm
- Potasyum fosfat tamponu 0,1 M Ph 7,4
- Sodyum sitrat %1

**Prosedür:**

100 µl numune üzerine 1500 µl (1,5 ml) fosfat tamponu eklendi. 400 µl DTNB (%1 sodyum sitrat içinde) ilave edildikten sonra 5 dakika 37 °C'de bekletildi. Numunenin absorbansı 412 nm dalga boyunda reaktif körüne karşı Shimadzu UV-1601 spektrofotometresinde okundu.

Sonuçlar  $\epsilon_{\max} = 13600 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  kullanılarak nmol/ml protein olarak verildi.

**3.2. İstatiksel Analiz**

Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart hata (SEM) olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Oneway-ANOVA testi, grup içi karşılaştırmalarda, varyansları homojen olan gruplarda Tukey, varyansları homojen olmayan gruplarda Tamhane testleri kullanıldı. Anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  kabul edildi.

## 4. BULGULAR

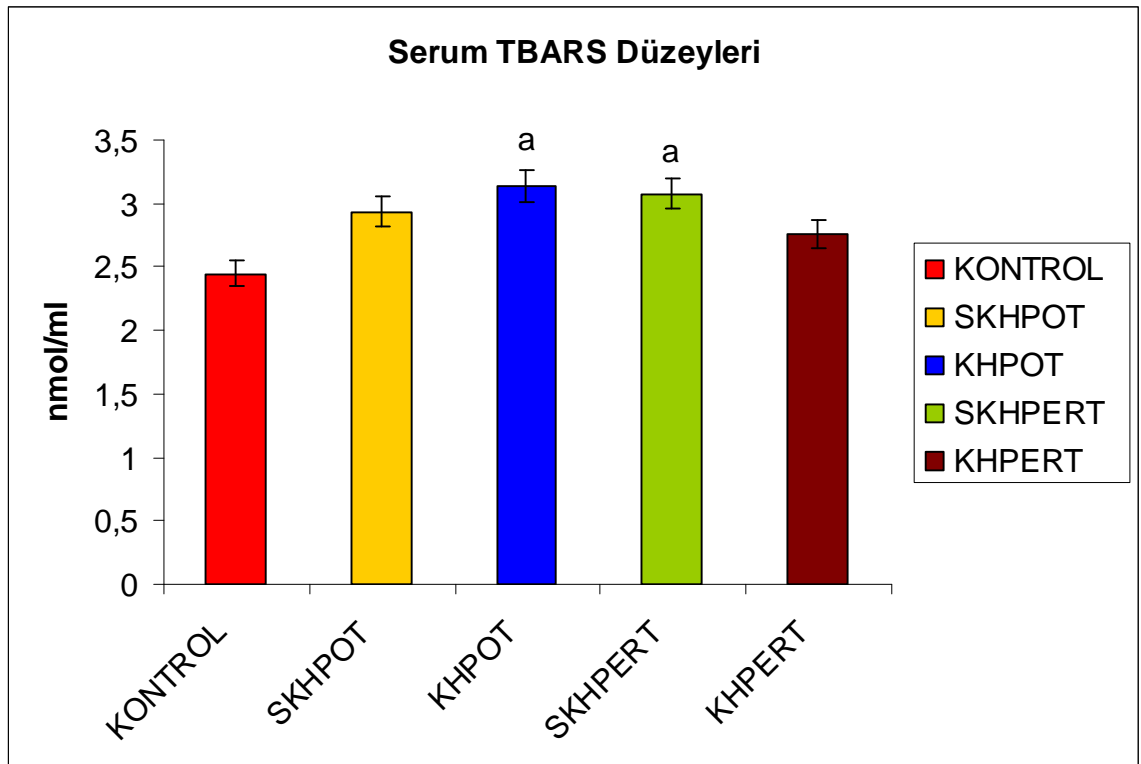
### 4.1. Serum TBARS Düzeyleri

Serum TBARS düzeyleri Tablo 4.1.1 ve Şekil 4.1.1'de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre serum TBARS düzeyleri, Klinik Hipotiroidi ve Subklinik Hipertiroidi gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ( $p < 0,05$ ) bulundu.

**Tablo 4.1.1.** Serum TBARS Düzeyleri

| Guplar                 | nmol/ml                  |
|------------------------|--------------------------|
| Kontrol                | 2,45 ± 0,14              |
| Subklinik Hipotiroidi  | 2,94 ± 0,21              |
| Klinik Hipotiroidi     | 3,14 ± 0,26 <sup>a</sup> |
| Subklinik Hipertiroidi | 3,08 ± 0,20 <sup>a</sup> |
| Klinik Hipertiroidi    | 2,76 ± 0,13              |

(a) Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p < 0,05$



**Şekil 4.1.1.** Serum TBARS düzeyleri

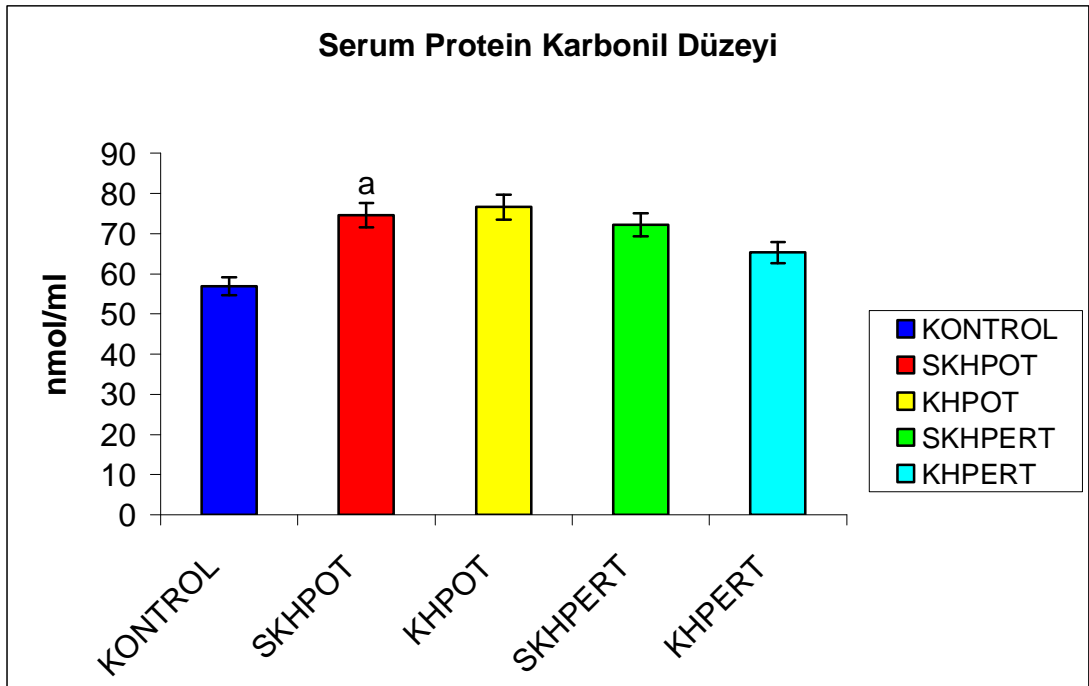
#### 4.2. Serum Protein Karbonil Grupları

Serum protein karbonil düzeyleri Tablo 4.2.1 ve Şekil 4.2.1'de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre protein karbonil düzeyleri subklinik hipotiroidi grubunda kontrole göre anlamlı olarak yüksek ( $p < 0,05$ ) bulundu.

