

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPOTİROİDİ VE HİPERTİROİDİ TANISI KONMUŞ HASTALARDA TEDAVİ  
ÖNCESİ VE SONRASI İSKEMİK MODİFİYE ALBÜMİN VE MALONDİALDEHİT  
DÜZEYLERİ**

**THE LEVELS OF ISCHEMIA-MODIFIED ALBUMIN AND  
MALONDIALDEHYDE BEFORE AND AFTER TREATMENT IN PATIENTS WITH  
HYPOTHYROIDISM AND HYPERTHYROIDISM**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Akile KARAÇİN SÜLEYMAN**

**TRABZON – 2014**

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HİPOTİROİDİ VE HİPERTİROİDİ TANISI KONMUŞ HASTALARDA TEDAVİ  
ÖNCESİ VE SONRASI İSKEMİK MODİFİYE ALBÜMİN VE MALONDİALDEHİT  
DÜZEYLERİ**

**THE LEVELS OF ISCHEMIA-MODIFIED ALBUMIN AND  
MALONDIALDEHYDE BEFORE AND AFTER TREATMENT IN PATIENTS WITH  
HYPOTHYROIDISM AND HYPERTHYROIDISM**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Akile KARAÇİN SÜLEYMAN**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cihangir EREM**

**TRABZON – 2014**

## KISALTMALAR

<b>Anti TG</b> .....	Antitiroglobulin
<b>Anti TPO</b> .....	Antitiroid peroksidaz
<b>ATI</b> .....	Antitiroid ilaç
<b>BT</b> .....	Bilgisayarlı tomografi
<b>CPK</b> .....	Kreatinin fosfokinaz
<b>EKG</b> .....	Elektrokardiyografi
<b>GAG</b> .....	Glukozaminoglikan
<b>HDL-K</b> .....	Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
<b>İMA</b> .....	İskemik modifiye albumin
<b>KVH</b> .....	Kardiyovasküler hastalık
<b>LDL-K</b> .....	Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
<b>MDA</b> .....	Malondialdehit
<b>MMİ</b> .....	Metimazol
<b>MRG</b> .....	Manyetik rezonans görüntüleme
<b>PTU</b> .....	Propiltiourasil
<b>RAI</b> .....	Radyoaktif iyot
<b>RAIU</b> .....	Radyoaktif iyot uptake
<b>ST<sub>3</sub></b> .....	Serbest triiyodotironin
<b>ST<sub>4</sub></b> .....	Serbest tetraiyodotironin
<b>T<sub>3</sub></b> .....	Triiyodotironin
<b>T<sub>4</sub></b> .....	Tetraiyodotironin
<b>TBG</b> .....	Tiroksin bağlayıcı globülin
<b>TK</b> .....	Total kolesterol
<b>TG</b> .....	Trigliserid
<b>TRH</b> .....	Tirotropin serbestleştirici hormon
<b>TSH</b> .....	Tiroid stimulan hormon
<b>TSİ</b> .....	Tiroid uyarıcı immünglobülin
<b>TSH-R Ab</b> .....	Tiroid stimulan hormon reseptör antikoru
<b>USG</b> .....	Ultrasonografi

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No

1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tiroid Hormon Testleri.....	3
2.1.1. Serum TSH Ölçümü.....	3
2.1.2. Serum T <sub>4</sub> ve T <sub>3</sub> Ölçümleri.....	3
2.2. Hipotiroidi.....	4
2.2.1. Etiyoloji, Prevalans ve İnsidans.....	4
2.2.2. Patogenez.....	5
2.2.3. Klinik Belirti ve Bulgular.....	6
2.2.4. Tanı.....	8
2.2.5. Tedavi.....	9
2.3. Tirotoksikoz.....	9
2.3.1. Toksik Diffüz Guatr (Basedow-Graves Hastalığı).....	11
2.3.1.1. Patogenez.....	11
2.3.1.2. Klinik Belirti ve Bulgular.....	12
2.3.1.3. Laboratuvar.....	15
2.3.1.4. Ayırıcı Tanı.....	16
2.3.1.5. Tedavi.....	16
2.3.2. Toksik Adenom.....	18
2.3.3. Toksik Multinodüler Guatr.....	19
2.4. Subklinik Tiroid Hastalığı.....	19
2.4.1. Subklinik Hipotiroidi.....	19
2.4.2. Subklinik Hipertiroidi.....	20
2.5. İskemik Modifiye Albümin.....	21
2.5.1. Tiroid Hastalıklarında Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve İskemik Modifiye Albümin.....	22
2.6. Malondialdehit.....	24
2.6.1. Tiroid Hastalıklarında Malondialdehit.....	26

3. MATERYAL ve METOD .....	28
4. BULGULAR .....	33
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	60
7. TÜRKÇE ÖZET .....	63
8. İNGİLİZCE ÖZET .....	65
9. KAYNAKLAR.....	67

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hücrelerde oksidatif stres, oksijen radikalleri ve antioksidan savunma ürünlerinin etkisi altındadır. Tiroid hormonları bu ürünlerin dengeli oluşmasını sağlayarak, hücreleri oksidatif strese karşı korur (1-3). Tiroid hormonları, hücre büyümesi ve farklılaşmasında gerekli özgün proteinlerin yapımını hızlandırır (4).

Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem (KVS) üzerindeki etkileri öncelikle sempatik hiperaktiviteye bağlı olup bu hormonlar fizyolojik koşullarda, kalpte ileti hızı artmasına, miyokardın kasılma gücü ve izometrik gerilimi artırma yolu ile kalbin atım hacminin artmasına neden olurlar. Periferik damarlarda ise dilatasyon meydana gelir. Böylece sistolik kan basıncı artarken, diastolik kan basıncı düşer (5). Solunum sisteminde soluk alma frekansının arttığı ve solunumun derinleştiği gözlenir. İskelet sisteminde, kasların gelişimi, metabolizması ve işlerliği tiroid hormonlarının hem anabolik hem de katabolik etkisiyle düzenlenmektedir. Tiroid hormonları kas dokusu içinde, kapiller zenginliği artırarak oksijenlenmeyi kolaylaştırırlar (5,6).

Hipotiroidi ve hipertiroidide kardiyovasküler risk ve mortalite sağlıklı popülasyona göre daha yüksektir (7,8). Hipertiroidide kardiyovasküler risk artışının nedenleri arasında; atrial fibrilasyon, sistolik hipertansiyon, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, bozulmuş glukoz toleransı veya sekonder diyabet, hiperkoagülabilitate ve hipofibrinolitik bağlı tromboemboli sayılabilir (9-11). Hipotiroidide risk artışının nedenleri arasında; hiperlipidemi, hiperhomosisteinemi, ateroskleroz, tromboemboli, diastolik hipertansiyon, insülin direnci ve metabolik sendrom, endotel disfonksiyonu ve koagülasyon/fibrinolitik sistemdeki bozukluklar sayılabilir (12-14). Bununla birlikte kesin mekanizmalar bilinmiyor. Yeni tanı konan veya hastalığın aktif dönemindeki tiroid hastalarında klinik (açık) kardiyovasküler hastalık olmadan miyokard iskemisi olup olmadığı da açık değildir.

İskemi modifiye albumin (İMA) son yıllarda keşfedilen bir biyokimyasal gösterge olup yapılan çalışmalarda İMA'nın hem akut koroner sendrom (15-18), akut mezenter iskemisi (19), akut pulmoner emboli (20,21), akut serebrovasküler olay (22,23) gibi akut hastalıklar ve hem de sistemik skleroz (24,25), son dönem kronik böbrek hastalığı (26,27), preeklamsi (28-30), kronik karaciğer hastalığı (31,32), polisitemi vera (33), prostat hastalıkları (34), maligniteler (nöroblastom ve yumuşak doku sarkomları)

(35,36), tip 2 diyabetes mellitus (37,38), diyabetik mikro ve makroanjipati (39), diyabetik endotel hasarı ve kronik iskemi (40), polikistik over sendromu ve insülin direnci (41,42), periferik arteriyel hastalık (43,44), obezite (45,46), hiperkolesterolemi (47) ve metabolik sendrom (48) gibi kronik metabolik hastalıklarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Yukarıdaki çalışmaların sonuçlarına göre İMA; akut ve kronik iskemi, akut ve kronik inflamasyon-enfeksiyon, endotel disfonksiyonu ve oksidatif stres durumları ile yakından ilişkili olarak bulunmuştur. Günümüzde İMA, akut ve kronik doku iskemisi (akut koroner sendrom, mezanter vasküler oklüzyon, sistemik skleroz gibi) ve endotel hasar ve oksidatif stres biyomarkörü olarak da kabul edilmektedir (49-51).

Literatürde tiroid hastalıklarında İMA düzeylerinin değerlendirildiği iki çalışma mevcuttur (52,53). Yakın zamanda yapılan bu çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Ma ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hipotiroidi ve hipertiroidili hastalarda serum İMA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu, hipertiroidi grubunda serum İMA düzeylerinin ST<sub>3</sub> ve ST<sub>4</sub> ile pozitif ilişkili olduğu, hipotiroidi grubunda ise ters ilişkili olduğu saptanmıştır (52). Ersoy ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise hipotiroidi ve subklinik hipotiroidili hastalarda serum İMA düzeylerinin değişmediği gözlenmiştir (53). Subklinik hipertiroidide ise İMA düzeyi henüz araştırılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı; açık kardiyovasküler hastalığı olmayan yeni tanı konmuş tedavisiz veya aktif dönemde tiroid disfonksiyonu olan hastalarda serum İMA, MDA düzeylerini değerlendirmek ve bu parametrelerin klinik ve laboratuvar bulgular ile ilişkisini araştırmaktır. Böylece tiroid disfonksiyonunda oksidatif stres durumu değerlendirilecek yeni bir iskemi göstergesi olan İMA'nın oksidatif stres parametresi olarak kullanılıp kullanılmayacağı da araştırılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Tiroid bezi birbiriyle ilişkili iki hormon olan tetraiyodotironin (T<sub>4</sub>) ve triiyodotironini (T<sub>3</sub>) üretir ve kana salgılar. Bu hormonlar gelişim süreci içerisinde hücre farklılaşmasında kritik rol oynarlar. Termojenik ve metabolik homeostazisin idamesine, normal büyüme ve gelişmeye yardımcı olurlar. Tiroid hastalıkları, primer olarak gerek tiroid hormonlarının tiroid bezinde aşırı üretim ve sekresyonunun uyarılması (hipertiroidi) ve gerekse tiroid bezinde harabiyete bağlı olarak tiroid hormonu üretim ve sekresyonunun azalması (hipotiroidi) ile ortaya çıkar. Ayrıca, benign tiroid nodülleri ve tiroid kanserinin değişik formları da nispeten sık olarak görülür (4).

### 2.1. Tiroid Hormon Testleri

#### 2.1.1. Serum TSH Ölçümü

Tiroid fonksiyon bozukluğu genellikle tiroid bezinin primer bozukluklarından kaynaklandığı için, serum tiroid stimulan hormon (TSH) ölçümü, tiroid fonksiyon bozukluğu olup olmadığını saptamak için en yaygın başvuru testidir. TSH düzeyleri, serbest T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub>'deki değişikliklere yanıt olarak dinamik olarak değiştiğinden, tiroid testlerinin değerlendirilmesinde ilk aşama olarak TSH'un baskılanmış, normal veya artmış olup olmadığına bakılması gerekmektedir (4). Anormal TSH düzeyinin bulunmasından sonra hipertiroidi (baskılanmış TSH) veya hipotiroidi (yükselmiş TSH) tanısının doğrulanması için dolaşan kanda tiroid hormon düzeyleri ölçülmelidir (4).

#### 2.1.2. Serum T<sub>4</sub> ve T<sub>3</sub> Ölçümleri

T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> hormonları büyük oranda proteine (tiroksin bağlayıcı globülin [TBG], albümin ve prealbümin) bağlıdır ve birçok faktör (hastalık, gebelik, ilaç, genetik faktörler) proteine bağlanmayı etkileyebilir. Bundan dolayı biyolojik olarak aktif olan hormon havuzuna tekabül eden serbest veya bağlı olmayan hormon düzeylerinin ölçülmesi yararlıdır (4). Çoğu zaman, serbest T<sub>4</sub> düzeyi tirotoksikoz tanısını koymak için yeterlidir, fakat hastaların %2-5'inde serum T<sub>4</sub> ve ST<sub>4</sub> düzeyi normalken sadece



T<sub>3</sub> düzeyi artar (T<sub>3</sub> tirotoksikoz). Dolayısıyla TSH'ü süprese ve ST<sub>4</sub> düzeyleri normal olan hastalarda serum serbest T<sub>3</sub> düzeyleri ölçülmelidir. Serbest T<sub>3</sub> düzeyleri hipotiroidili hastaların yaklaşık %25'inde normaldir ve bu durumda yararlılığı azalır (4).

## **2.2. Hipotiroidi**

Hipotiroidi, tiroid hormonlarının azalmış üretimine bağlı oluşan klinik durumdur (54). Genel olarak metabolik olayların yavaşlaması ile karakterizedir (55). Klinik belirti ve bulgular hipotiroidinin ciddiyetine ve süresine bağlıdır (56). Erişkinlerde levotiroksin tedavisi ile hipotiroidi semptom ve bulguları büyük oranda düzelir (55). Hipotiroidi tanısı, spesifik klinik bulguların yokluğu nedeniyle büyük oranda laboratuvar testlerine dayanır (4).