**Tablo 4.2.1.** Serum protein karbonil grupları düzeyi

| Guplar                 | nmol/ml                   |
|------------------------|---------------------------|
| Kontrol                | 56,98 ± 5,23              |
| Subklinik Hipotiroidi  | 74,68 ± 0,14 <sup>a</sup> |
| Klinik Hipotiroidi     | 76,67 ± 5,43              |
| Subklinik Hipertiroidi | 72,28 ± 3,48              |
| Klinik Hipertiroidi    | 65,30 ± 5,04              |

(a) Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p < 0,05$



**Şekil 4.2.1.** Serum protein karbonil düzeyi

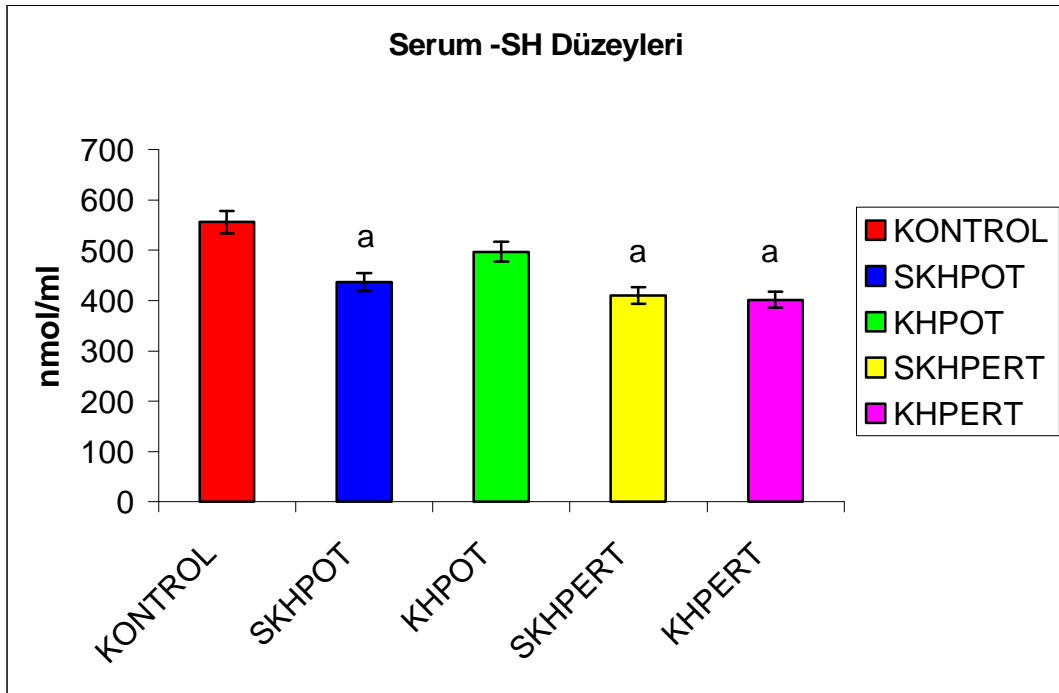
### 4.3. Serum Sülfhidril (-SH) Grupları

Serum -SH düzeyleri Tablo 4.3.1 ve Şekil 4.3.1'de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre serum -SH düzeyleri Klinik Hipertiroidi, Subklinik Hipertiroidi, Subklinik Hipotiroidi gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ( $p<0,05$ ) bulundu.

**Tablo 4.3.1.** Serum -SH grupları düzeyi

| Guplar                 | nmol/ml                     |
|------------------------|-----------------------------|
| Kontrol                | 556,64 ± 24,60              |
| Subklinik Hipotiroidi  | 436,73 ± 13,57 <sup>a</sup> |
| Klinik Hipotiroidi     | 497,96 ± 42,22              |
| Subklinik Hipertiroidi | 409,81 ± 20,59 <sup>a</sup> |
| Klinik Hipertiroidi    | 401,70 ± 28,50 <sup>a</sup> |

(a) Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p<0,05$



**Şekil 4.3.1.** Serum -SH düzeyleri

#### 4.4. Serum FT<sub>3</sub> Düzeyleri

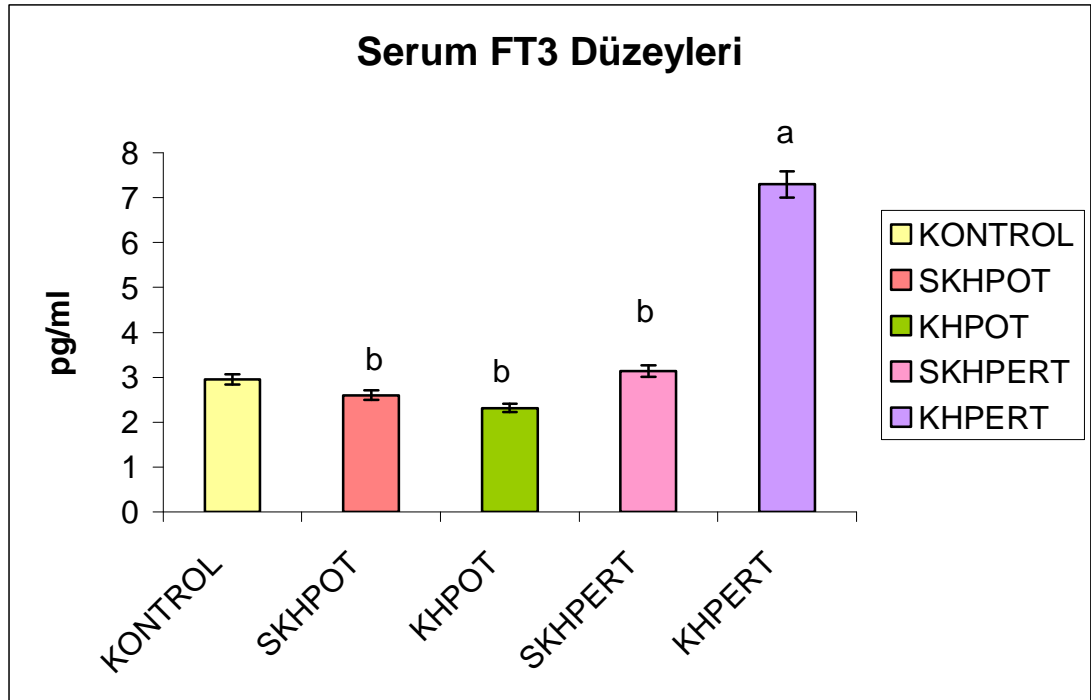
Serum FT<sub>3</sub> düzeyleri Tablo 4.4.1 ve Şekil 4.4.1'de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre Klinik Hipertiroidili grup kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, bütün gruplar klinik hipertiroidili gruba göre anlamlı olarak düşük ( $p < 0,01$ ) bulundu. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

**Tablo 4.4.1.** Serum FT<sub>3</sub> Düzeyleri

| Guplar                 | nmol/ml                  |
|------------------------|--------------------------|
| Kontrol                | 2,95 ± 0,14              |
| Subklinik Hipotiroidi  | 2,60 ± 0,13 <sup>b</sup> |
| Klinik Hipotiroidi     | 2,32 ± 0,10 <sup>b</sup> |
| Subklinik Hipertiroidi | 3,14 ± 0,17 <sup>b</sup> |
| Klinik Hipertiroidi    | 7,30 ± 1,88 <sup>a</sup> |

(a) Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p < 0,01$

(b) Klinik hipertiroidili grup ile karşılaştırıldığında  $p < 0,01$



**Şekil 4.4.1.** Serum FT<sub>3</sub> düzeyleri

#### 4.5. Serum FT<sub>4</sub> Düzeyleri

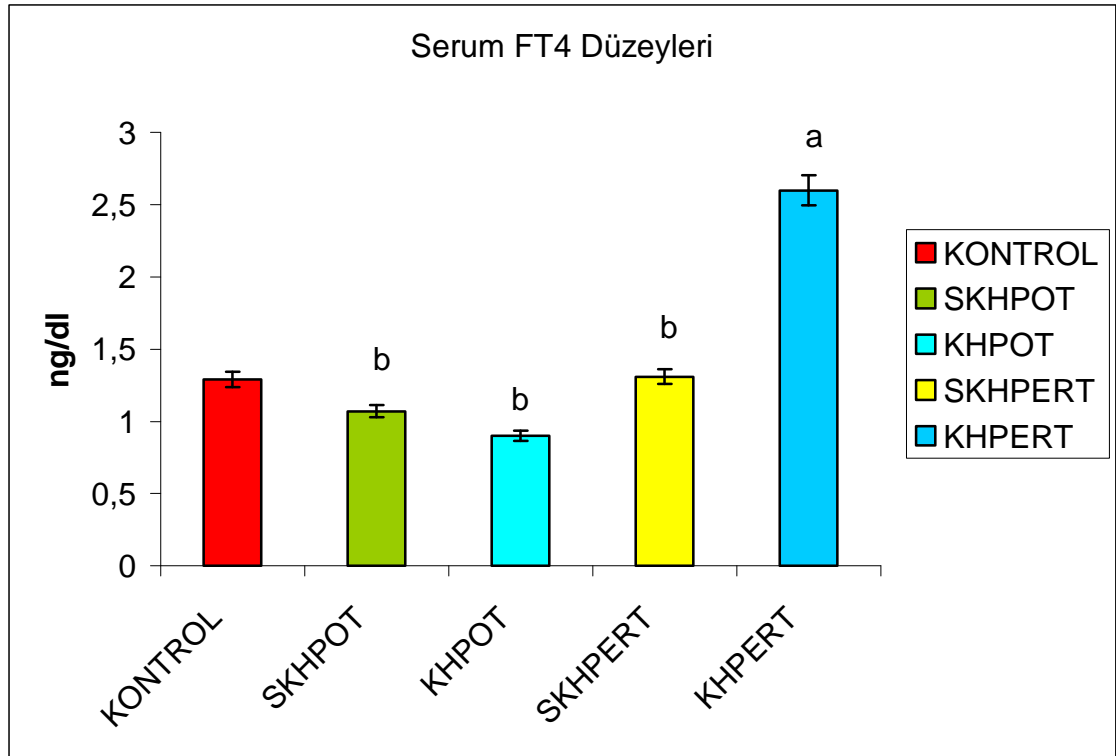
Serum FT<sub>4</sub> düzeyleri Tablo 4.5.1 ve Şekil 4.5.1'de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre Klinik Hipertiroidili grup kontrol grubu ve bütün gruplara göre anlamlı olarak yüksek ( $p < 0,01$ ) bulundu.