### **2.2.1. Etyoloji, Prevalans ve İnsidans**

Hipotiroidi: primer (en sık neden), santral ve tiroid hormonuna periferik direnç olarak sınıflandırılır (4). Hipotiroidi nedenlerinin insidansı coğrafi ve çevresel faktörlere göre farklılık gösterir (55).

Dünyanın gelişmemiş bölgelerinde iyot eksikliği hipotiroidinin en sık nedenidir (57). İyodun yeterli olduğu bölgelerde otoimmün hastalıklar ve yatrogenik nedenler en sık etyolojik faktörlerdir (4). Hipotiroidi nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir (4).

**Tablo 1.** Hipotiroidi Nedenleri

---

**Primer hipotiroidi**

Kronik otoimmün tiroidit

Yatrojenik

Tiroidektomi sonrası

Radyoiodot tedavisi ve eksternal radyoterapi sonrası

İyot eksikliği veya fazlalığı

İlaçlar - tiyonamidler, lityum, amiyodaron, interferon-alfa, interlökin-2, perklorat, tirozin kinaz inhibitörleri

İnfiltratif hastalıklar- fibröz tiroidit, hemokromatoz, sarkoidoz

Geçici hipotiroidi

Sessiz tiroidit

Subakut granulomatoz tiroidit

Postpartum tiroidit

Subtotal tiroidektomi

Graves hastalığında radyoiodot tedavisi sonrası

Ötiroid hastada süpresif doz tiroid hormon tedavisinin çekilme dönemi

Konjenital tiroid agenezi, disgenezi ya da hormon sentez bozukluğu

**Santral hipotiroidi**

TSH eksikliği (sekonder hipotiroidi)

TRH eksikliği (tersiyer hipotiroidi)

**Generalize tiroid hormon direnci**

---

Hipotiroidi prevalansı %0,1-2 arasında değişmektedir. Yaşlanmayla ve kadın cinsiyetinde sıklığı artış gösterir (56). Hipotiroidi insidansı ise %1-2'dir. İyot eksikliği olan bölgelerde insidans artmaktadır (4).

**2.2.2. Patogenez**

Patolojik olarak en karakteristik bulgusu glukozaminoglikanların (GAG) (çoğunlukla hyaluronik asit) interstisyel dokuda birikmesidir. Bu hidrofilik maddelerin birikme albümine kapiller geçirgenliği artırır ve sonuçta interstisyel ödeme neden olur. Ödem özellikle deride, kalp kası ve çizgili kasda belirgindir. Glukozaminoglikanların birikimi aşırı senteze değil yıkımın azlığına bağlıdır (55).

### 2.2.3. Klinik Belirti ve Bulgular

Hipotiroidinin klinik belirtileri hastalığın başlangıç yaşı ve tiroid hormon eksikliğinin süresi ve şiddetine bağlı olarak, son derece değişkenlik gösterir (57). Anamnezde halsizlik, yorgunluk, kilo alma, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü, cilt kuruluğu, saçlarda dökülme, üşüme hissi, kabızlık, seste boğuklaşma ve kalınlaşma, düzensiz ve yoğun adet kanamaları, infertilite, kas katılığı, kas ağrıları, depresyon ve demans görülebilir. Fizik muayenede kuru, soluk cilt, seyrek ve kaba saçlar, boğuk ve kaba ses, bradikardi, refleks gevşeme zamanında uzama, miksödem (gode bırakmayan), karpal tünel sendromu ve guatr tespit edilebilir. Nadir olarak perikard sıvısına rastlanabilir (56).

**Kardiyovasküler Sistem (KVS) Bulguları:** Hipotiroidide ventrikül kontraksiyonunda bozulma, bradikardi ve artmış periferik vasküler direnç, kalp atım hacminde azalmaya yol açar (55). Hastalar kalp atım hacminin azalmasına bağlı egzersiz kapasitesinde azalma ve nefes darlığından şikayet edebilir. İlave kalp hastalığı olmayan hipotiroidili hastalarda kalp yetmezliği bulguları gelişmez (57). Hipotiroidide kardiyovasküler hastalığa sebep olan diğer faktörler; artmış periferik dirence bağlı diyastolik hipertansiyon, perikardial effüzyon, hiperkolesterolemi ve hiperhomosisteinemi olarak sıralanabilir (57).

**Pulmoner Fonksiyon:** Yetişkinde hipotiroidi; hipoventilasyon, hiperkapni ve hipoksiye bozulmuş solunum cevabı ile karakterizedir (55). Hipoventilasyon, solunum kaslarında güçsüzlük nedeniyle oluşmaktadır. Bu da hipoksi ve hiperkapniye azalmış pulmoner yanıtla sonuçlanır (55). Yorgunluk, eforla gelen nefes darlığı, rinit ve azalmış egzersiz kapasitesi gibi belirti ve bulgular kardiyovasküler hastalık dışında bozulmuş solunum fonksiyonu nedeniyle de oluşabilir. Uyku apnesi ve idiyopatik pulmoner hipertansiyon daha nadir görülen bulgulardır (57).

**Gastrointestinal Sistem (GİS) Fonksiyonu:** Barsak peristaltizminin yavaşlaması kronik kabızlığa yol açar (55). İnce barsakta bakteri üremesi de gastrointestinal semptomlara katkıda bulunabilir (4). Hipotiroidide diğer gastrointestinal sorunlar olarak azalmış tat hissi, pernisiyöz anemi, çölyak hastalığı, hafif kilo artışı ve asit görülebilir (57).

**Renal Fonksiyon:** Glomerüler filtrasyon hızı ve serbest su atılımı azalmıştır (55). Serbest su atılımında azalmaya bağlı olarak hiponatremi gelişebilir. Geri dönüşümlü kreatinin ve kreatinin fosfokinaz (CPK) artışı görülebilir (4).

**Anemi:** Tiroksin eksikliğine bağlı olarak hemoglobin sentezinde bozulma, menorajiye bağlı demir kaybı sonrası gelişen demir eksikliği, folik asitin intestinal emiliminin bozulmasına bağlı folat eksikliği ya da vitamin B12 eksikliğine bağlı olarak makroister anemi gelişebilir (55).

**Nöromusküler Sistem:** Kas krampları, parestezi ve kas zayıflığı gibi semptomlar görülebilir. Karpal tünel ve diğer tuzak nöropatileri sıktır. Bu komplikasyonların çoğu tiroid hormon replasmanı ile düzelir (55).

**Sinir Sistemi:** Kronik yorgunluk, konsantrasyonda azalma, hafıza bozukluğu deliriyum, demans, nöbetler ve komaya kadar değişen klinik bulgulara rastlanabilir. Hipotiroidili hastalarda girişkenlik ve sosyalleşmede azalma ile birlikte duygu durumunda depresyon durumu gelişebilmektedir (4).

**Miksödem Koması:** Şiddetli hipotiroidili hastalar travma, enfeksiyon, soğuğa maruz kalma ya da hipnotiklerin yanlış kullanımı ile komplike olduğunda miksödem koması oluşabilir. Hipotermi, hiperkapni ve hiponatremisi olan komadaki hastalarda miksödemden şüphe edilmelidir (57).

**Metabolik Bozukluklar:** Hiponatremi, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi hiperhomosisteinemi ve kreatinin artışı olarak sıralanabilir (55).

**Gözler:** periorbital ödem genellikle jeneralize göde bırakmayan ödemin klinik yansımasıdır. Graves hastalığı tedavisi sonrası gelişen hipotiroidide oftalmopati kalıcı olabilir (4).

**Üreme Sistemi:** Libido kaybı, erektil disfonksiyon, oligomenore, amenore hipermenore, menoraji, infertilite, hiperprolaktinemi ve galaktore görülebilir (55).

**İlaç Klirensi:** hipotiroidide antiepileptik, antikoagülan, hipnotik ve opioid ilaçlar dahil olmak üzere birçok ilacın klirensi azalmıştır. İlaç dozu azaltılmazsa toksisite oluşabilir. Hipotiroidili hastalarda T<sub>4</sub> replasmanı ile birçok ilacın klirensi artar. İlaç dozunu artırmak gerekir (55).

**Cilt:** Azalmış kan akımı nedeniyle soğuk ve soluk, epidermis hücre atrofisi ve hiperkeratoza bağlı kuru cilt görünümündedir. Terleme azalması, azalmış kalorijeniz ve asiner bez salgı azalmasına bağlı ortaya çıkar. Karotenemi varsa sarımsı cilt

değişikliği, primer hipotiroidi primer adrenal yetmezlikle ilişkili olduğunda hiperpigmentasyon görülebilir. Saçlar kaba, saç dökülmesi yaygın ve tırnaklar kırılğan hale gelir. Şiddetli hipotiroidide gode bırakmayan ödem (miksödem) görülür ve jeneralize olabilir. Bu durum GAG'ların cilt infiltrasyonu ve su tutmasıyla ilişkilidir. Vitiligo ve alopesi areata, Graves hipertirodisinde tedavi sonrası hipotiroidi gelişen hastalarda görülebilir (4).

#### **2.2.4. Tanı**

Hipotirodi tanısı laboratuvar bulguları ile konur. Primer hipotiroidide serum ST<sub>4</sub> düzeyi düşük ve TSH seviyesi yüksektir (56). Serum T<sub>3</sub> düzeyi düşebilir ya da normal aralıkta kalabilir (55). Santral hipotiroidi, düşük serum ST<sub>4</sub> konsantrasyonu ve yüksek olmayan (normal veya düşük) bir serum TSH konsantrasyonu ile karakterizedir (57). Primer hipotiroidide altta yatan nedenin belirlenmesine yönelik testlere genellikle gerek duyulmaz. Hastalık hemen hemen her zaman hastanın hikayesinden anlaşılır. Etyolojik araştırmada tiroid otoantikörlerine ve tiroid görüntüleme yöntemlerine başvurulur (57). Tiroid otoantikör pozitifliği altta yatan Hashimoto tiroiditini düşündürür. Sekonder hipotiroidili hastalarda ST<sub>4</sub> düşük, TSH normal ya da düşüktür. Hipotalamik-hipofizer hastalık ayırımı yapmak için TRH stimülasyon testi yardımcıdır. TRH'ya TSH yanıtının yokluğu hipofizer hastalığı (sekonder hipotiroidi), TSH yanıtında gecikmiş kısmi ya da normal cevap ise hipotalamik hastalığı düşündürür (55).

Hipotiroidide görülen diğer laboratuvar anormallikleri arasında artmış CPK, yüksek kolesterol ve trigliserid düzeyleri, anemi, hipoglisemi, hiponatremi ve artmış prolaktin düzeyleri sayılabilir (4,57).

### **2.2.5. Tedavi**

Hipotiroidi tedavisinde T<sub>4</sub> preparatı (levotiroksin) kullanılır. Başlangıç dozu hipotiroidinin süresine, ciddiyetine, birlikte bulunan diğer hastalıklara, yaş ve hastanın ağırlığına bağlı olarak değişir (56). Levotiroksin replasman dozu 50-200 µg/gün arasında değişir. Yetişkinlerde ortalama replasman dozu 1,7µg/kg/gün, yaşlılarda 1,6 µg/kg/gün'dür (55). Risk taşımayan gençlerde hedef TSH aralığı 0.5-2.5 mIU/L'dir. Kardiyovasküler riski yüksek olan kişilerde, 65 yaş üzerinde, ileri osteoporozu olanlarda, atriyal fibrilasyon varlığında hedef TSH: 1-4 mIU/L'dir (56). 6-8 haftalık periyotlarla ST<sub>4</sub> ve TSH düzeylerine bakılarak doz ayarlaması yapılır (55). TSH hedef aralığa ulaşmış stabiliteleştikten sonra TSH ölçümünün yıllık periyotlarla yapılması önerilmektedir (4).

### **2.3. Tirotoksikoz**

Tirotoksikoz, dokuların aşırı tiroid hormonuna maruziyetinin neden olduğu sistemik bir sendromdur. Yaşam boyu tüm insanların %1'ini etkiler (57). Tirotoksikoz, tiroid bezinin genellikle hiperaktivitesine (hipertiroidi) bağlı olarak gelişir. Nadiren aşırı tiroid hormon alımı veya tiroid hormonunun ektopik salgınımı sonucu da oluşabilir (55). Tirotoksikoz nedenleri Tablo 2'de gösterilmiştir (55).