**Tablo 4.5.1.** Serum FT<sub>4</sub> Düzeyleri

| Guplar                 | nmol/ml                  |
|------------------------|--------------------------|
| Kontrol                | 1,29 ± 0,53              |
| Subklinik Hipotiroidi  | 1,07 ± 0,83 <sup>b</sup> |
| Klinik Hipotiroidi     | 0,47 ± 0,95 <sup>b</sup> |
| Subklinik Hipertiroidi | 1,26 ± 0,73 <sup>b</sup> |
| Klinik Hipertiroidi    | 4,05 ± 0,55 <sup>a</sup> |

(a) Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p < 0,01$

(b) Klinik hipertiroidili grup ile karşılaştırıldığında  $p < 0,01$



**Şekil 4.5.1.** Serum FT<sub>4</sub> düzeyleri



#### 4.6. Serum TSH Düzeyleri

Serum TSH düzeyleri Tablo 4.6.1 ve Şekil 4.6.1'de gösterilmiştir. Bu bulgulara göre Klinik Hipertiroidi ve Subklinik Hipertiroidi grubu kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ( $p<0,01$ ), Klinik Hipotiroidi ve Subklinik Hipotiroidi grubu ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ( $p<0,01$ ) bulundu. Ayrıca klinik ve subklinik hipertiroidili grup ve subklinik hipotiroidili grup, klinik hipotiroidili gruba göre anlamlı olarak düşük ( $p<0,01$ ) ve klinik ve subklinik hipertiroidili grup subklinik hipotiroidili gruba göre anlamlı olarak düşük ( $p<0,01$ ) bulundu.

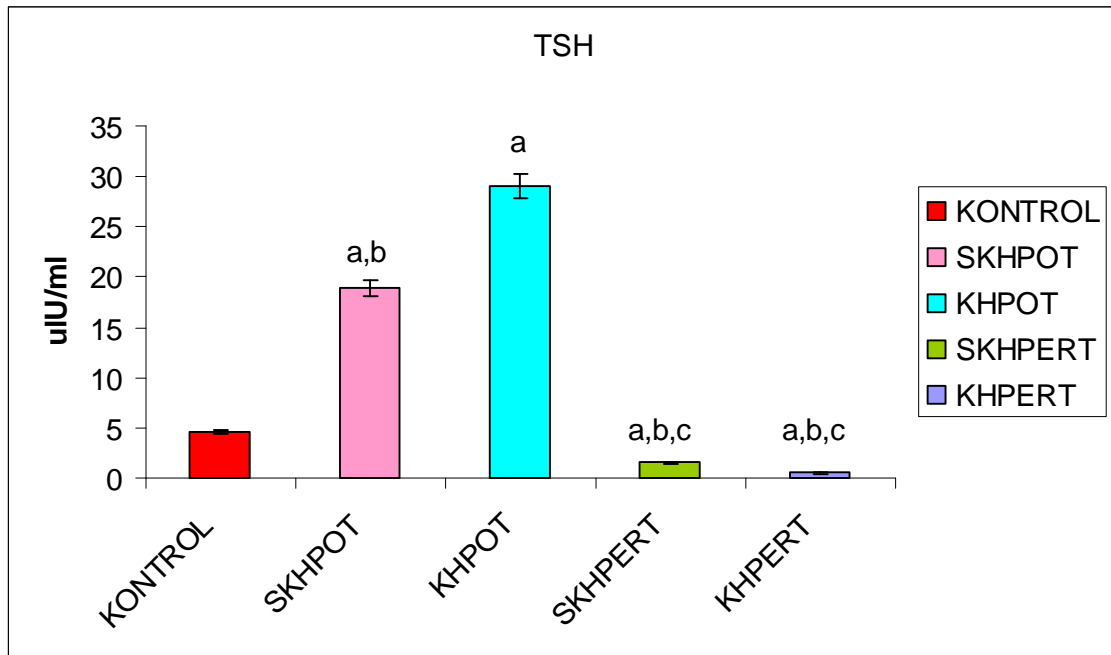
Tablo 4.6.1. Serum TSH Düzeyleri

| Guplar                 | uIU/ml                        |
|------------------------|-------------------------------|
| Kontrol                | 1,81 ± 2,28                   |
| Subklinik Hipotiroidi  | 18,85 ± 5,96 <sup>a,b</sup>   |
| Klinik Hipotiroidi     | 54,55 ± 11,89 <sup>a</sup>    |
| Subklinik Hipertiroidi | 0,61 ± 0,19 <sup>a,b,c</sup>  |
| Klinik Hipertiroidi    | 0,07 ± 0,009 <sup>a,b,c</sup> |

(a) Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında  $p<0,01$

(b) Klinik Hipotiroidili grupla karşılaştırıldığında  $p<0,01$

(c) Subklinik hipotiroidili grupla karşılaştırıldığında  $p<0,01$



Şekil 4.6.1. Serum TSH düzeyi

## 5. TARTIŞMA

Serbest oksijen radikalleri bir çok patolojik durumda doku tahribatının patogenezinde, membran fosfolipidlerinin peroksidasyonuna neden olur (61). Özellikle tiroid hormonları ile indüklenen serbest oksijen radikallerinin oksidatif strese neden olduğu ve sonuçta lipid peroksidasyonunu artırdığı belirtilmiştir. Bu durumun fizyopatolojik sonuçları henüz tam olarak açıklanamamasına rağmen bu biyokimyasal değişimin hipertiroidizmin bazı komplikasyonlarından sorumlu olduğu düşünülmektedir (61). Tiroid hormonlarının en önemli etkilerinden birinin mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivitesinde ve sayısında değişiklik yaparak mitokondriyal solunum hızını arttırmaktır. Bu durumda hızlanmış mitokondriyal elektron transportu ubikinon bölgesinde superoksit radikalının hidroksil radikallerini de içeren birçok reaktif türlerinin oluşumuna öncülük ettiği ileri sürülmüştür (62).

ROS protein, karbohidrat ve lipid moleküllerinde oksidatif hasara neden olmaktadır (63,64). Tiroid hormonlarının etkisiyle meydana gelen ROS, lipidler, proteinler, nükleik asitler ve karbohidratlar üzerine etkilidirler. ROS etkisiyle oluşan lipid peroksidasyon ve karbohidrat oksidasyon ürünleri de proteinlerin amino asit içeriğinde modifikasyonlar oluşturmakta ve plazma protein karbonil içeriğinde artışa neden olmaktadır. ROS'un sebep olduğu bu hasar, toksik moleküllerle antioksidan kapasite arasındaki bir dengesizliğe bağlıdır (64). Araştırmacılar yükselen tiroid hormon seviyelerinin, serbest radikal artışını ve hipertiroidizmin semptomlarını ateşlediğini öne sürdüler. Graves hastalığında da serbest radikallerin artışı görülmüştür.

Bizim çalışmamızda klinik ve subklinik hipotiroidizm ve hipertiroidizimli hastalarda TBARS seviyeleri ile Protein Karbonil ve Sülfhidril (SH) grupları kontrol grupları ile karşılaştırıldı. Serum TBARS düzeyleri klinik hipotiroidili ve subklinik hipertiroidili grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Diğer gruplar kontrol gruplarına göre yüksek çıksa da istatistiksel

olarak bir anlamlılık arz etmemektedir. Hipertiroidizmliler hastalarda TBARS seviyelerindeki artış, artmış metabolik hıza bağlanabilir.