**Tablo 2.** Hipertiroidi nedenleri

---

**A-Normal ya da yüksek radyoiyot uptake’li (RAIU) hipertiroidi**

**1- Otoimmün tiroid hastalığı**

Basedow-Graves hastalığı (Toksik diffüz guatr)

Hashitoksikoz

**2-Otonom tiroid hastalığı**

Toksik adenom (Soliter otonom toksik nodül)

Toksik multinodüler guatr

**3-TSH ilişkili hipertiroidi**

TSH salgılayan hipofiz adenomu (TSHoma)

Neoplastik olmayan TSH ilişkili hipertiroidi (Tiroid hormonuna periferik direnç sendromu)

**4-Human koryonik gonadotropin ilişkili hipertiroidi**

Hiperemezis gravidarum’a eşlik eden tirotoksikoz

Trofoblastik hastalık (Mol hidatiform ve koryokarsinom)

**B-Azalmış RAIU’li tirotoksikozlar**

**1-Tiroiditler**

Subakut granülomatöz (de Quervain ) tiroidit

Ağrısız tiroidit (sessiz tiroidit, lenfositik tiroidit)

Postpartum tiroidit

Amiyodarona bağlı tiroidit ( iyotun tetiklediği tirotoksikoz)

Radyasyon tiroiditi

Palpasyon tiroiditi

**2-Ekzojen tiroid hormon alımı**

Aşırı tiroid hormon replasman tedavisi

Kasıtlı tiroid hormon süpresif tedavisi

Tirotoksikoz faktisya

**3-Ektopik hipertiroidi**

Struma ovarii

Metastatik folliküler tiroid kanseri

Hamburger tirotoksikoz

---

### **2.3.1. Toksik Diffüz Guatr (Basedow-Graves Hastalığı)**

Graves hastalığı; hipertiroidi, guatr, göz hastalığı (orbitopati) ve bazen pretibiyal veya lokalize miksödem olarak adlandırılan dermopatiyle karakterize klinik bir sendromdur (57). Tirotoksikozun en sık görülen nedenidir (%60-80). Kadınların %2'sinden fazlasında oluşur, fakat erkeklerdeki sıklığı daha azdır (4). Her yaşta görülebilmekle beraber 20-40 yaşları arasında zirve yapar (55).

#### **2.3.1.1. Patogenez**

Graves hastalığında hipertirodinin en olası nedeni TSH reseptörüne bağlanarak reseptörü aktive eden ve tiroid hormon sekresyonu ve tiroid bezinin büyümesini artıran tiroid uyarıcı immünglobülinlerin (TSİ) üretimidir (54). Genetik bir yatkınlık vardır, fakat akut olayı başlatan çevresel faktörün ne olduğu tam olarak bilinmemektedir. Gebelik cinsiyet, postpartum dönem, aşırı iyot alımı (özellikle iyot eksikliği olan bölgelerde), ilaçlar (lityum, amiyodaron, alemtuzumab), sigara kullanımı, stresli yaşam, enfeksiyonlar glukokortikoid tedavisinin kesilmesi gibi bazı faktörlerin Graves hastalığına neden olan immün cevabı başlatabileceği düşünülmektedir (54,55,57).

Oftalmopatinin patogenezinde sitotoksik lenfositler ve orbita fibroblastlarında, kaslarda ve tiroid dokusunda bulunan TSH reseptörlerine karşı oluşan sitotoksik antikorlar rol oynar. Bu duyarlaşmış lenfositlerden salınan sitokinler (IL-1, TNF, INF- $\gamma$ ) orbital fibroblastların inflamasyonuna ve fibroblastlardan GAG (özellikle hyaluronik asit) salınmasına neden olur. Histolojide, ekstraoküler kaslarda şişme, T lenfosit infiltrasyonu, bazı kas liflerinde parçalanma ve çizgilenme kaybı görülür (55,57). Sonuçta propitoz (egzoftalmi), diplopi, konjonktival kızarıklık, konjesyon, konjonktival ve periorbital ödem, optik sinir basısı meydana gelir (55,57).

Tiroid dermopatisinin patogenezinden bu lokalizasyondaki fibroblastların sitokinler tarafında stimülasyonu ve bu dokularda GAG birikimi sorumludur (57). Cilt ödemli, kalın, sert, fibrotik görünümündedir. Bu bozukluk TSH reseptörüne yönelik



stimulan otoantikörlerin (TSHR Ab [stim]) yüksek serum konsantrasyonları ile ilişkilidir (57).

### 2.3.1.2. Klinik Belirti ve Bulgular

Yaygın görülen klinik belirtiler; halsizlik, çarpıntı, sinirlilik, kolay yorulma, aşırı hareketlilik, ince tremor, aşırı terleme, sıcak intoleransı, nefes darlığı, oligomenore, yumuşak dışkılama ve ishaldir (55,56). Tiroid bezi genellikle diffüz büyümüş, lastik kıvamında ve düzgün konturludur (57). Artmış vaskülarite ve hiperdinamik dolaşıma bağlı olarak tiroid bezi üzerinde titreşim alınabilir veya üfürüm duyulabilir (4,57).

**Kas Sistemi:** Kas zayıflığı, proksimal miyopati ve kas kitlesi kaybı görülebilir (58).

**Kardiyovasküler Sistem:** Periferik oksijen ihtiyacının artması ve kalp kasılmasındaki artmaya bağlı kalp debisi artmıştır. Kalp atım hızı artar. Sistolik hipertansiyon sıktır. Periferik vasküler direncin azalmasına bağlı olarak diyastolik kan basıncı düşer. Nabız basıncı artar. Atrial fibrilasyon görülebilir. Gerçek bir kardiyomiopati varlığını düşündüren artmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu mevcuttur. Şiddetli hipertiroidili hastalarda yüksek veya normal outputlu konjestif kalp yetmezliği görülebilir ve zeminde konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda tabloyu daha da kötüleştirebilir (55,57).

**Cilt:** İnce, sıcak ve nemlidir (57). Artan kalorigeneze bağlı aşırı terleme görülür. Palmar eritem, onikoliz (tırnağın yatağından ayrılması), kaşıntı, ürtiker, hiperpigmentasyon ve vitiligo görülebilir. Saçlarda incelme ve alopesi areata gelişebilir. (58). Graves dermatopatisinde özellikle alt ½ tibia üzerindeki ciltte GAG birikimiyle oluşan kalınlaşma görülür (pretibial miksödem). Graves'li hastaların %2-3'ünde görülür. Genellikle oftalmopati ve çok yüksek titrede pozitif TSH-R antikörleriyle ilişkilidir. Dermopati bütün bacağı tutup ayağa kadar uzanabilir. Cilt belirgin olarak kalınlaşmıştır (55,57).

**Genitoüriner Sistem:** Kadınlarda artmış seks hormon bağlayan globulin (SHBG), azalmış serbest östradiol, artmış serum LH düzeyleri ve azalmış mid-siklus LH düzeyleri nedeniyle oligomenore, anovuluar infertilite ve amenore ortaya çıkar (57). Erkeklerde, serum SHBG düzeylerinde artışa bağlı olarak yüksek serum total testosteron konsantrasyonu ve normal-düşük serbest testosteron konsantrasyonları

saptanır. Serum LH konsantrasyonları biraz yüksek olabilir. Testosteronun östradiole ekstragonadal dönüşümü artar, böylece serum östradiol konsantrasyonları yükselir. Bu değişiklikler jinekomasti, azalmış libido ve erektil disfonksiyona neden olabilir. Spermatogenez bozulmuştur. Genellikle sperm sayısı azalmış veya sperm morfolojik olarak anormaldir. Bazen, daha fazla sperm olmasına rağmen anormal veya hareketsizdirler. Her iki cinste de libido kaybı, sık idrara çıkma ve noktüri görülebilir (57).

**Gastrointestinal Sistem:** Kilo kaybı, öncelikle artmış metabolik hıza ikincil artmış bağırsak hareketliliği ve ilişkili artmış defekasyon ve emilim bozukluklarına bağlıdır. Nadiren steatore görülür. Çölyak hastalığı, Graves hastalığı olan hastalarda daha yaygındır. Hastaların çoğunda iştah artması ve aşırı yemek yeme görülür. Hafif hipertiroidili genç hastalarda kilo alımı görülebilir. Anoreksiya yaşlı hipertiroidili hastalarda önemli olabilir. Diğer değişiklikler olarak; nadiren karın ağrısı, kusma, guatr nedeniyle disfaji, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler (özellikle yüksek serum alkalin fosfataz konsantrasyonları ve nadiren kolestaz anormallikleri) görülür (57).

**Kemik:** Tiroid hormonu kortikal kemik rezorbsiyonunu stimüle eder. Sonuçta trabeküler kemik hacminde azalma, kortikal kemik gözenekliliğinde artış görülür. Kortikal kemik yoğunluğundaki azalma trabeküler kemikteki azalmadan daha fazladır (58). Kemik tutulumu (osteopati) subperiostal kemik oluşumu ve şişmeyle karakterizedir. Özellikle metakarpal kemiklerde görülür. Nadir bir bulgudur (55).

**Nöropsikiyatrik:** Tirotoksikozlu hastalarda psikoz, ajitasyon ve depresyon gibi davranış ve kişilik değişiklikleri ile karşılaşabilir. Hafif tirotoksikozda daha sık olarak anksiyete, kararsızlık, huzursuzluk ve sinirlilik bulunmaktadır. Uykusuzluk yaygın bir bulgudur. Öncesinde psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda uykusuzluk daha da kötüleşebilir (4).

**Solunum Sistemi:** Eforla nefes darlığı görülebilir. Oksijen tüketimi ve CO<sub>2</sub> üretimi artar. Bu durum hipoksi ve hiperkapni ile sonuçlanabilir. Solunum kaslarının güçsüzlüğü ve akciğer hacminin azalması nefes darlığının önemli bir nedenidir ve egzersiz kapasitesinin azalmasına neden olur. Büyük bir guatr trakeal tıkanıklığa neden olabilir. Hipertiroidi altta yatan astımı şiddetlendirebilir. Pulmoner arter sistolik basıncı artmıştır (4).

**Hematolojik Sistem:** Hipertiroidide eritrosit kitlesi artar, ancak plazma hacminde daha fazla artış görüldüğü için normokrom normositer anemi gelişir. Serum ferritin konsantrasyonları yüksek olabilir. İmmün trombositopeni (idiyopatik trombositopenik purpura [ITP]) ve pernisiyöz anemi gibi otoimmün hematolojik bozukluklar görülebilir. Faktör VIII, IX, fibrinojen, von Willebrand faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitör artışı olabilir (55).

**Metabolik / Endokrin Sistem:**

Serum lipidleri: Serum total kolesterol (TK) ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) konsantrasyonları düşük olup TK/HDL-K oranı düşük olma eğilimindedir. Bu değerler tedavi sonrası artar (55).

Hiperglisemi: Tiroksin, insülin karşıtı hormon olmamasına rağmen, hipertiroidi glukoz metabolizması üzerinde etkilidir. Pankreas beta hücrelerinde glukozu karşı duyarlılık artması ve insülinin periferik etkilerine direnç sonucu tedavi edilmemiş hastalarda genellikle bozulmuş glukoz toleransı görülebilir.

Adrenal fonksiyon: ACTH stimülasyon testinde ACTH'ya kortizol yanıtının yorumlanması hipertiroidi olan hastalarda kortizol bağlayıcı globülin (CBG) düzeylerinde ve total serum kortizol konsantrasyonlarında azalma nedeniyle yanıltıcı olabilir (55).

**Graves Oftalmopatisi:** Büyümüş (kalın ve geniş) ekstraoküler kaslar hastalık için tipiktir. Oftalmopatinin en erken belirtileri gözlerde kum atılmış hissi, rahatsızlık ve gözyaşı fazlalığıdır. Hastaların 1/3'ünde propitozis vardır. Periorbital ödem, skleral injeksiyon, kemozis ve diplopi görülebilir. Optik sinirin basıya uğraması sonucu papil ödemi, optik nöropati, periferik alanda görme defekti ve tedavi edilmezse kalıcı görme kaybı gelişebilir. Sigara içenlerde ve erkeklerde risk artmıştır (4,55).

Graves hastalığının göz belirtileri Werner tarafından sınıflandırılmıştır. Hatırlatıcı olarak her sınıfın baş harfinden oluşan "NO SPECS" tanımlaması kullanılmıştır (55).

**Sınıf 0:** Semptom ve bulgu yok.

**Sınıf 1:** Semptom yok, sadece bulgu var (üst göz kapaklarının spazmı, sabit dik bakış ve lid lag).

**Sınıf 2:** Yumuşak doku tutulumu; periorbital ödem, konjesyon, konjonktivalarda kızarıklık ve şişme (kemozis).

**Sınıf 3:** Propitozis (Hertel ekzaftalmometresi ile ölçülen).

**Sınıf 4:** Ekstraoküler kas tutulumu; sıklıkla inferior rektus kası tutulur ve aşağıya bakış kısıtlanır. İkinci sıklıkla medial rektus kası tutulur ve laterale bakış bozulur.

**Sınıf 5:** Korneal tutulum (keratit).

**Sınıf 6:** Optik sinir tutulumu ve görme kaybı.

Orbital kasların genişlemesi BT ya da MR ile görüntülenebilir (4,55).

### **2.3.1.3. Laboratuvar**

Baskılanmış TSH ve ST<sub>4</sub> yüksekliği hipertiroidi tanısını koymada gereklidir. ST<sub>4</sub> normal bulunduğunda ST<sub>3</sub> bakılmalıdır. ST<sub>3</sub> yüksek ise Graves'in erken dönemi ya da T<sub>3</sub> salgılayan toksik nodüler guatr düşünülür (55,56). Laboratuvar olarak hipertiroidi tanısının doğrulanması sonrasında, etyolojiye yönelik ayırıcı tanı testlerinin başında RAIU (veya Tc uptake) gelmelidir. Böylece düşük uptake'li tirotoksikoz durumlarını, normal-yüksek uptake'li hipertiroididen ayırmak mümkün olabilir. Serum tiroglobulin düzeyi, ekzojen tiroid hormon kullanımına bağlı tirotoksikozun tanınmasında faydalıdır. Tiroid otoantikorlarından antitiroglobulin (anti-Tg) ve antitiroid peroksidaz (anti-TPO) Ab genellikle Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditinde pozitifdir. Graves hastalığına özgü olan stimulan TSH-R antikoru, Graves hastalığı tanısının kesin olmadığı durumlarda (özellikle sessiz tiroidit-Graves hastalığı ayırıcı tanısında) başlangıçta kullanılabilir (55,56).