Hipotiroidizm durumunda metabolik reaksiyonların yavaşlamasına ve lipid peroksidasyonunda düşüş olmasına bağlı olarak MDA seviyesi düşük beklendiği halde yüksek bulunmuştur. Yapılan diğer araştırmalarda bizim sonuçlarımızla paralellik gösteren bulgulara rastlanmıştır (66,80).

MDA lipid peroksidasyon ürünlerinden biridir. MDA membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur. Bu da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intirinsik membran özelliklerini değiştirebilir. Bu etkiler MDA'nın niçin mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olduğunu açıklar. Ayrıca MDA, MDA-Asetaldehid ve MDA-Protein yapılarına karşı oluşan antikorlar otoimmün bir hasara neden olabilirler (65).

Yılmaz ve ark. (66) deneysel hipotiroidizmliler ratların kas ve karaciğer dokularındaki MDA seviyelerinin kontrol gruplarından yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bir başka çalışmada ise hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizmde plazma lipid peroksidasyonu düzeylerinin arttığını (67), hipertiroitli hastalarda yüksek olan plazma MDA düzeylerinin (69) tedavi sonrasında anlamlı derecede düştüğünü (70) gösteren çalışmalar mevcuttur.

Guerra ve ark. (71) hipertiroitli hastaların kalp hızı ve üriner MDA seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon gözlemişlerdir. Bu korelasyon metilmazol ve antioksidan uygulamaları sonrasında da desteklenmiştir. Ayrıca tiroit hormon seviyeleri ile üriner MDA seviyeleri arasında bir korelasyon gözlediler. Araştırmacılar yükselen tiroit hormon seviyelerinin, serbest radikal artışını ve hipertiroidizm semptomlarını ateşlediğini öne sürdüler. Diğer yapılan çalışmalarda da hipertiroitli hastalarda plazma MDA seviyelerinin önemli bir şekilde arttığı rapor edilmiştir. Bununla birlikte Venditti ve ark. karaciğer, kalp ve iskelet kasında MDA seviyelerini araştırmışlardır ve hipertiroitli hastalarda MDA seviyelerini yüksek, hipotiroidli hastalarda düşük bulmuşlardır (72).

Widella çalışmasında PTU (propylthiouracil) uygulamasından sonra, MDA seviyelerinin düştüğünü rapor etmiştir. Diğer araştırmacılar Metimazol uygulamasından sonra serbest radikallerin normalleştiğini rapor etmişlerdir. Antitiroit bir ilaç olan metimazol ve PTU hipertiroidizmlı hastalarda kullanıldı. Bu ilaçların ana fonksiyonları; tiroid glandlarındaki tiroid hormon sentezini inhibe etmektir. Hedeflerinden biride tirozin artıklarının iyotlanması ve iyodotirozinlerin iyodotironinlerle çiftleşmesini engelleyen tiroid peroksidaz oluşudur. Tiroid hormonlarının yüksek konsantrasyonu, hücrelerde oksijen metabolizmasını değiştirir ve serbest radikal üretimini stimüle eder. Metimazol serbest oksijen radikallerinin üretimini tamamen ortadan kaldıracaktır veya düşürür. Widella'nın çalışmasında, metimazol uygulanmasından sonra üriner MDA seviyelerinde bir düşüş gözlemlendi.

Çetinkaya ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise subklinik hipertiroidili hastalarda serum MDA düzeylerini incelemişler ve subklinik hipertiroidili hastaların MDA düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (79).

Serbest radikallerin reaktif etkilerinden dolayı oksidasyona uğrayan diğer bir makromolekül, proteinlerdir. Proteinlerin bazı aminoasit rezidüleri, ROS tarafından karbonil türevlerine dönüşürler. Serbest radikaller, katyon bağlanma bölgesindeki ve yakınındaki aminoasit rezidülerini oksitler. Bu reaksiyon genelde proteinleri, esansiyel katyon bağlanma bölgelerini hasara uğratarak inaktive eder.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz bir diğer parametre serum protein karbonil düzeyleridir. Burada da bütün grupların protein karbonil düzeyleri, kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuş olsa da anlamlılık arzeden subklinik hipotiroidili grup olmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı artışlara rastlanmamıştır.

Esterbauer ve ark. (73) poliansatüre yağ asitlerinin radikal bağımlı oksidasyonu sonucu  $\alpha,\beta$ -doymamış aldehidlerinin, özellikle 4-HNE'nin oluştuğunu ve bu moleküllerin proteinlerin sülfhidril grupları ile "Michael addition tip" mekanizması ile reaksiyona girerek, karbonil fonksiyonunu içeren

daha stabil tiyoeter türevlerini oluşturduklarını göstermişlerdir. Ayrıca bu  $\alpha,\beta$ -doymamış aldehitleri histidin ve lizin rezidüleri ile reaksiyona girerek, karbonil içeren molekülleri oluşturmaktadırlar.

Çakatay ve ark. (74) hipertiroidi hastalarının plazma karbonil düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

Das K. ve ark. (78) hipotiroidizm oluşturulan ratlar üzerinde çalışmışlar ve hipotiroidili ratlara PTU ve  $T_3$  uygulanmasından sonra mitokondiriyalarının karbonil içeriğinde kontrol grubuna göre anlamlı artışlar saptamışlardır.

Bir başka çalışmada Venditti ve ark. (75) hipertiroidili ratların kalp ve karaciğerinde protein karbonil düzeylerinde anlamlı artışlar bulmuşlardır.

Hipertiroidi ve hipotiroidili gruplarda karbonil seviyelerinin yüksekliği, tiroid hormonlarının etkisiyle indüklenen serbest oksijen radikallerinin, oksidatif protein hasarına neden olmaları ve buna bağlı olarak da protein karbonil düzeylerinin artması olabilir.

Oksidatif protein hasarı, protein karbonil düzeylerindeki artış ve protein tiyol düzeylerindeki azalma ile karakterizedir.

Bizim çalışmamızda da bütün grupların serum SH düzeyleri, kontrol gruplarına göre düşük bulunmuştur. Bulgularımıza göre klinik hipertiroidili subklinik hipertiroidili ve klinik hipotiroidili gruplarda SH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hasta grupları arasında istatistiksel bir anlam görülmemiştir.

Protein SH grupları oksidasyon zincirini kırma özelliğine sahip önemli antioksidanlardandır. Plazma protein SH grupları oksidatif hasara karşı hassas olup koroner arter hastalığı, romatoid artrit, diabetes mellitus gibi oksidatif hasarın olduğu hastalıklarda düştüğü gösterilmiştir (76).

Köse ve ark. (77) hipertiroidili hastalarda plazma MDA seviyeleri ve SH düzeylerini incelemişler. Plazma MDA seviyelerini kontrol grubuna göre yüksek plazma SH düzeylerini ise kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır. Bu sonuçlar bizim bulgularımızla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda görülen SH düzeylerindeki düşüşün sebebi, lipid peroksit radikallerinin ve MDA gibi yıkım ürünlerinin birikimi sonucu proteinlerin oksidasyonuna bağlanabilir.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak hipertiroidizm ve hipotiroidizmli hastalarda serum MDA ve protein karbonil seviyeleri belirgin bir şekilde artmış, SH düzeyleri ise azalmıştır. Tiroid hormon seviyelerindeki bu değişimler serbest radikal oluşumunu tetiklemiş ve MDA ve protein karbonil gruplarında yükselmeye sebep olmuştur aynı zamanda vücudu oksidatif stresten koruyan doğal bir antioksidan olan SH gruplarındaki düşüş oksidatif hasarın önemli bir göstergesidir.

Bu bulgular tiroid hormonlarının antioksidant defans sisteminde değişime ve dokuda peroksidasyona neden olabileceğini düşündürmektedir.

**REFERANSLAR**

1. İşgör A. (2000) Tiroit hastalıkları ve cerrahisi. *Avrupa Tıp Kitapçılık* 253-281.
2. Jackson I.M.D., Wu P., Lechan R.M. (1985) Immunohistochemical localization in the rat brain of the precursor for thyrotropin-releasing hormone. *Science* **229**, 1097-98.
3. Shupnik M.A., Greenspan S.L., Ridgway E.C. (1986) Transcriptional regulation of thyrotropin sub unit genes by thyrotropin-releasing hormone and dopamine in pituitary cell culture. *J. Biol Chem* **261**, 12675-77.
4. Magner J.A. (1990) Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology and bioactivity. *Endocrinol Rev* **11**, 354.-355.
5. Rondeal J.M., de Greef W.J., Klotwijk W., Visser T.J. Effects of hypothyroidism on hypothalamic release of thyrotropin-releasing hormone in rats. . *Endocrinology* **130**, 651-652.
6. Ross D.S. (1994) Screening thyroid function tests in an acute care hospital. *Am J Med* **96**, 393-394.
7. Endo Y., Tetsumato T., Nagasaki H., et al. (1990) The distinct roles of and sub units of human thyrotropin in the receptor-binding and postreceptor events. *Endocrinology* **127**, 149
8. Nagataki S., Shizume K., Nakao K. (1970) Effect of iodide on thyroidal iodine turnover in hyperthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **30**, 469.
9. Larsen P.R., Ingbar S.H. (1992) The thyroid gland. *In Textbook of endocrinology* **357**, 487-488.
10. Suda A.K., Pittman C.S., Shimizu T., et al. (1978) The production and metabolism of 3,5,3'-triiodothyronine and 3,3',5' triiodothyronine in normal and fasting subjects. *J Clin Endocrinol Metab* **47**, 1311.
11. Chopra I.J. (1996) Nature, Source, and Relative Significance of Circulating Thyroid Hormones: In The Thyroid. *7th Ed: Braverman LE, Utiger RD, New-York, Lippincott-Reven* **111**, 124.

12. Korcek L., Tabachnik M. (1976) Thyroxine-protein interactions: interaction of thyroxine and triiodothyronine with human thyroxine-binding globulin. *J Biol Chem* **251**, 3558.
13. Loeb J.N. (1996) Metabolic Changes in Thyrotoxicosis: In *The thyroid. 7th Ed: Braverman LE, Utiger RD, New-York, Lippincott-Raven* **687**, 695.
14. Rehnmark S., Bianco A.C., Kieffer J.D., et al. (1992) Transcriptional and post-transcriptional mechanism in uncoupling protein response to cold. *Am J Physiol* **262**, E58.
15. Loeb J.N. (1996) Metabolic Change in Hyperthyroidism: In *The Thyroid 7th Ed: Braverman LE, Utiger RD, New-York, Lippincott-Raven* **586**, 865.
16. İsmail-Beigi F., Haber R.S., Loeb J.N. (1986) Stimulation of active Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> transport by thyroid hormone in a rat liver cell line: role of enhanced Na entry. *Endocrinology* **119**, 2527-29.
17. Haber R.S., İsmail-Beigi F., Loeb J.N. (1988) Time course of Na, K transport and other metabolic responses to thyroid hormone in clone 9 cells. *Endocrinology* **123**, 238-239.
18. Müller M.J., Burger A.G., Ferrannini E., et al. (1989) Glucoregulatory function of thyroid hormones: role of pancreatic hormones. *Am J Physiol* **256**, E 101.
19. Gorden A., Schwartz H., Gross J. (1986) The stimulation of sugar transport in heart cells grown in a serum-free medium by picomolar concentrations of thyroid hormones: the effects of insulin and hydrocortisone. *Endocrinology* **118**, 52.
20. Sandler M.P., Robinson R.P., Rabin D., et al. (1983) The effect of thyroid hormones on gluconeogenesis and forearm metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab* **56**, 479.
21. Loeb J.N. (1996) Metabolic Changes in Thyrotoxicosis: In *The Thyroid 7th Ed: Braverman LE, Utiger RD, New-York, Lippincott-Raven* **687**, 695.
22. Wahrenberg H., Wennlund A., Arner P. (1994) Adrenergic regulation of lipolysis in fat cells from hyperthyroid and hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* **78**, 898.



23. Beylot M., Martin C., Laville M., et al. (1991) Lipolytic and ketogenic fluxes in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **73**, 42.
24. Lompre A.M., Nadal-Girard B., Mahdavi V. (1990) Expression of the cardiac ventricular  $\alpha$ - and  $\beta$ -myosin heavy chain genes is developmentally and hormonally regulated. *J Biol Chem* **259**, 6437.
25. Dilman W.H. (1990) Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med* **88**, 626.
26. Oppenheimer J.H., Silva E., Schawartz H.L., et al. (1997) Stimulation of hepatic mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase and malic enzyme by L-triiodothyronine. *J Clin Invest* **59**, 517.
27. Faber J., Perrild H., Johansen J.S. (1990) Bone Gla protein and sex hormone-binding globulin in nontoxic goiter: parameters for metabolic status at the tissue level. *J Clin Endocrinol Metab* **70**, 49.
28. Ozawa M., Sata K., Han D.C., et al. (1988) Effects of TNF $\alpha$ /Cachectin on thyroid hormone metabolism in mice. *Endocrinology* **123**, 1461.
29. Dubuis I.M., Dayer J.M., Siegrist H., et al. (1998) Human recombinant interleukin-1 beta decreases plasma thyroid hormone levels in rats. *Endocrinology* **123**, 2175.
30. Hetzel B. (1996) The Iodine Deficiency Disorders. *In: The Thyroid and its Diseases. Ed: De Groot LY, Sixty Edition, Churchill Livingstone* **711**, 44.
31. Burgi U., Gerber H., Peter H.J. (1994) Transformation of normal thyroid in to colloidal goitre in rats and mice. *Endocrinol* **135**, 2688.
32. Arslan P., Pekcan G., Dervişoğlu A.A., et al. (1996) 15 ilde beslenme eğitimi ve araştırma projesi. Ankara
33. Staub J.J., Althaus B.U., Engler H., et al. (1992) Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect of thyrotropine, prolactin, and thyroid reverse, and metabolic impact on peripheral tissues. *Am J Med* **92**, 621.
34. Parving H.H., Helin G., Garbursch C. (1994) Acid glycosaminoglycans in myxedema. *Clin Endocrinol* **16**, 207.
35. Amino N., Kuro R., Yabu Y., et al. (1981) Elevated levels of circulating carcinoembryonic antigen in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **52**, 457.

36. Amino N., Kuro R., Yabu Y., et al. (1981) Elevated levels of circulating carcinoembryonic antigen in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **52**, 457.
37. Iwasaki Y., Oiso Y., Yamauchi K., et al. (1990) Osmoregulation of plasma vasopressin in myxedema. *J Clin Endocrinol Metab* **70**, 534.
38. Cherneusek S.D., Underwood L.E., Utiger R.D. (1983) Growth hormone secretion and plasma somatomedin-C in primary hypothyroidism. *Clin Endocrinol* **19**, 337.
39. McCord J.M. (1992) Human disease, free radicals and antioxidant balance. *Clin Biochem* **26**, 351-357.
40. Weiseger R.A. (1986) Oxygen Radicals and ischemic tissue injury. *Gastroenterology* **90**, 494-496.
41. Breimer L. (1991) Repair Of DNA Damage . Induced By Reactive Oxygen Species. *Free Rad. Res. Commun* **14**, 159-162.
42. Thomas M.J. (1995) The Role Of Free Radicals And Antioxidants: How Do We Know That They Are Working? *Critical Rev. Food. Sci. And Nutrit* **35**, 21-39.
43. Aalt B., Haenen R.M., Doelman J.A. (1991) Oxidant and antioxidant: State of the Art. *Am J Med* **91**, 3-13.
44. Akkuş İ. (1995) Serbest Radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza yayınları. Konya
45. Halliwell B. (1991) Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* **91**, 11-12.
46. Haber F., Weiss J.J. (1984) The catalytic decomposition of hydrogen peroxide by iron salts. *Proc R Soc Lond Ser* **147**, 332-351.
47. Dotan Y., Lichtenberg D., Pinchuk I. (2004) Lipid Peroxidation Cannot Be Used As a Universal Criterion Of Oxidative Stres. *Progres in Lipid Research* **43**, 200-227.
48. Stadtman E.R. (1993) Oxidation Of Free Aminoacids and Aminoacids Residues İn Protein By Radiolysis and Metal Catalyzed Reactions. *Annu Rev Biochem* **62**, 797-821.