<sup>123</sup>I ya da <sup>99m</sup>Tc perteknetat sintigrafisi bezin boyutlarını ve nodüllerin sıcak ya da soğuk oluşunu değerlendirmede ayırıcı tanıda faydalıdır (55,56).

Tiroid USG ve tiroid Doppler USG tiroid bezinin boyutları, kanlanması, nodül varlığında nodüllerin anatomik özelliği ve kanlanma şekli hakkında bilgi verir. Ayırıcı tanıda yol göstericidir (58).

Orbital BT ve MRG, Graves'li hastalarda oftalmopatinin klinik belirtisi olmasa bile kas genişlemesini ve kalınlaşmasını gösterebilir. Oftalmopati varsa kas genişlemesi daha belirgindir (55).

#### 2.3.1.4. Ayırıcı Tanı

Laboratuvar (özellikle TSİ'ler) tirotoksikoz tespit edilen, diffüz guatr, oftalmopati, pozitif tiroid otoantikoları ve bireysel ya da ailesel otoimmün bozukluk öyküsü olan hastada Graves tanısı kolaylıkla konulabilir. Bu özelliklerin eksik olduğu tirotoksikozlu hastalarda en güvenilir ayırıcı tanı aracı RAIU ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$  veya  $^{131}\text{I}$ )'dir. TSH salgılayan hipofiz tümörüne bağlı gelişen sekonder hipertiroidide de diffüz guatr vardır. TSH'nın baskılanmamış olması (normal veya hafif artmış), BT ve MR'da hipofizde adenom bulgusu olması tanıyı kolayca koydurur (4,56).

#### 2.3.1.5. Tedavi

Graves hastalığına bağlı hipertiroidi tedavisinde antitiroid ilaç (ATİ), radyoaktif iyot (RAI-131) ve cerrahi tedavi seçenekleri söz konusudur. Her tedavi seçeneğinin olumlu ve olumsuz yanları vardır. Hiçbiri ideal bir tedavi yöntemi olarak kabul edilemez. Bu yöntemlerin her hastaya göre gözden geçirilmesi ve daha sonra uygulanması en doğru olanıdır (56).

Antitiroid ilaçlar propiltiourasil (PTU), metimazol (MMİ) ve karbimazol olup Graves hastalığı tedavisinde oldukça etkilidirler. Bu ilaçlar etkilerini TPO enzim fonksiyonunun inhibisyonu, iyodun oksidasyon ve organifikasyonunun inhibe edilmesi ve tiroid antikor düzeylerinin azaltılması yoluyla gösterirler (4). MMİ hipertiroidiyi hızlı geri döndürmesi ve yan etkilerinin daha az olması nedeniyle, gebeliğin ilk trimestrını hariç, PTU'ya tercih edilir (58). Gebeliğin ilk üç aylık döneminde ve hayatı tehdit eden tirotoksikoz veya tiroid fırtınası başlangıç tedavisi için PTU tercih edilir (58). ATİ'lar primer tedavi olarak uzun süreli (1.5-2 yıl) kullanılabilir gibi, ablatif tedaviye hazırlık döneminde, geçici olarak da kullanılabilir (56). ATİ tedavisine başlamadan önce tam kan sayımı (özellikle beyaz küre sayımı) ve karaciğer fonksiyon testleri (bilirubin ve transaminazlar) dahil olmak üzere bazal kan testleri yapılmalıdır. Başlangıç mutlak nötrofil sayısı  $<500/\text{mm}^3$  veya yükselmiş karaciğer transaminaz (normal üst sınırın beş katı) olan hastalarda ATİ tedavisi kontrendikedir (57) .

MMİ'ün başlangıç dozu 8-12 saatte bir 10-20 mg, PTU'in başlangıç dozu 6-8 saatte bir 100-200 mg'dır. Tedavi başladıktan 3-4 hafta sonra tiroid fonksiyon testleri

tekrarlanır. Ötiroidiyi sağlayacak en etkin ve en küçük doz bulunmaya çalışılır. Daha sonra 1.5-2 aylık aralıklarla takibe devam edilir. İlaçların başlangıç dozları tirotoksikozun düzelmesine göre yavaş yavaş azaltılarak idame doza geçilebilir (4,56). Günlük idame doz MMİ için 2,5-10 mg, PTU için 50-100 mg'dır. Alternatif olarak ilaçların neden olduğu hipotiroididen kaçınmak için yüksek doz ATİ ile birlikte düşük doz L-tiroksin tedavisi kombine olarak verilebilir (blok-replasman tedavisi). Remisyon oranı tek başına antitiroid ilaçla tedaviye benzerdir (4).

Maksimum remisyon oranı 18-24 ayda sağlanır. Tedavi kesildikten sonraki bir yıl boyunca relaps açısından hasta yakından takip edilmeli, sonrasında en az yılda bir kez kontrolü yapılmalıdır (4). Yeterli süre ATİ kullanımı sonrasında nüks geliştiğinde sırası ile RAI-131 ve cerrahi tedavi önerilir (56).

Adrenerjik semptomların (çarpıntı, sıcak intoleransı, anksiyete) kontrolünde propranolol (20-40 mg/6 veya 12 saatte bir) veya atenolol (25-50 mg/gün) tedaviye yardımcıdır. Atrial fibrilasyonlu hastalarda varfarin başlanabilir (4,57).

Cerrahi tedavi, büyük ve/veya intratorasik guatr, bası belirtileri, nodül varlığı, nodülde kanser kuşkusu, ATİ yan etkisi, ATİ tedavisinin yetersiz kaldığı veya kullanılmadığı gebelik hipertiroidisi, RAI-131 tedavisini reddetme durumlarında endikedir (56). Günümüzde daha çok totale yakın tiroidektomi tercih edilmektedir. Hasta ötiroid olana kadar antitiroid ilaçlarla tedavi edilir. Operasyondan 1-2 hafta önce günde iki kez beş damla potasyum iyodür (KI) solüsyonu başlanarak tiroid bezinin vaskülaritesi azaltılır. Kalıcı hipotiroidi cerrahi tedavinin beklenen ve istenen sonucudur. Hipotiroidi bakiye dokunun boyutu ile ilgilidir. Çoğu hastada cerrahi sonrası L-tiroksin replasman tedavisi gerekir. Geride bırakılan doku yeterli tiroid hormonu üretecek miktarda ise, bir süre ötiroidi sağlansa bile hipertiroidinin nüksetmesi ihtimali vardır (55,56).

Radyoaktif iyot tedavisi Graves hastalığında uzun yıllardır başarı ile kullanılan bir ablatif yöntemdir. Gebelik ve emzirme dönemi, RAI-131 uygulama için mutlak kontrendikasyon teşkil eder. Daha göreceli kontrendikasyonlar arasında ileri oftalmopati, büyük guatr, intratoraksik guatr, mutlak cerrahi gerektiren (malignite kuşkusu, bası belirtisi gibi) durumlar, 20 yaş altındaki hastalar sayılabilir (56). Başlangıç tedavisi olarak ya da antitiroid ilaçlar denendikten sonra relaps gelişmesi halinde kullanılır. Yaşlı, altta yatan kalp hastalığı ya da diğer medikal problemi olan,

şiddetli tirotoksikozu ya da büyük bezi olan hastalarda RAI tedavisi öncesinde hasta antitiroid ilaçlarla ötiroid hale getirilir. <sup>131</sup>I dozu genellikle 5-15 mCi (ortalama 10 mCi) arasında değişmektedir. RAI tedavisinin etkisi 6-8 hafta içinde görülmeye başlar. Bu nedenle tedavinin etkinliğinin belirlenmesi için tiroid testlerinin değerlendirilmesi en erken işlemde 2 ay sonra yapılmalıdır. RAI tedavisinin majör komplikasyonu hipotiroididir. Bu nedenle hastalar ilk yıl içinde yakın takip edilmeli, sonrasında yılda bir kez tiroid fonksiyon testi kontrolü yapılmalıdır (4).

### **2.3.2. Toksik Adenom**

Soliter, otonom olarak fonksiyon gösteren, TSH stimülasyonundan bağımsız olarak aşırı miktarda tiroid hormonu sentez eden ve salgılayan tiroid nodülüne toksik adenom denir (54,55). TSH-R ve Gs-alfa mutasyonu bildirilmiştir. Adenomda T<sub>3</sub> sentez kapasitesi fazladır (59). Tiroid sintigrafisinde sıcak nodül olarak görülür ve nodül dışındaki normal dokuda süpresyon gözlenir (55,59). T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> aşırı sekresyonuna bağlı olarak hipertiroidi meydana gelir. Halsizlik, kilo kaybı, çarpıntı, nefes darlığı ve sıcak intoleransı gibi semptomlar görülür. Fizik muayenede bir tarafta nodül, diğer tarafta küçük tiroid dokusu palpe edilir (55). Ekzoftalmi gözlenmez (59).

Laboratuarda baskılanmış TSH, belirgin yüksek T<sub>3</sub> ve hafif yüksek T<sub>4</sub> düzeyi görülür.

Tedavide PTU 100 mg 6-8 saatte bir ya da MMİ 10 mg 6-8 saatte bir kullanılır. Ötiroidi sağlandıktan sonra küçük nodüllerde (genellikle <3 cm) RAI tedavisi, büyük nodüllerde cerrahi tedavi uygulanır (55).

### **2.3.3. Toksik Multinodüler Guatr**

Otonom olarak fonksiyon gösteren multipl tiroid nodüllerinden oluşur (54). Yaşlı hastalarda daha sık görülür (59). Klinikte taşikardi, kalp yetmezliği ya da aritmi, kilo kaybı, sinirlilik, halsizlik, ince tremor ve terleme görülür. Fizik muayenede multinodüler guatr tespit edilir. Laboratuarda TSH'da süpresyon, belirgin yüksek T<sub>3</sub> ve daha az yüksek T<sub>4</sub> vardır. Tiroid sintigrafisinde multipl fonksiyonel hiperaktif nodüller ya da RAI'un düzensiz yama şeklinde dağılımı izlenir (55,59).

Tedavide antitiroid ilaçlarla hipertiroidinin kontrolünden sonra ötiroid dönemde total veya totale yakın tiroidektomi seçilmiş tedavi seçeneğidir. Ancak yaşlı ve altta yatan komorbid hastalığı olan hastalarda RAI tedavisi seçilmelidir (55).

## **2.4. Subklinik Tiroid Hastalığı**

### **2.4.1. Subklinik Hipotiroidi**

Tiroid hormon eksikliğine ait biokimyasal kanıtların varlığında, hipotiroidinin klinik özelliklerinin çok az olması veya olmaması durumudur (4). Subklinik hipotiroidi TSH düzeyine göre ikiye ayrılır: hafif subklinik hipotiroidi (TSH : 4-10 mIU/L) ve ağır subklinik hipotiroidi (TSH: >10 mIU/L).

Subklinik hipotiroidi nedenleri aşikar hipotiroidi nedenleri ile aynıdır. Aşikar hipotiroidiye gidiş hastalığın nedeni, bazal TSH seviyesi ve hastanın yaşı ile ilgilidir (56).

Tedavi kararı verilmeden önce tiroid fonksiyon bozukluğunun geçici veya kalıcı olup olmadığına karar verilmelidir. Tedavi kararı şu faktörler dışlandıktan sonra verilmelidir: ölçüm yöntemi ile ilgili problemler, heterofil antikor varlığı, tiroid dışı hastalıkların iyileşme dönemi, santral hipotiroidi, tiroid hormon direnci, postpartum ve sessiz tiroidit.

TSH >10 mIU/L ve T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub> normal olan tüm vakalar tedavi edilmelidir. TSH: 4-10 mIU/L ve T<sub>3</sub>-T<sub>4</sub> normal olan hastalarda ise aşağıdaki faktörlerden 1 veya 1'den fazlası varsa tedavi yapılmalıdır (56).

- 1) Genç ve orta yaşlı hastalar,
- 2) Guatr olanlar,
- 3) TSH değeri 2 kez 8 mU/L bulunmuş hastalar,
- 4) Dislipidemi ve diğer KVH risk faktörleri olan hastalar,
- 5) TSH değeri giderek artan hastalar,
- 6) Gebe olan veya gebelik planlayanlar,
- 7) Ovulatuvar disfonksiyonu ve infertilitesi olanlar,
- 8) Tiroid otoantikörleri pozitif olan hastalar (56,58,60).



Tedavi levotiroksin ile yapılmalıdır. 25-75 µg/gün gibi dozlar yeterli olacaktır. Hedeflenen TSH değerine varıncaya kadar 6-8 haftalık dönemler ile takip edilmesi, gerekirse doz titrasyonu yapılması önerilir. Hedeflenen TSH değerine ulaşıldıktan sonra 6-12 aylık dönemlerle kontrol edilmelidir (56).