49. Byung P.Y. (1994) Cellular Defences Against Damage From Reactive Species. *Physiological Review* **74**, 139-172.
50. Gutteridge J.M. (1995) Lipid Peroxidation And Antioxidants As Biomarkers Of Tissue Damage. *Clin Chem* **41**, 1819-1828.
51. Halliwell B., Murcia M.A., Chirico S., Aruoma O.I. (1995) Free Radicals and Antioxidants in Food and In Vivo: What They Do And How They Work. *Critical Rev. Food. Sci. And Nutrit* **35**, 7-20.
52. Maddipati K.R., Marnett L.J. (1987) Characterization Of The Major Hydroperoxide Reducing Activity Of Human Plasma: Purification And Properties Of A Selenium-Dependent Glutathione Peroxidase. *J. Biol.Chem* **262**, 17393-403.
53. Gutteridge J.M.C., Peterson S.K., Segal A.W., Halliwell B. (1981) Inhibition Of Lipid Peroxidation By The Iron Binding Protein Lactoferrin. *Biochem J* **199**, 259-61.
54. Venditti P., Balestrieri M., Di Meo S., De Leo T. (1997) Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences and susceptibility to oxidative stress in rat tissue. *J Endocrinol* **155**, 151-157.
55. Komosinska-Vassev K., Olczyk K., Kucharz E.J., et al. (2000) Free radical activity and antioxidant defence mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves disease during therapy. *Clin Chemi Acta* **300**, 107-117.
56. Suguwara M., Kita T., Lee E.D., et al. (1988) Deficiency of superoxide dismutase in endemic goiter tissue. *J Clin Endocrinol Metab* **67**, 1156-1161.
57. Konukoğlu D. (2000) Hiper ve hipotiroidizmde oksidatif stres. *Endokrinolojide yönelişler* **9**, 156-159.
58. Okhawa H., Ohishi N., Yagi K. (1979) Assay for Lipid Peroxidase in Animal Tissues By Thiobarbituric Acid Reaction. *Anal Biochem* **95**, 351-358.
59. Levine R.L., Garland D., Oliver C.N. (1990) Determination of Carbonyl Content in Oxidatively Modified Proteins. *Method Enzymol* **186**, 464-478.

60. Koster J.F., Biemond P., Swaak J.G. (1986) Intracellüler and Extracellüler Sulphydryl Levels in Romatoid Arthritis. *Annals of The Rheumatic Disease* **45**, 44-46.
61. Bianchi G., Solaroli E., Zaccheroni V., et al. (1999) Oxidative stres and anti-oxidant metabolites in patiends with hyperthyroidism: effect of treatment. *Horm Metab Res* **31**, 620-624.
62. Venditti P., Balestrieri M., Di Meo S., De Leo T. (1997) Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defence and susceptibility to oxidative stres in rat tissues. *J Endocrinol* **155**, 151-157.
63. Papadakis K.A., Targan S.R. (2000) Tumar necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology* **119**, 1148-1157.
64. Bustamante J., Guerra L.N., Bredeston J., Mordoh J., Boveris A. (1991) Melanin content and hydroperoxide metabolism in human melonoma cells. *Exp Cell Res* **196**, 172-176.
65. Tuma D.J. (2002) Role of Malondialdehit-Asetaldehit adducts in liver injury. *Free Radical Biology & Medicine* **32**, 303-308.
66. Yılmaz S., Ozan S., Canatan H., Benzer F. (2003) Oxidative damage and antioxidant enzyme activities in experimental hypothyroidism. *Cell Biochem Funct* **21**, 325-330.
67. Dumitriu L., Bartoc R., Ursu H., Purice M., Lonescu V. (1988) Significance of high levels of serum malonyldialdehyde (MDA) and ceruloplasmin (CP) in hyper and hypothyroidism. *Endocrinologie*. **26**, 35-38.
68. Krishnamurthy S., Prasanna D. (1984) Serum vitamin E and lipid peroxidation in malnutrition, hyper-and hypothyroidism. *Acta Vitaminol Enzymol* **6**, 17-21.
69. Komosinska-Vassev K., Olczyk K., Kucharz E.J., et al. (2000) Free radical activity and antioxidant defence mechanism in patients with hyperthyroidism due to graves disease during therapy. *Clin Chemi Acta* **300**, 107-117.
70. Adalı M., Inal-Erden M., Akalın A., Efe B. (1999) Effect of propylthiouracil, propranolol, and vitamin E on lipid peroxidation and antioxidant status in hyperthyroid patients. *Clin Biochem* **32**, 363-367.

71. Liliana N., Jose A. ( 2005) Antioxidants and methimazole in the treatment of Graves disease: effect on urinary malondialdehyde levels. *Clinica Chimica Acta* **352**, 115-120
72. Venditti P., Di Meo S., Balestrieri M. (1997) Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissue. *Journal of Endocrinology* **155**, 151-157.
73. Esterbauer H., Schaur R.J., Zollner H. (1991) Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malondialdehyde and aldehydes, *Free Radic Biol Med* **11**, 81-128.
74. Çakatay U., Özbey N., Akçay T., Telci A. (2001) Hipertiroidi hastalarında plazma oksidatif protein hasarı. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*.
75. Venditti P., De Rosa R., Di Meo S. (2005) Effect of prolonged exercise on oxidative damage and susceptibility to oxidants of rat tissues in severe hyperthyroidism. *Arch Biochem Biophys* **2**, 229-237.
76. Köken et al. (2001) Hemodiyaliz protein karbonil içeriği ve sülfhidril grupları düzeyi üzerine etkileri. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. **2**, 83-85
77. Köse K., Terzi S. (1996) The relationship Between High Plasma Thyroid Hormone (T4,T3) Levels and Oxidative Damage. *Erciyes Üniversitesi Kayseri*.
78. Das K., Chainy G.B. (2001) Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defence system by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta*.**1537**, 1-13.
79. Çetinkaya A ., et al. (2005) Levels of Malondialdehyde and superoxide dismutase in subclinical hyperthyroidism. *Mediators of Inflammation* **1**, 57,59.
80. Costantini F., et al. (1998) Effect of Thyroid Function on LDL Oxidation. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vaskuler Biology* **18**, 732-737.



**KABUL VE ONAY**

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Biyokimya Anabilim Dalı  
Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
**Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25/07/2006

Doç. Dr. Tülay KÖKEN  
AKYÜZ  
ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Fahrettin  
ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Ahmet KAHRAMAN  
ÜYE

Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi S.Funda KARABAĞ'ın "Hipertiroidizm ve Hipotiroidizm Olgularında Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi / / 2006 günü saat 'da lisansüstü eğitim ve öğretim sınav yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir:

Doç. Dr. F. Sef Enstitü Müdür V.

## ÖNSÖZ

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında çok kıymetli destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Ahmet KAHRAMAN'a, eğitim süresince, yetişmemde değerli katkıları olan, yardım ve desteklerini esirgemeyen kıymetli hocalarım Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Tülay KÖKEN ve Sayın Doç. Dr. Mustafa SERTESER'e teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Numunelerin toplanmasında ve hasta takiplerinde yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Serap DEMİR'e ve Dr. Meral MARALCAN'na, tezin deney aşaması ile biyokimyasal analizlerin çalışılması esnasında yanımda olan değerli arkadaşım Bio. Keriman ÖZUĞUR'a, istatistiksel analizlerin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Reha DEMİREL'e ve özellikle Rektörlük Ahmet Necdet Sezer Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.



**İÇİNDEKİLER**

|   |      |
|---|------|
| KABUL VE ONAY                                       | II   |
| ÖNSÖZ   | III  |
| İÇİNDEKİLER   | IV   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR                             | VIII |
| ŞEKİLLER DİZİNİ                                     | XII  |
| TABLolar DİZİNİ                                     | XIII |
| ÖZET  | XIV  |
| SUMMARY   | XVI  |
| 1. GİRİŞ  | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER                                   | 3    |
| 2.1. TİROİD FİZYOLOJİSİ                             | 3    |
| 2.1.1. Hipotalamus                                  | 3    |
| 2.1.2. Hipofiz                                      | 5    |
| 2.1.2.1. Anterior Hipofiz                           | 5    |
| 2.1.2.2. Posterior Hipofiz                          | 5    |
| 2.1.3. Hipotalamus ve Hipofiz'in Kan Dolaşımı       | 5    |
| 2.1.4. Tirotropin Salıcı Hormon (TRH)               | 7    |
| 2.1.5. Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH)                  | 8    |
| 2.1.5.1. Tiroid Hormonlarının TSH'a etkisi          | 9    |
| 2.1.5.1.1. Direk Mekanizma                          | 9    |
| 2.1.5.1.2. İndirek Mekanizma                        | 9    |
| 2.1.5.2. TSH'nın Tiroid Üzerindeki Etki Mekanizması | 10   |
| 2.1.6. Tiroid Hormonlarının Yapımı                  | 10   |
| 2.1.6.1. İyot Metabolizması                         | 10   |
| 2.1.6.2. İyodun Otheregölasyonu                     | 12   |
| 2.1.6.2.1. İyot Eksikliği                           | 12   |
| 2.1.6.2.2. İyot Fazlalığı                           | 12   |
| 2.1.7. Tiroid Hormonlarının Yapısı                  | 13   |
| 2.1.7.1. Tiroksin                                   | 13   |
| 2.1.7.2. Triiyodotironin                            | 13   |

|  |    |
|--|----|
| 2.1.7.3. Revers Triiyodotironin                  | 14 |
| 2.1.8. Tiroid Hormonlarının Salınması            | 15 |
| 2.1.9. Tiroid Hormonlarının Metabolik Etkileri   | 18 |
| 2.1.9.1. Bazal Metabolik Hız (BMR)               | 18 |
| 2.1.9.2. Karbonhidrat Metabolizması              | 18 |
| 2.1.9.3. Yağ Metabolizması                       | 19 |
| 2.1.9.4. Protein Metabolizması                   | 20 |
| 2.1.9.5. Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması        | 20 |
| 2.1.9.6. Hormon Metabolizması                    | 21 |
| 2.1.9.6.1. İnsülin                               | 21 |
| 2.1.9.6.2. Büyüme Hormonu (GH)                   | 21 |
| 2.1.9.6.3. Adrenal Korteks Hormonu               | 21 |
| 2.1.10. Tiroid Hormonları ve İmmun Sistem        | 23 |
| 2.1.11. Tiroid Hastalıkları                      | 23 |
| 2.1.11.1. Guatr                                  | 23 |
| 2.1.11.1.1. Basit Guatr                          | 23 |
| 2.1.11.1.2. Sporadik Guatr                       | 23 |
| 2.1.11.1.3. Basit Difüz Guatr                    | 23 |
| 2.1.11.1.4. Multinodüler Guatr                   | 24 |
| 2.1.11.1.4.1. Endemik Guatr                      | 24 |
| 2.1.11.1.4.2. Non Endemik Guatr                  | 24 |
| 2.1.11.2. Hipotiroidizm                          | 25 |
| 2.1.11.2.1. Hipotiroidizm Nedenleri              | 26 |
| 2.1.11.2.1.1. Primer Atrofik Hipotiroidizm       | 26 |
| 2.1.11.2.1.2. Primer İdiyopatik Hipotiroidizm    | 26 |
| 2.1.11.2.1.3. Postablatif Hipotiroidizm          | 26 |
| 2.1.11.2.1.4. Sporadik Atireoik Hipotiroidizm    | 27 |
| 2.1.11.2.1.5. Guatrlı Hipotiroidizm              | 27 |
| 2.1.11.2.1.6. Santral Hipotiroidizm              | 27 |
| 2.1.11.2.1.7. Subklinik Hipotiroidizm            | 28 |
| 2.1.11.2.2. Hipotiroidizme Bağlı Klinik Bulgular | 28 |
| 2.1.11.2.2.1. Cilt                               | 28 |

|  |    |
|--|----|
| 2.1.11.2.2.2. Bağ Dokusu                                     | 28 |
| 2.1.11.2.2.3. Kardiovasküler Sistem                          | 29 |
| 2.1.11.2.2.4. Solunum Sistemi                                | 29 |
| 2.1.11.2.2.5. Gastrointestinal Sistem                        | 29 |
| 2.1.11.2.2.6. Merkezi Sinir Sistemi                          | 29 |
| 2.1.11.2.2.7. Böbrekler-Sıvı Elektrolit Dengesi              | 30 |
| 2.1.11.2.2.8. Hemopoetik Sistem                              | 30 |
| 2.1.11.2.2.9. Hipofiz Bezi ve Adrenal Korteks                | 30 |
| 2.1.11.2.2.10. Üreme Sistemi                                 | 31 |
| 2.1.11.2.2.11. Enerji, Protein, Karbonhidratlar              | 31 |
| 2.1.11.2.3. Hipotiroidizmde Laboratuvar Bulguları            | 31 |
| 2.1.11.3. Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm                     | 32 |
| 2.1.11.3.1. Graves Hastalığı                                 | 32 |
| 2.1.11.3.2. Subklinik Hipertiroidizm                         | 33 |
| 2.1.11.3.3. Tirotoksikozda Tanı ve Laboratuvar               | 33 |
| 2.2. SERBEST RADİKALLER                                      | 34 |
| 2.2.1. Biyolojik Sistemlerde Oluşan Reaktif Oksijen Ürünleri | 34 |
| 2.2.1.1. Süperoksit Radikali                                 | 35 |
| 2.2.1.2. Hidroksil Radikali                                  | 37 |
| 2.2.1.3. Singlet Oksijen Radikali                            | 37 |
| 2.2.1.4. Hidrojen Peroksit                                   | 37 |
| 2.2.1.5. Nitrik Oksit  | 37 |
| 2.2.1.6. Peroksinitrit                                       | 38 |
| 2.2.2. Serbest Radikallerin Etkileri                         | 38 |
| 2.2.2.1. Membran Lipidleri Üzerine Olan Etkileri             | 38 |
| 2.2.2.2. Proteinler Üzerine Olan Etkileri                    | 39 |
| 2.2.2.3. Karbonhidratlar Üzerine Olan Etkileri               | 39 |
| 2.2.2.4. Nükleer Asitler Üzerine Olan Etkileri               | 39 |
| 2.3. ANTİOKSİDANLAR  | 40 |
| 2.3.1. İntraselüler Antioksidan Komponentler                 | 40 |
| 2.3.1.1. Süperoksit Dismutaz                                 | 40 |
| 2.3.1.2. Katalaz   | 41 |

|   |    |
|---|----|
| 2.3.1.3. Glutasyon Peroksidaz                 | 41 |
| 2.3.1.4. Glutasyon Redüktaz                   | 41 |
| 2.3.1.5. Redükte Glutasyon                    | 42 |
| 2.3.2. Membran Antioksidanları                | 43 |
| 2.3.3. Ekstraselüler Antioksidanlar           | 43 |
| 2.4. TİROİD FONKSİYONLARI VE OKSİDATİF STRES  | 45 |
| 3. MATERYAL VE METOD                          | 47 |
| 3.1. Biyokimyasal Analiz                      | 47 |
| 3.1.1. Serum TBARS Düzeylerinin Ölçümü        | 47 |
| 3.1.2. Serum Protein Karbonil Grupları Tayini | 48 |
| 3.1.3. Serum Sülfhidril (-SH) Grupları Tayini | 49 |
| 3.2. İstatiksel Analiz                        | 50 |
| 4. BULGULAR                                   | 51 |
| 4.1. Serum TBARS Düzeyleri                    | 51 |
| 4.2. Serum Protein Karbonil Düzeyi            | 52 |
| 4.3. Serum Sülfhidril (-SH) Düzeyi            | 53 |
| 4.4. Serum FT <sub>3</sub> Düzeyi             | 54 |
| 4.5. Serum FT <sub>4</sub> Düzeyi             | 55 |
| 4.6. Serum TSH Düzeyi                         | 56 |
| 5. TARTIŞMA                                   | 57 |
| 6. SONUÇ                                      | 61 |
| REFERANSLAR                                   |    |

**SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

|          |                                |
|----------|--------------------------------|
| $\alpha$ | : Alfa                         |
| ACE      | : Angiotensin Converting Enzim |
| ACTH     | : Adrenokortikotropik Hormon   |
| ADP      | : Adenozin 5'-difosfat         |
| AMP      | : Adenozin 5'-monofosfat       |
| ATP      | : Adenozin 5'-trifosfat        |
| $\beta$  | : Beta                         |
| BMR      | : Bazal Metabolik Hız          |
| CAT      | :Katalaz                       |
| cAMP     | : Cyclic AMP                   |
| CG       | : Korionik gonadotropin        |
| CRH      | : Kortikotrofin-salıcı Hormon  |
| DIT      | :Diyodotirozin                 |
| DNA      | : Deoksiribonükleikasit        |
| DNP      | : Dinitrofenil hidrazin        |
| $e^-$    | : Elektron                     |
| ECF      | : Ekstraselüler sıvı           |
| FSH      | : Folikül uyarıcı hormon       |
| $\gamma$ | : Gama                         |
| g        | : Gram                         |
| GH       | : Büyüme hormonu               |
| GHRH     | : Büyüme hormonu salıcı hormon |

|                               |                               |
|-------------------------------|-------------------------------|
| GIS                           | : Gastrointestinal sistem     |
| GnRH                          | : Gonadotropin salıcı hormon  |
| GSH                           | : Redükte glutatyon           |
| GSSG                          | : Okside glutatyon            |
| GSSGR                         | : Glutatyon redüktaz          |
| GSH-Px                        | : Glutatyon peroksidaz        |
| H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | : Hidrojen peroksit           |
| HCl                           | : Hidroklorik asit            |
| ·OH                           | : Hidroksil radikali          |
| 4- HNE                        | : 4-hidroksinonenal           |
| K                             | : Potasyum                    |
| KHPERT                        | : Klinik hipertiroidi         |
| KHPOT                         | : Klinik hipotiroidi          |
| L                             | : Litre                       |
| LDL                           | : Düşük dansiteli lipoprotein |
| LH                            | :Lütenize edici hormon        |
| μ                             | : Mikro                       |
| M                             | : Molar                       |
| MDA                           | : Malondialdehit              |
| MIT                           | : Monoiyodotirozin            |
| MNG                           | : Multinodüler guatr          |
| Na                            | : Sodyum                      |
| NaOH                          | : Sodyum hidroksit            |
| NO                            | : Nitrik oksit                |