#### **2.4.2. Subklinik Hipertiroidi**

Tiroid hormonlarının normalin üst sınırı, TSH düzeyinin normalin altında (TSH<0.5 mIU/L) olduğu durumdur (56). Subklinik hipertiroidi TSH düzeylerine göre iki gruba ayrılır: Bu iki durumun ayırt edilmesi hastanın takibi ve tedavi kararı bakımından önemlidir.

1. TSH düşük ama tayin edilebilir düzeyde (0.1 mIU/L < TSH <0.5 mIU/L)
2. TSH tayin edilemez düzeyde (<0.1 mIU/L)

En sık neden tiroidin benign veya malign hastalıklarında kullanılan levotiroksin tedavisidir. Etiyoloji aşikar hipertiroidi nedenleri ile benzerdir.

Subklinik hipertiroidi durumunun kalıcı olup olmadığını anlamak tedavi kararı açısından önemlidir. Bu nedenle tiroid hormonlarının takibi gerekir. Takip için aylık periyotlar ile en az 3 kez TSH değeri ölçümü önerilir. Takip özellikle genç ve orta yaş hastaları tedavi etmek konusunda karar vericidir. Yaşlılarda subklinik hipertiroidinin ilk bulgusu atrial fibrilasyon olabilir. Bu nedenle yaşlı hastalar bekletilmeden tedavi edilmelidir (56). TSH <0.1 mIU/L olan vakalarda aşağıdaki faktörlerden en az birinin varlığında tedavi önerilir:

1. AF veya AF riski olanlar veya altta yatan KVH olanlar
2. 65 yaş ve üstü olanlar veya postmenapozal kadınlar
3. Kanıtlanmış osteoporoz veya osteopenisi olanlar.

0.1 < TSH < 0.5 mIU/L olan vakalar için yaşlı (≥65 yaş) veya postmenopozal dönemde iseler, veya altta yatan KVH veya aritmi varsa, yada osteoporoz varsa tedavi edilmelidir. Genç ve orta yaşlı hastalar 3-6 aylık periyotlar ile takip edilmelidir. Semptomatik vakalarda (taşikardi, çarpıntı, anksiyete) betabloker, osteoporoz /osteopenisi olanlarda bifosfanat tedavisi kullanılabilir (56).

Tedavide ilk tercih MMI'dür. 5-15 mg/gün MMI semptomları kontrol eder. Metimazolün kullanılmadığı durumda ikinci tercih olarak PTU 50-150 mg/gün kullanılabilir (56).

## 2.5. İskemik Modifiye Albumin

Son yıllarda iskemi durumlarında serum albümin yapısında değişikliklerin oluştuğunun belirlenmesi yeni bir serum iskemi belirtecinin bulunmasına olanak sağlamıştır (61). İskemi modifiye albümin (İMA), iskemi veya iskemi-reperfüzyon esnasında uyarılan süreçlerin etkisiyle kan albüminin üç boyutlu yapısında bir modifikasyon meydana gelmesi sonucu oluşan moleküle verilen isimdir. Normal şartlarda albüminin N-terminal ucunda bakır, kobalt ve nikel gibi geçiş metalleri için yüksek affiniteli bir bağlama bölgesi vardır (NAsp-Ala-His-Lys). İskemi veya iskemi-reperfüzyon sürecine bağlı olarak gelişen endotelial ve ekstrasellüler hipoksi, asidoz, serbest radikal üretimi ve hasarı, serbest demir ve bakır iyonlarında artış, membranlardaki enerji bağımlı sodyum ve kalsiyum pompalarının bozulması gibi etkenlerin albüminin aktif üç boyutlu yapısında değişikliğe neden olarak N-terminal bölgesine bu metallerin bağlanmasını azalttığı ortaya konmuştur (62-64).

Kan İMA düzeyi in vitro olarak albümin-kobalt bağlanmasında meydana gelen azalmanın tespit edilmesi ile indirekt olarak tayin edilebilir ve Albümin Kobalt Bağlama (ACB) metodu olarak adlandırılır. İskemi etkisiyle meydana gelen modifikasyona bağlı ve orantılı olarak albümin normale göre daha az kobalt bağlayabileceği için çözeltide daha fazla serbest kobalt iyonu kalır. Çözeltide biriken kobalt iyonlarının bir kromojen olan Dithiothreitol (DTT) ile oluşturdukları renkli kompleks fotometrik olarak ölçülür ve İMA olarak ifade edilir. Basit ve hızlı olması nedeniyle bu metod son yıllarda otoanalizörlere uyarlanarak kullanılmaktadır (65,66). 283 sağlıklı şahısta yapılan İMA tayininde referans aralık 52-116 kU/L olarak verilmiştir (67).

İlk defa 1990'lı yıllarda tanımlanan İMA kardiyak iskeminin tespiti amacıyla Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (US Food and Drug Administration) onayı almış yegane iskemi markörüdür. İMA'nın akut koroner olaylarda EKG ve troponin ile birlikte yüksek tanısal değere sahip olduğu gösterilmiştir (68).

İMA iskemi geliştiğinde birkaç dakika içinde yükselmekte, geçici bir iskemi sonrası 6 saat civarında yüksek kalmakta ve 12-24 saat içinde normal değerlerine dönmektedir (67).

Son yıllarda İMA'nın klinik önemini ortaya koymaya yönelik bir çok çalışma yayınlanmış olup koroner arter hastalığı (akut koroner sendrom), tip 2 diyabetes mellitus, obezite, polikistik over sendromu gibi birçok kronik iskemik hastalıkta serum düzeyinin arttığı gösterilmiştir (49-51).

Yapılan çalışmalarda İMA'nın hem akut koroner sendrom (15-18), akut mezenter iskemi (19), akut pulmoner emboli (20,21), akut serebrovasküler olay (22, 23) gibi akut hastalıklar ve hem de sistemik skleroz (24,25), son dönem kronik böbrek hastalığı (26,27), preeklamsi (28-30), kronik karaciğer hastalığı (31,32), polisitemi vera (33), prostat hastalıkları (34), maligniteler (nöroblastom ve yumuşak doku sarkomları) (35,36), tip 2 diyabetes mellitus (37,38), diyabetik mikro ve makroanjipati (39), diyabetik endotel hasarı ve kronik iskemi (40), polikistik over sendromu ve insülin direnci (41,42), periferik arteriyel hastalık (43,44), obezite (45,46) hiperkolesterolemi (47) ve metabolik sendrom (48) gibi kronik metabolik hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

### **2.5.1. Tiroid Hastalıklarında Kardiyovasküler Risk Faktörleri ve İskemik Modifiye Albumin**

Hücrelerdeki oksidatif stres, oksijen radikallerinin ve antioksidan ürünlerin etkisi altındadır. Tiroid hormonları bu ürünlerin dengeli oluşmasını sağlayarak, hücreleri oksidatif strese karşı korur (1-3). Tiroid hormonları, hücre büyümesi ve farklılaşmasında gerekli, özgün proteinlerin yapımını hızlandırır (4). İnsülin benzeri özellikler gösteren büyüme faktörlerini mRNA düzeyinde etkiler. Tiroid hormonlarına bağlı olarak regüle edilen genlerle büyüme hormonu (GH), TSH, karaciğer büyüme faktörleri gibi yapıların sentezi sağlanır. Bu nedenle vücut gelişimi ve büyümesinde son derece etkilidir. Net etkisi serum trigliserit düzeyini düşürmektir. Flavin mononükleotid sentezi, karotenin A vitaminine dönüşmesi, B12 vitamini aktivitesi, kullanımı ve klirensi tiroid hormonları ile artırılır (4,69).

Tiroid hormonlarının kardiyovasküler sistem üzerine etkileri öncelikle sempatik hiperaktiviteye bağlıdır. Fizyolojik koşullarda, kalpte ileti hızının artmasına, miyokardın kasılma gücünün kuvvetlenmesine, izometrik gerimin artışı ile kalbin atım hacminin artmasına neden olur. Sistolik kan basıncı artar. Periferik damarlarda dilatasyonla diyastolik kan basıncı düşer (5). Solunum sisteminde soluk alma frekansının arttığı, solunumun derinleştiği gözlenir. İskelet sisteminde, kasların gelişimi, metabolizması ve işlerliği tiroid hormonlarının hem anabolik hem de katabolik etkisiyle düzenlenmektedir. Kas dokusu içinde, kapiller zenginliği artırarak oksijenlenmeyi kolaylaştırır (5,6).

Hem hipotiroidi hem de hipertiroide kardiyovasküler risk ve mortalite sağlıklı popülasyona göre daha yüksektir (7,8). Hipertiroide kardiyovasküler risk artışının nedenleri arasında atrial fibrilasyon, sistolik hipertansiyon, kalp yetmezliği, kardiomyopati, bozulmuş glukoz toleransı veya sekonder diyabet, hiperkoagülabilitate ve hipofibrinolyze bağlı tromboemboli sayılabilir (9-11). Hipotiroidide risk artışının nedenleri arasında hiperlipidemi, hiperhomosisteinemi, ateroskleroz tromboemboli, diastolik hipertansiyon, insülin direnci ve metabolik sendrom, endotel disfonksiyonu ve koagülasyon/fibrinolitik sistemdeki bozukluklar sayılabilir (12-14).

Dislipidemi kardiyovasküler risk faktörüdür (70-72). Hipotiroidide TK ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) anlamlı olarak daha yüksek seviyededir (73). TK ve LDL-K düzeyleri aşikar hipertiroidisi olanlarda aşikar hipotiroidisi olan hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (74).

Tiroid hormonları lipid ve lipoprotein metabolizmasında önemli rol oynar. Hipotiroidi, genellikle LDL-K'ün artışı ile karakterize dislipidemiye eşlik eder. Ayrıca, ateroskleroz riskinin artmasında etkili olan LDL-K oksidasyonunda artışa neden olur. Hipotiroidili hastalarda da LDL-K düzeylerinin arttığı rapor edilmiştir (75-77). Tiroid hormonları, plazma lipoproteinlerinin transportunda ve LDL reseptör aktivitesinin stimülasyonunda etkilidir. Yapılan çalışmalarda hipotiroidili hastaların plazmalarında, kolesterol ve LDL biriktiği görülmüştür (78,79). Ayrıca tiroid hormonları, lipoprotein lipaz enzim sistemini ve TG yüklü lipoproteinlerin transportunu etkiler. Trigliserid ve fosfolipidleri hidrolize eden hepatik lipazın şiddetli tiroid yetersizliğinde azaldığı ve L-tiroksin tedavisinden sonra arttığı gösterilmiştir (78). Yapılan diğer bir çalışmada

homosistein, TK ve LDL-K düzeylerinin hipotiroidide arttığı, hipertiroidide ise azaldığı bildirilmiştir (80,81).

Bilebildiğimiz kadarıyla, aşikar hiper veya hipotiroidili olan hastalarda İMA'nın potansiyel değeri hakkında açık bir veri bulunmamaktadır. Tedavi edilmemiş aşikar hipertiroidi veya hipotiroidili hastalarda antioksidan sisteminin reaktif oksijen radikallerinin üretimi ve bozukluklarının arttığı gösterilmiştir (1-3). Oksidatif denge hipertiroidi ve hipotiroidi olan her iki hasta popülasyonunda da bozulmuş, ancak bu bozukluğun hipotiroidili hastalarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir (1). Bu tür dengesizlikler hücrel ve alt-hücrel düzeyde zararlar meydana getirmektedir (1). Hem hipotiroidi ve hem de hipertiroidi LDL oksidasyonunu artırır (77,82). Literatürde tiroid hastalıklarında serum İMA düzeylerinin değerlendirildiği sadece 2 çalışma mevcuttur (52,53). Yapılan bir çalışmada, serum İMA düzeylerinin hipotiroidili hasta grubunda normal sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu, hipotiroidili ve hipertiroidili hasta grupları karşılaştırıldığında ise hipotiroidi grubunda İMA düzeyinin görece daha yüksek olduğu gösterilmiştir (52). Bu çalışmada serum İMA düzeylerinin hipertiroidili hastalarda ST<sub>3</sub> ve ST<sub>4</sub> düzeyleri ile doğru orantılı, hipotiroidili hastalarda ST<sub>3</sub> ve ST<sub>4</sub> düzeyleri ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir. İlâveten tiroid disfonksiyonu olan hastalarda serum İMA düzeyine etki eden en önemli faktörün ST<sub>3</sub> düzeyi olduğu ileri sürülmüştür (52). Ersoy ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada, aşikar ve sublinik hipotiroidili hasta gruplarında, kontrol grubuna göre serum İMA düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (53).

## **2.6. Malondialdehit**

Serbest oksijen radikalleri sahip oldukları eşleşmemiş elektronlarından dolayı oldukça reaktif atom ve moleküllerdir. Pek çok fizyolojik durumda üretilen serbest oksijen radikalleri antioksidatif savunma mekanizmaları ile nötralize edilir. Serbest oksijen radikalleri üretimi ve antioksidatif savunma mekanizması arasındaki denge bozulduğunda, serbest oksijen radikalleri düzeyi artar. Radyasyon, oksijen toksisitesi, postiskemik reperfüzyon hasarı, enfeksiyonlar ve enflamasyonların yanısıra yaşlanma ile ilgili hastalıklardan katarakt, ateroskleroz, karsinogenez, diyabet ve nörolojik hastalıklar serbest oksijen radikalleri üretimini artıran nedenler arasındadır (83-85).

Serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu doku hasarının en önemli mekanizması hücre zarlarında bulunan lipidlerin peroksidasyonudur (83). Sağlıklı dokularda çok düşük düzeylerde olan lipid peroksidasyonunun artışı serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu doku hasarının göstergesi olarak kullanılabilir (86). Lipid peroksidasyonu yıkım ürünlerinden birisi de malondialdehitdir (MDA). İki yada daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşur. MDA düzeyi lipid peroksidasyonun yaygınlığı ile korelasyon gösterir (87). MDA, kimyasal olarak aktif bir moleküldür, çevre hücre ve dokulara kolayca difüze olarak moleküler düzeyde, özellikle proteinler üzerinde zararlı etkiler gösterebilir. Lipid peroksidasyon ürünleri serbest radikal reaksiyonları sonucu ve/veya araşidonik asit metabolizmasında oluşurlar. Lipooksijenaz aktivasyonu ve prostaglandin I<sub>2</sub> (prostasiklin) inhibisyonuyla kan damarlarında, trombositlerde prostasiklin/tromboksan dengesinde bozulmaya yol açarlar (88). Serumdaki MDA düzeyinin ölçümü *in vivo* serbest oksijen radikalleri aracılı doku hasarının bir göstergesi olarak kullanılabilir (86). Aerobik organizmalarda serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hasarı önlemeye yardım eden enzimatik ve nonenzimatik savunma sistemleri vardır. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), E vitamini, glutatyon ve C vitamini başlıca savunma sistemleri arasında yer alır (89). Tablo 3’de reaktif oksijen radikallerinin temel kaynakları gösterilmiştir (90).

**Tablo 3.** Reaktif oksijen radikallerinin başlıca kaynakları

---

**Normal biyolojik işlemler**

Oksijenli solunum

Katabolik ve anabolik işlemler

**Oksidatif stres yapıcı durumlar**

İskemi-hemoraji-travma-radyoaktivite intoksikasyonu

Ksenobiyotik maddelerin etkisi

İnhalasyon

Alışkanlık yapan maddeler

İlaçlar

Oksidan enzimler

Ksantin oksidaz

İndolamin dioksijenaz

Triptofan dioksijenaz

Galaktozoksidaz

Siklooksijenaz

Lipooksijenaz

Monoamino oksidaz

Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu

Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma

Nötrofil, monosit, makrofaj, eozinofil, endotelial hücreler

Uzun süreli metabolik hastalıklar

Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışını, sigara

**Yaşlanma süreci**

---

**2.6.1. Tiroid Hastalıklarında Malondialdehit**

Tiroid hormonları birçok memeli türünde dokulardaki bazal metabolik oranı ve enerji metabolizmasını hızlandırmaktadır (81,91). 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 (81,92). Tiroid hormonu ile indüklenen hipermetabolik durumun sebep olduğu hızlanmış mitokondriyal elektron transport ubiquinon 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 (81,93,94). Artmış oksijen radikallerinin, hipertiroidi ve hipotiroidinin patogenezinde ve daha sonra gözlenen komplikasyonlarından lipid peroksidasyonu aracılığı ile sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (93,94). Hipotiroidi ve hipertiroidili hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, artmış MDA düzeyleri ve myeloperoksidaz aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (1).

Moleküllerin oksidatif hasarı sonucunda ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri (SOR) nörodejeneratif bozukluklar, diyabetes 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 stimulan TSH-R Ab'ları ile TSH reseptörlerinin sürekli stimülasyonu sonucu aşırı tiroid hormon sentezi ile karakterize Graves hastalığıdır. Bu hastalığın patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığı düşünülmektedir (95,96). Bazı araştırmacılar da endemik kretinizm bölgelerinde eritrositlerde GSH-Px aktivitelerinin azaldığını bulmuşlar ve serbest radikallerin endemik kretinizm gelişiminde de rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (97). Yapılan araştırmalar artan tiroid hormon düzeylerinin normale dönmesi ile lipid peroksidasyon düzeylerinin azalma gösterdiğini ve antioksidan vitaminlerin bu etkiyi hızlandırdığını göstermiştir (93,98).

Tiroid hormonlarının lipid peroksidasyonu üzerine olan etkileri birçok laboratuvarında araştırma konusu olmuş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (81,89). Metimazol verilerek hipotiroidi oluşturulan ratların karaciğer, kalp ve iskelet kaslarında lipid peroksidasyonu düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlenirken, buna karşılık T<sub>3</sub> verilerek hipertiroidi oluşturulan ratların kalp ve karaciğerinde lipid peroksidasyonu düzeyinde anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (81). Yapılan bir çalışmada ise hem hipertiroidi hem de hipotiroidide plazma lipid peroksidasyonu düzeylerinin arttığı belirtilirken (99), başka bir çalışmada da her iki hasta grubunda plazma lipid peroksidasyonu düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir (100).



### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (AbD), Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı ve Tıbbi Biokimya AbD tarafından yürütülmüştür. Çalışma protokolü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (31.10.2011 tarih ve 2011/129 sayılı dosya numarası ile).

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran, yeni tanı konmuş ve hiç tedavi almamış 30 klinik hipotiroidili hasta (6 erkek, 24 kadın, yaş ortalaması  $46,3 \pm 14,34$  yıl), 25 subklinik hipotiroidili hasta (8 erkek, 17 kadın, yaş ortalaması  $47,72 \pm 13,6$  yıl), 45 klinik hipertiroidili hasta (12 erkek, 33 kadın, yaş ortalaması  $50,49 \pm 17,98$  yıl), 20 subklinik hipertiroidili hasta (3 erkek, 17 kadın, yaş ortalaması  $56,1 \pm 19,33$  yıl) dahil edildi. Hipertiroidinin etyolojisi 25 hastada Basedow Graves ve 20 hastada toksik nodüler guatr (17'si toksik multinodüler guatr ve 3'ü toksik adenom) idi. Subklinik hipertiroidi etyolojisi 9 hastada toksik multinodüler guatr, 8 hastada Basedow Graves ve 3 hastada toksik adenom idi. Klinik hipotiroidinin etyolojisi 15 hastada Hashimoto tiroiditi ve 15 hastada postoperatif hipotiroidi idi. Subklinik hipotiroidi etyolojisinde 6 hastada Hashimoto tiroiditi, 18 hastada postoperatif hipotiroidi ve 1 hastada postablatif hipotiroidi idi. Kontrol grubu olarak yaş, cins, beden kitle indeksi (BKİ), ağırlık, sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) uyumlu 30 sağlıklı birey seçildi (9 erkek, 21 kadın, yaş ortalaması  $51,60 \pm 17,40$  yıl).

Hipertiroidili hastaların hepsinde serum tiroid hormon seviyeleri yüksek, serum TSH seviyeleri düşüktü ( $<0,01$ ). Subklinik hipertiroidili hastaların hepsinde serum tiroid hormon seviyeleri normal, serum TSH seviyeleri düşüktü ( $<0,01$ ). Graves hastalığının tanısı diffüz guatr varlığı, tiroid otoantikör pozitifliği (anti-TPO, anti-Tg ve anti-TSH-R Ab) ve hastalığa özel göz bulgularının varlığı (Graves oftalmopatisi) ile kondu. Toksik multinodüler guatr tanısı tiroid ultrasonografisinde çok sayıda nodülün tespit edilmesi ve tiroid sintigrafisinde bu nodüllerin sıcak nodül olduğunun gösterilmesiyle kondu. Toksik adenom tanısı ise tiroid sintigrafisinde sıcak olduğu gösterilmiş tek bir nodülün tespit edilmesiyle kondu. Hipotiroidi tanısı serum tiroid hormon seviyelerinin düşük,

TSH konsantrasyonunun yüksek olmasıyla kondu. Subklinik hipotiroidi tanısı serum tiroid hormon seviyelerinin normal, TSH konsantrasyonunun yüksek olmasıyla kondu. Hashimoto tiroiditli hastalarda tiroid otoantikörleri pozitif (anti-TPO ve/veya anti-Tg) ve tiroid ultrasonografisinde tiroid bezi diffüz heterojen ve hipoekoik görünümde idi.

Klinik (açık) kardiyovasküler hastalık ve serebrovasküler hastalığı olanlar, İMA artışına yol açabilen akut-kronik iskemi ile giden diğer hastalıkları (obezite, tip 2 DM, metabolik sendrom, akut koroner sendrom, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, sistemik skleroz, mezenter iskemi-vasküler oklüzyon, sistemik skleroz v.s) olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen her hastadan ilk tanı anında (tedavi öncesi) ve ilaç tedavisi ile ötiroidi sağlandıktan bir ay sonra (tedavi sonrası) olmak üzere toplam iki kez gece 12 saat açlığı takiben sabah saat 08.00-10.00 arasında 10'ar ml kan örneği alındı. Kontrol grubundaki bireylerden ise bir kez kan örneği aynı şekilde alındı. Açlık kan glukozu (AKG), T-K, TG, HDL-K, LDL-K, ST<sub>3</sub>, ST<sub>4</sub>, TSH, Anti-Tg, Anti-TPO ölçümleri aynı gün yapıldı. Diğer parametrelerin çalışılması için alınan kan örnekleri bekletilmeden 3500 devirde 20 dakika santrifüj edildikten sonra plazmaları ayrıldı. Ayrılan plazma örnekleri çalışma anına kadar -80°C'de saklandı.

TSH, ST<sub>3</sub>, ST<sub>4</sub> ölçümleri Roche Diagnostics analiz cihazında orjinal kitleriyle, serumda elektrokemiluminesans yöntemiyle çalışıldı. LDL-K, HDL-K, T-K, TG ölçümleri Beckman Coulter AU 5800 analiz cihazında orijinal kitleriyle, serumda enzimatik renk testi ile çalışıldı. Glukoz ölçümü Beckman Coulter AU 5800 analiz cihazında orijinal kitleriyle, serumda enzimatik UV testi (heksokinaz yöntemi) ile çalışıldı. Anti-TPO, Anti-Tg ölçümleri Siemens Immulite 2000 analiz cihazında orjinal kitleriyle, serumda kemiluminesans yöntemiyle çalışıldı. TSH-R Ab ölçümü Gama Coulter analiz cihazında orijinal kitleriyle, serumda radyoimmunoassay (RIA) yöntemiyle çalışıldı.

### **İskemik Modifiye Albumin (İMA) Düzeyinin Ölçümü**

Serum İMA seviyelerini belirlemek için albumin kobalt bağlama testinden faydalanıldı. Albumine kobaltın azalan bağlanma kapasitesini Bar-Or ve arkadaşları (61) tarafından geliştirilen hızlı ve kolorimetrik tayin metoduyla değerlendirildi. 200 µL hasta serumları cam tüplere eklendi ve üzerlerine %0.1'lik 50 µL CoCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (Sigma) yavaşça karıştırıldıktan sonra yeterli kobalt albumin bağlanması sağlanması

amacıyla 10 dakika beklendi. Renklendirici ajan olarak 50 µL 1.5 mg/mL'lik Dithiothreitol (DTT) (Sigma) eklendi. 2 dakika beklendikten sonra % 0.9' luk NaCl'den 1 mL kobalt ve albumin arasında meydana gelen bağlanmayı durdurmak amacıyla eklenerek reaksiyon durduruldu. Her bir numune için numune körü yapıldı. DTT eklenen aşamada 50 µL 1.5 mg/mL'lik Dithiothreitol (DTT) yerine 50 µL distile su konarak DTT'siz serum kobalt körü hazırlandı. Numune absorbansları spektrofotometrede (Shimadzu, UV1601) 470 nm ölçüldü. DTT'li örneklerdeki renk oluşumu kör tüplerindeki renk oluşumuyla karşılaştırılarak sonuçlar ABSU absorbans ünitesi cinsinden rapor edildi.

### **Malondialdehit (MDA) Düzeyinin Ölçümü**

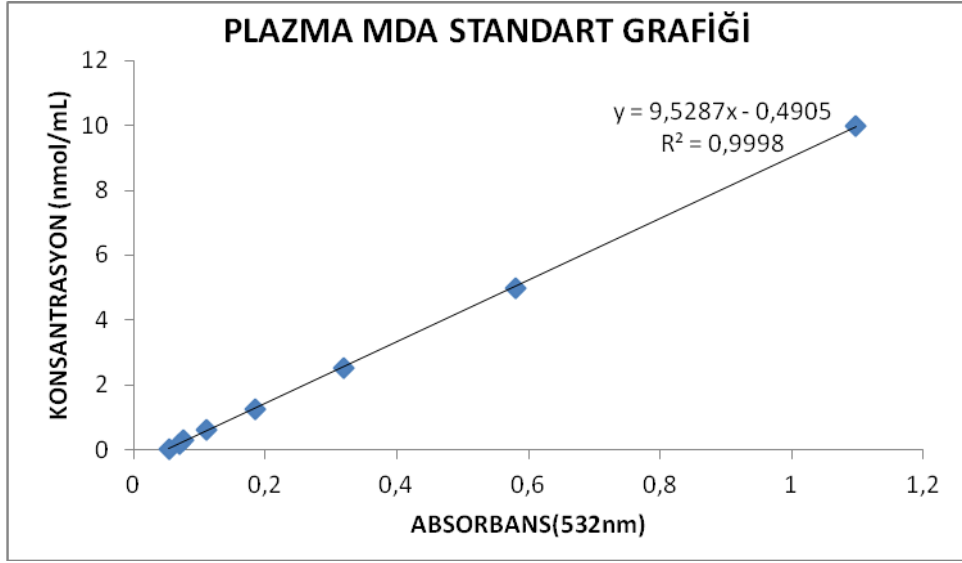
Hasta ve kontrol gruplarından alınan serum örnekleri biyokimyasal analizler yapılana kadar -80 °C'de saklandı.