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| NO <sub>2</sub>             | : Nitrik dioksit                        |
| <sup>1</sup> O <sub>2</sub> | : Singlet oksijen                       |
| O <sub>2</sub>              | : Moleküler oksijen                     |
| O <sub>2</sub> <sup>-</sup> | : Süperoksit anyon radikali             |
| OH                          | : Hidroksil radikali                    |
| ONOO <sup>-</sup>           | : Peroksinitrit                         |
| PRL                         | : Prolaktin                             |
| PTU                         | : Propylthiouracil                      |
| PUFA                        | : Çoklu doymamış yağ asiti              |
| RNA                         | : Ribonükleik asit                      |
| ROS                         | : Reaktif oksijen ürünleri              |
| ROO <sup>-</sup>            | : Peroksil radikali                     |
| SH                          | : Sülfhidril                            |
| SS                          | : Somatostatin                          |
| SOD                         | : Süperoksit dismutaz                   |
| T <sub>3</sub>              | : Triiyodotironin                       |
| T <sub>4</sub>              | : Tiroksin                              |
| TBARS                       | : Tiyo barbitürik asit reaktif ürünleri |
| TBPB                        | : Tiroksin bağlayan prealbumin          |
| TCH                         | : Kalsitonin hormonu                    |
| Tg                          | : Tiroglobulin                          |
| TGB                         | : Tiroksin bağlayan globulin            |
| TPO                         | : Tiroit peroksidaz                     |
| TRH                         | : Tirotropin salıcı hormon              |

TSH : Tiroit stimulan hormon  
TNF- $\alpha$  : Tümör nekroz faktör  
U : Unite  
XO : Ksantin oksidaz



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.1.1. Hipotalamus ve hipofizin şematik görünümü

Şekil 2.1.4.1. TRH'nın yapısı

Şekil 2.1.4.2. TSH'nın TRH'ya normal cevabı

Şekil 2.1.7.3.1. a. Tetraiyodotironin yapısı; b. Triiyodotironin yapısı

Şekil 2.1.8.1. Tiroit hormon sentezindeki aşamalar

Şekil 2.4.1. Hipertiroidizmin neden olduğu miyopati

Şekil 4.1.1. Serum TBARS düzeyleri

Şekil 4.2.1. Serum protein karbonil düzeyleri

Şekil 4.3.1. Serum –SH düzeyleri

Şekil 4.4.1. Serum FT<sub>3</sub> düzeyleri

Şekil 4.5.1. Serum FT<sub>4</sub> düzeyleri

Şekil 4.6.1. Serum TSH düzeyleri

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1.8.1. Tiroit hormonlarının sentez ve salınım aşamasındaki inhibitörler

Tablo 2.1.11.2.2.3.1. Hipotiroidizmde kardiyovasküler hemodinamik değişiklikler

Tablo 2.2.1. Sık karşılaşılan radikaller, simgeleri ve kimlikleri

Tablo 2.3.2.1. Membran antioksidanları ve etkileri

Tablo 2.3.3.1. Ekstraselüler antioksidanlar ve özellikleri

Tablo 4.1.1. Serum TBARS düzeyleri

Tablo 4.2.1. Serum protein karbonil düzeyleri

Tablo 4.3.1. Serum –SH düzeyleri

Tablo 4.4.1. Serum FT<sub>3</sub> düzeyleri

Tablo 4.5.1. Serum FT<sub>4</sub> düzeyleri

Tablo 4.6.1. Serum TSH düzeyleri

**ÖZET****Hipertiroidizm ve Hipotiroidizm Olgularında Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

Hipertiroidizm, artan oksijen kullanımının eşlik ettiği ve reaktif oksijen ürünlerinin meydana gelmesi sonucunda antioksidatif faktörlerde değişikliklerin görüldüğü bir hipermetabolik durumdur. Hipotiroidizm ise genel bir metabolik yavaşlama ile karakterizedir.

Tiroit hormonlarının temel etkilerinden biri mitokondriyal solunumda artışa yol açmasıdır. Bu artış sonucunda serbest radikal türlerinin etkisiyle hipermetabolik bir durum meydana gelir. Hipertiroidizm nedeniyle, mitokondrinin hızlanan oksidatif metabolizması, ROS ürünlerini arttırmaktadır. Tiroit hormonları tarafından reaktif oksijen türlerindeki artış oksidatif strese neden olabilir.

Bu çalışmanın amacı hipertiroidizm ve hipotiroidizmin oksidatif strese ve antioksidan kapasitede değişikliğe neden olup olmadığını incelemektir.

Bu amaçla 12 klinik hipertiroidli, 13 subklinik hipertiroidli, 10 klinik hipotiroidli, 15 subklinik hipotiroidli hastada, lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak tiyo barbitürikasit reaktif ürünleri MDA düzeyleri, protein oksidasyonunun göstergesi olarak protein karbonil düzeyleri ve antioksidan kapasitenin göstergesi olarak protein sülfhidril (SH) gruplarının düzeyleri ölçüldü.

Yaptığımız çalışmada MDA seviyeleri hipotiroidli ve subklinik hipertiroidli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ( $p<0,05$ ), protein karbonil düzeyleri subklinik hipotiroidli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek ( $p<0,05$ ) ve sülfhidril (SH) grupları düzeyleri ise subklinik hipotiroidli, klinik hipertiroidli ve subklinik hipertiroidli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ( $p<0,05$ ) bulundu.

Sonuç olarak hipertiroidizm ve hipotiroidizmin serbest radikal artışına ve antioksidan defans sisteminde değişikliklere yol açabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Hipertiroidizm, hipotiroidizm, oksidatif stres.

## SUMMARY

### **Evaluation Parameters of Oxidative Stres in Hyperthyroidism and Hypothyroidism Situations**

Hyperthyroidism is a hypermetabolic state accompanied by increased oxygen utilization, increased production of reactive oxygen species and consequentially measurable changes in antioxidative factors. But hypothyroidism is characterised with a general metabolic slowingdown.

One of the main effects of thyroid hormones is the increase in mitochondrial respiration, which causes a hypermetabolic state with generation of free radicals. In hyperthyroidism due to accelerated oxidative metabolism in the mitochondria, there is augmented production of reactive oxygen species (ROS). In particular, it has been suggested that the increase in reactive oxygen species induced by thyroid hormones can lead to oxidative stress.

The purpose of this study is to find out and investigate if hyperthyroidism and hypothyroidism induce an oxidative stress and antioxidant capacity difference.

In spite of this purpose, we measured Malonyldialdehyde (MDA) stages as an evidence of lipid peroxidation, protein carbonyl stages as a screen of protein oxidation and protein sulfhydryl (SH) groups stages as a screen of antioxidant capacity of 12 clinical hyperthyroid, 13 subclinical hyperthyroid, 10 clinical hypothyroid and 15 subclinical hypothyroid patients.

As a result of these studies MDA levels of hypothyroid and subclinical hyperthyroid groups were meaningfully high ( $p < 0,05$ ) according to the control group, protein carbonyl levels in group of subclinical hypothyroid were meaningfully high ( $p < 0,05$ ) according to the control group and SH group levels in subclinical hypothyroid, clinical hyperthyroid and subclinical hyperthyroid groups were low ( $p < 0,05$ ) according to the control groups.

As a result, it showed us that hyperthyroidism and hypothyroidism may lead an increase of free radical and it also may may cause a difference in the antioxidant defence system.

Key Words: Hyperthyroidism, hypothyroidism, oxidative stres