Plazma örneklerinde MDA miktarı Yagi (1984) tarafından geliştirilen TBARS (Tiobarbituric Acid Reactive Substance) metodu kullanılarak tayin edildi (101). Lipid peroksidasyon ürünü (MDA) ile tiyobarbitürik asit (TBA) arasındaki reaksiyon sonucu oluşan kırmızı renk spektrofotometrik olarak ölçüldü. Tiyobarbitürikasit ile reaksiyona girerek aynı rengi veren suda çözünür maddeleri uzaklaştırmak için serum lipidleri proteinle birlikte fosfotungistik asit/sülfirik asit sistemiyle çöktürüldü (102).

Deneyin yapılışı:

1. Bir deney tüpüne 150 µL plazma, 1.2 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ve 150 mL fosfotungistik asit eklendi, iyice karıştırıldıktan sonra 5 dakika bekletildi.
2. Karışım 1500 g' de 10 dk. santrifüj edildi ve üst faz atıldı.
3. Geriye kalan çökelek üzerine 2 mL saf su eklendi ve yeniden çözününceye kadar vortekslendi.
4. Tüpe 500 µL TBA eklendi ve 1 saat 100 °C' de inkübe edildi.
5. İnkübasyonun ardından tüpler 1000 g' de 10 dk. santrifüjlendi.
6. Üstteki berrak kısım alınarak 532 nm dalga boyunda absorbanslar okundu.

1 mmol 1,1,3,3-tetrametoksiopropan 100 mL 0.01 M HCl içinde 50 °C'de 1 saat inkübe edildi ve bu bileşiğin hidrolizi sonucu oluşan MDA çözeltisinden 10, 5, 3,2,1, 0.5 nmol/mL çalışma standartları hazırlandı. Elde edilen sonuçlarla standart grafiği çizildi. Bu grafikten yararlanarak plazma MDA miktarı nmol/mL olarak belirlendi.



Çalışmada kullanılan biyokimyasal parametrelerin kit isimleri ve normal değer aralığı Tablo 4’de verilmiştir.

**Tablo 4.** Biyokimyasal parametrelerin kit isimleri ve normal değer aralığı

Parametre	Kullanılan kit adı	Normal değer aralığı
Glukoz	Beckman Coulter	74-106 mg/dL
T-K	Beckman Coulter	120-200 mg/dL
LDL-K	Beckman Coulter	< 160 mg/dL
HDL-K	Beckman Coulter	45-65 mg/dL
Trigliserid	Beckman Coulter	50-150 mg/dL
ST <sub>3</sub>	Roche Diagnostics	1.8-4.6 pg/mL
ST <sub>4</sub>	Roche Diagnostics	0.9-1.7 ng/dL
TSH	Roche Diagnostics	0.27-4.2 µIU/mL
Anti-TPO	Siemens Immulite	< 34 IU/mL
Anti-Tg	Siemens Immulite	< 40 IU/mL
TSH-R Ab	Gama Coulter	0-14 U/mL

#### İstatiksel Analiz:

İstatiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Hasta grupları ile kontrol grubu arasında niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Hasta grupları ile kontrol grubu arasında Kolmogorow Simirnov testiyle değerlerin normal dağılım uygunlukları tespit edildikten sonra uygulanacak istatistiki yöntem belirlendi.

Parametrik koşulları taşıyan üçlü gruplardaki karşılaştırmalar One Way Anova testi ile yapıldı. One Way Anova testi ile karşılaştırılan grupların ikili karşılaştırmaları post-hoc Bonferroni testi ile yapıldı. Parametrik koşulları taşımayan gruplardaki karşılaştırmalar ise Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Sayısal veriler ortanca değer olarak sunuldu. Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılan üçlü grupların ikili karşılaştırmaları Bonferroni düzeltmeli Mann Withney-U testi ile yapıldı; bu gruplarda  $P < 0.016$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hasta gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler arasındaki karşılaştırmalarda parametrik koşulları taşıyan gruplarda Paired T-testi ile yapıldı. Parametrik koşulları karşılamayan gruplarda Wilcoxon testi kullanıldı. Sayısal veriler ortanca değer olarak sunuldu. Veriler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma olarak sunuldu.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Parametrik koşulları taşıyan gruplardaki Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon analiz testi kullanıldı. Parametrik koşulları karşılamayan gruplarda korelasyon analizleri için Spearman korelasyon analiz testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 45 klinik hipertiroidi (20 toksik nodüler guatr, 25 Basedow-Graves hastalığı), 20 subklinik hipertiroidi hastası, 30 klinik hipotiroidi ve 25 subklinik hipotiroidi hastası dahil edildi. Kontrol grubu olarak yaş, cins, BKİ, ağırlık, SKB ve DKB benzer 30 sağlıklı birey alındı.

Tiroid disfonksiyonu olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında klinik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 5).

**Tablo 5.** Tiroid disfonksiyonu olan hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda klinik özellikler.

Parametre	Kontrol grubu	Subklinik hipotiroidi	Klinik hipotiroidi	Subklinik hipertiroidi	Klinik hipertiroidi	P değeri
Birey sayısı (n)	30	25	30	20	45	
Yaş (yıl)	51,6±17,04	47,72±13,6	46,3±14,34	56,1±19,33	50,49±17,98	0,311
Cinsiyet	9E (%30) 21K (%70)	8E (%32) 17K(%68)	6E (%20) 24K (%80)	3E (%15) 17K (%85)	12E (%31,6) 33K (%73,3)	0,635
SKB (mmHg)	115,17±9,1	115,8±10,0	110,67±9,4	116,75±9,4	117,56±10,4	0,060
DKB (mmHg)	73,67±7,87	74,8±8,09	72,7±7,94	76,25±6,46	77,44±7,35	0,076
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,53±3,2	27,08±3,27	26,33±3,16	26,65±3,63	25,04±3,54	0,111
Sigara kullanımı	5 (%16,7)	3 (%12)	7 (%23,3)	2 (%10)	9 (%20)	0,693
HS (yıl)	-	2,92	3,17	2,50	2,43	0,173

**SKB:** sistolik kan basıncı, **DKB:** diyastolik kan basıncı, **BKİ:** beden kitle indeksi **HS:** hastalık süresi

Subklinik ve klinik hipotiroidili hastalar ile kontrol grubu arasında T-K, LDL-K, HDL-K, TG ve MDA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 6). İMA ve glukoz düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Tablo 6.** Subklinik ve klinik hipotiroidili hastalar ve kontrol grubunda bazal biyokimyasal parametreler

Parametre	Kontrol grubu (n=30)	Subklinik hipotiroidi (n=25)	Klinik hipotiroidi (n=30)	P değeri
ST <sub>3</sub> (pg/ml)	3,13±0,33	2,71±0,63	1,93±0,89	<0,001
ST <sub>4</sub> (ng/dl)*	0,85	0,81	0,45	<0,001
(Min-Maks)	(0,64-1,05)	(0,61-3,6)	(0,06-1,63)	
TSH (μU/ml)	1,59±1,04	20,05±8,7	65,71±34,58	<0,001
Glukoz (mg/dl)	81,20±9,00	85,88±8,43	85,77±8,84	0,074
T-K (mg/dl)	182±33,62	200,04±30,70	214,53±48,4	0,009
LDL-K (mg/dl)	125,57±26,59	143,48±32,54	153,87±46,06	0,012
HDL-K (mg/dl)	54,04±7,71	47,32±7,83	48,50±9,36	0,007
TG (mg/dl)	90,97±41,24	119,80±30,10	123,23±46,61	0,005
İMA (ABSU)	0,438±0,717	0,408±0,109	0,416±0,070	0,383
MDA (nmol/mL)*	0,375	0,574	0,565	<0,001
(Min-Maks)	(0,306-1,474)	(0,339-1,666)	(0,294-2,067)	

(\* =median değer kullanılmıştır. Minimum [min] ve maksimum [maks] değerler belirtilmiştir.)

Subklinik hipotiroidili ve klinik hipotiroidili hastalar arasında glukoz, T-K, LDL-K, HDL-K, TG, İMA ve MDA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 7).

**Tablo 7.** Subklinik ve klinik hipotiroidili hasta gruplarında bazal biyokimyasal parametreler.

Parametre	Subklinik hipotiroidi (n=25)	Klinik hipotiroidi (n=30)	P değeri
ST <sub>3</sub> (pg/ml)	2,71±0,63	1,93±0,89	<0,001
ST <sub>4</sub> (ng/dl)*	0,81	0,45	<0,001
(Min-Maks)	(0,61-3,6)	(0,06-1,63)	
TSH (μU/ml)	20,05±8,7	65,71±34,58	<0,001
Glukoz (mg/dl)	85,88±8,43	85,77±8,84	1,000
T-K (mg/dl)	200,04±30,70	214,53±48,4	0,513
LDL-K (mg/dl)	143,48±32,54	153,87±46,06	0,878
HDL-K (mg/dl)	47,32±7,83	48,50±9,36	1,000
TG (mg/dl)	119,80±30,10	123,23±46,61	1,000
İMA (ABSU)	0,408±0,109	0,416±0,070	1,000
MDA (nmol/mL)*	0,574	0,565	0,660
(Min-Maks)	(0,339-1,666)	(0,294-2,067)	

(\* =median değer kullanılmıştır. Min ve maks değerler belirtilmiştir.)

Subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre TG ve MDA düzeyleri anlamlı olarak artış gösterirken, HDL-K düzeyleri anlamlı olarak azaldı (Tablo 8). Glukoz, T-K, LDL-K ve İMA düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Tablo 8.** Subklinik hipotiroidili hastalar ve kontrol grubunda bazal biyokimyasal parametreler.

Parametre	Kontrol (n=30)	Subklinik hipotiroidi (n=25)	P değeri
ST <sub>3</sub> (pg/ml)	3,13±0,33	2,71±0,63	0,066
ST <sub>4</sub> (ng/dl)* (Min-Maks)	0,85 (0,64-1,05)	0,81 (0,61-3,6)	0,223
TSH (μU/ml)	1,59±1,04	20,05±8,7	0,005
Glukoz (mg/dl)	81,20±9,00	85,88±8,43	0,158
T-K (mg/dl)	182±33,62	200,04±30,70	0,319
LDL-K (mg/dl)	125,57±26,59	143,48±32,54	0,214
HDL-K (mg/dl)	54,04±7,71	47,32±7,83	0,011
TG (mg/dl)	90,97±41,24	119,80±30,10	0,030
İMA (ABSU)	0,438±0,717	0,408±0,109	0,568
MDA (nmol/mL)* (Min-Maks)	0,375 (0,306-1,474)	0,574 (0,339-1,666)	<0,001

(\* =median değer alınmıştır. Min ve maks değerler belirtilmiştir.)

Klinik hipotiroidili hasta grubunda kontrol grubuna göre T-K, LDL-K, TG ve MDA düzeyleri anlamlı olarak artış gösterirken, HDL-K düzeyleri anlamlı olarak azaldı (Tablo 9). Glukoz ve İMA düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Tablo 9.** Klinik hipotiroidili hastalar ve kontrol grubunda bazal biyokimyasal parametreler.

Parametre	Kontrol (n=30)	Klinik hipotiroidi (n=30)	P değeri
ST <sub>3</sub> (pg/ml)	3,13±0,33	1,93±0,89	<0,001
ST <sub>4</sub> (ng/dl)* (Min-Maks)	0,85 (0,64-1,05)	0,45 (0,06-1,63)	<0,001
TSH (μU/ml)	1,59±1,04	65,71±34,58	<0,001
Glukoz (mg/dl)	81,20±9,00	85,77±8,84	0,142
T-K (mg/dl)	182±33,62	214,53±48,4	0,007
LDL-K (mg/dl)	125,57±26,59	153,87±46,06	0,010
HDL-K (mg/dl)	54,04±7,71	48,50±9,36	0,035
TG (mg/dl)	90,97±41,24	123,23±46,61	0,008
İMA (ABSU)	0,438±0,717	0,416±0,070	0,942
MDA (nmol/mL)* (Min-Maks)	0,375 (0,306-1,474)	0,565 (0,294-2,067)	0,001

(\* =median değer alınmıştır. Min ve maks değerler belirtilmiştir.)

Subklinik ve klinik hipotiroidili hastalar ile kontrol grubu arasında glukoz, LDL-K, HDL-K, TG ve MDA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Tablo 10). T-K ve İMA düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.



**Tablo 10.** Subklinik ve klinik hipertiroidili hastalar ve kontrol grubunda bazal biyokimyasal parametreler.

Parametre	Kontrol (n=30)	Subklinik hipertiroidi (n=20)	Klinik hipertiroidi (n=45)	P değeri
ST <sub>3</sub> (pg/ml)	3,13±0,33	3,31±0,57	9,07±5,75	<0,001
ST <sub>4</sub> (ng/dl)	0,85±0,10	0,97±0,27	2,84±1,55	<0,001
TSH (μU/ml)* (Min-Maks)	1,29 (0,41-4,22)	0,03 (0,01-0,09)	0,01 (0,01-0,09)	<0,001
Glukoz (mg/dl)	81,20±9,00	87,85±8,07	89,07±8,90	0,001
T-K (mg/dl)	182±33,62	177,9±28,8	173,64±26,9	0,416
LDL-K (mg/dl)	125,57±26,59	101,55±22,20	104,73±25,28	0,001
HDL-K (mg/dl)	54,04±7,71	49,95±9,16	47,42±7,73	0,003
TG (mg/dl)	90,97±41,24	119,80±30,10	123,23±46,61	0,046
İMA (ABSU)	0,438±0,071	0,447±0,074	0,422±0,122	0,598
MDA(nmol/mL)* (Min-Maks)	0,375 (0,306-1,474)	0,453 (0,317-1,377)	0,687 (0,348-3,15)	<0,001

(\* =median değeri alınmıştır. Min ve maks değeri belirtilmiştir.)

Klinik hipertiroidili hastalarda subklinik hipertiroidili hastalara göre MDA düzeyleri anlamlı olarak arttı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 11). Glukoz, T-K, LDL-K, HDL-K, TG ve İMA düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

**Tablo 11.** Subklinik ve klinik hipertiroidili hasta gruplarında bazal biyokimyasal parametreler.

Parametre	Subklinik hipertiroidi (n=20)	Klinik hipertiroidi (n=45)	P değeri
ST <sub>3</sub> (pg/ml)	3,31±0,57	9,07±5,75	<0,001
ST <sub>4</sub> (ng/dl)	0,97±0,27	2,84±1,55	<0,001
TSH (μU/ml)* (Min-Maks)	0,03 (0,01-0,09)	0,01 (0,01-0,09)	<0,001
Glukoz (mg/dl)	87,85±8,07	89,07±8,9	1,000
T-K (mg/dl)	177,9±28,8	173,64±26,9	1,000
LDL-K (mg/dl)	101,55±22,20	104,73±25,28	1,000
HDL-K (mg/dl)	49,95±9,16	47,42±7,73	0,736
TG (mg/dl)	119,80±30,10	123,23±46,61	0,739
İMA (ABSU)	0,447±0,074	0,422±0,122	1,000
MDA (nmol/mL)* (Min-Maks)	0,453 (0,317-1,377)	0,687 (0,348-3,15)	0,010

(\* =median değeri alınmıştır Min ve maks değeri belirtilmiştir.)

Subklinik hipertirodili hastalarda kontrol grubuna göre glukoz, TG ve MDA düzeyleri anlamlı olarak artış gösterirken LDL-K düzeyleri anlamlı olarak azaldı (Tablo 12). T-K, HDL-K ve İMA düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

**Tablo 12.** Subklinik hipertirodili hastalar ve kontrol grubunda bazal biyokimyasal parametreler.

Parametre	Kontrol (n=30)	Subklinik hipertiroidi (n=20)	P değeri
ST <sub>3</sub> (pg/ml)	3,13±0,33	3,31±0,57	1,000
ST <sub>4</sub> (ng/dl)	0,85±0,10	0,97±0,27	1,000
TSH (μU/ml)* (Min–Maks)	1,29 (0,41-4,22)	0,03 (0,01-0,09)	<0,001
Glukoz (mg/dl)	81,20±9,00	87,85±8,07	0,031
T-K (mg/dl)	182±33,62	177,9±28,8	1,000
LDL-K (mg/dl)	125,57±26,59	101,55±22,20	0,004
HDL-K (mg/dl)	54,04±7,71	49,95±9,16	0,239
TG (mg/dl)	90,97±41,24	119,80±30,10	0,047
İMA (ABSU)	0,438±0,717	0,447±0,074	1,000
MDA (nmol/mL)* (Min–Maks)	0,375 (0,306-1,474)	0,453 (0,317-1,377)	0,016

(\* =median değer alınmıştır. Minumum ve maksimum değerler belirtilmiştir.)

Klinik hipertirodili hasta grubunda kontrol grubuna göre glukoz ve MDA düzeyleri anlamlı olarak artış gösterirken LDL-K ve HDL-K düzeyleri anlamlı olarak azaldı (Tablo 13). T-K, TG ve İMA düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Tablo 13.** Klinik hipertirodili hastalar ve kontrol grubunda bazal biyokimyasal parametreler.

Parametre	Kontrol (n=30)	Klinik hipertiroidi (n=45)	P değeri
ST <sub>3</sub> (pg/ml)	3,13±0,33	9,07±5,75	<0,001
ST <sub>4</sub> (ng/dl)	0,85±0,10	2,84±1,55	<0,001
TSH (μU/ml)* (Min–Maks)	1,29 (0,44-4,22)	0,01 (0,01-0,09)	<0,001
Glukoz (mg/dl)	81,20±9,00	89,07±8,9	0,001
T-K (mg/dl)	182±33,62	173,64±26,9	0,562
LDL-K (mg/dl)	125,57±26,59	104,73±25,28	0,002
HDL-K (mg/dl)	54,04±7,71	47,42±7,73	0,002
TG (mg/dl)	90,97±41,24	123,23±46,61	0,287
İMA (ABSU)	0,438±0,717	0,422±0,122	1,000
MDA (nmol/mL)* (Min–Maks)	0,375 (0,306-1,474)	0,687 (0,348-3,15)	<0,001

(\* =median değer alınmıştır Min ve maks değerler belirtilmiştir.)

Graves'li ve TNG'lı hasta grupları ile kontrol grubu arasında glukoz, LDL-K, HDL-K ve MDA düzeyleri açısından anlamlı fark bulundu (Tablo 14). T-K, TG ve İMA düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Tablo 14.** Graves hastalığı ve toksik nodüler guatrli (TNG) hastalar ve kontrol grubunda bazal biyokimyasal parametreler.

Parametre	Kontrol (n=30)	Graves Hastalığı (n=25)	TNG (n=20)	P değeri
ST <sub>3</sub> (pg/ml)	3,13±0,33	10,48±6,58	7,30±3,99	<0,001
ST <sub>4</sub> (ng/dl)	0,85±0,10	3,25±1,53	2,31±1,44	<0,001
TSH (μU/ml)* (Min-Maks)	1,29 (0,41-4,22)	0,01 (0,01-0,09)	0,01 (0,01-0,07)	<0,001
Glukoz (mg/dl)	81,20±9,00	89,28±9,56	88,8±8,31	0,002
T-K (mg/dl)	182±33,62	169,00±28,71	179,45±23,94	0,216
LDL-K (mg/dl)	125,57±26,59	100,44±26,47	110,10±23,25	0,002
HDL-K (mg/dl)	54,04±7,71	48,3±8,40	48,30±6,92	0,002
TG (mg/dl)	90,97±41,24	110,00±38,24	100,15±19,94	0,152
İMA (ABSU)	0,438±0,717	0,433±0,130	0,407±0,115	0,587
MDA (nmol/mL)* (Min-Maks)	0,375 (0,306-1,474)	0,617 (0,348-3,15)	0,719 (0,376-1,828)	<0,001

(\* =median değer alınmıştır. Min ve maks değerler belirtilmiştir.)

Graves'li hasta grubu ile TNG'lı hasta grubu arasında glukoz, T-K, LDL-K, HDL-K, TG, İMA ve MDA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 15).

**Tablo 15.** Graves hastalığı ve toksik nodüler guatrli (TNG) hasta gruplarında bazal biyokimyasal parametreler.

Parametre	Graves Hastalığı (n=25)	TNG (n=20)	P değeri
ST <sub>3</sub> (pg/ml)	10,48±6,58	7,30±3,99	0,052
ST <sub>4</sub> (ng/dl)	3,25±1,53	2,31±1,44	0,025
TSH (μU/ml)* (Min-Maks)	0,01 (0,01-0,09)	0,01 (0,01-0,07)	0,482
Glukoz (mg/dl)	89,28±9,56	88,8±8,31	1,000
T-K (mg/dl)	169,00±28,71	179,45±23,94	0,731
LDL-K (mg/dl)	100,44±26,47	110,10±23,25	0,644
HDL-K (mg/dl)	48,3±8,40	48,30±6,92	1,000
TG (mg/dl)	110,00±38,24	100,15±19,94	1,000
İMA (ABSU)	0,433±0,130	0,407±0,115	1,000
MDA (nmol/mL)* (Min-Maks)	0,617 (0,348-3,15)	0,719 (0,376-1,828)	0,784

(\* =median değer alınmıştır. Min ve maks değerler belirtilmiştir.)

Graves’li hastalarda kontrol grubuna göre glukoz ve MDA düzeyleri anlamlı olarak artış gösterirken LDL-K, HDL-K düzeyleri anlamlı olarak azaldı (Tablo 16). T-K, TG ve İMA düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

**Tablo 16.** Graves’li hastalar ve kontrol grubunda bazal biyokimyasal parametreler.

Parametre	Kontrol (n=30)	Graves Hastalığı (n=25)	P değeri
ST <sub>3</sub> (pg/ml)	3,13±0,33	10,48±6,58	<0,001
ST <sub>4</sub> (ng/dl)	0,85±0,10	3,25±1,53	<0,001
TSH (μU/ml)* (Min–Maks)	1,29 (0,41-4,22)	0,01 (0,01-0,09)	<0,001
Glukoz (mg/dl)	81,20±9,00	89,28±9,56	0,004
T-K (mg/dl)	182±33,62	169,00±28,71	0,263
LDL-K (mg/dl)	125,57±26,59	100,44±26,47	0,002
HDL-K (mg/dl)	54,04±7,71	48,3±8,40	0,002
TG (mg/dl)	90,97±41,24	110,00±38,24	0,159
İMA (ABSU)	0,438±0,717	0,433±0,130	1,000
MDA (nmol/mL)* (Min–Maks)	0,375 (0,306-1,474)	0,617 (0,348-3,15)	<0,001

(\* =median değer alınmıştır. Min ve maks değerler belirtilmiştir.)

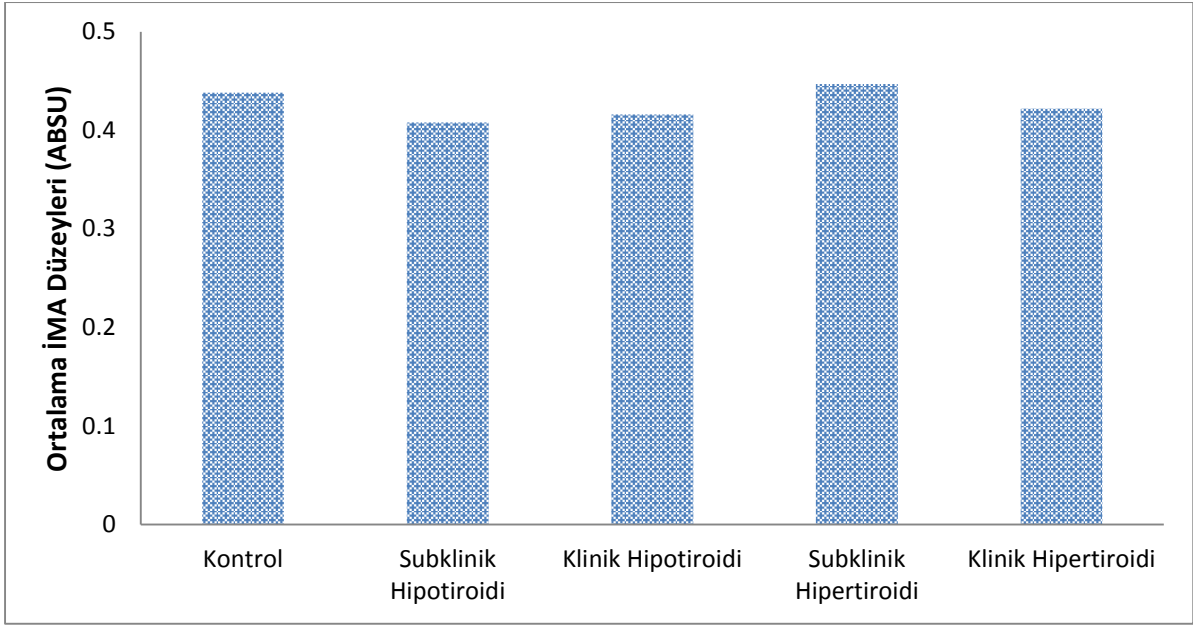
TNG’lı hastalarda kontrol grubuna göre glukoz ve MDA düzeyleri anlamlı olarak artış gösterirken HDL-K düzeyleri anlamlı olarak azaldı (Tablo 17). T-K, LDL-K, TG ve İMA düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Tablo 17.** TNG’lı hastalar ve kontrol grubunda bazal biyokimyasal parametreler.

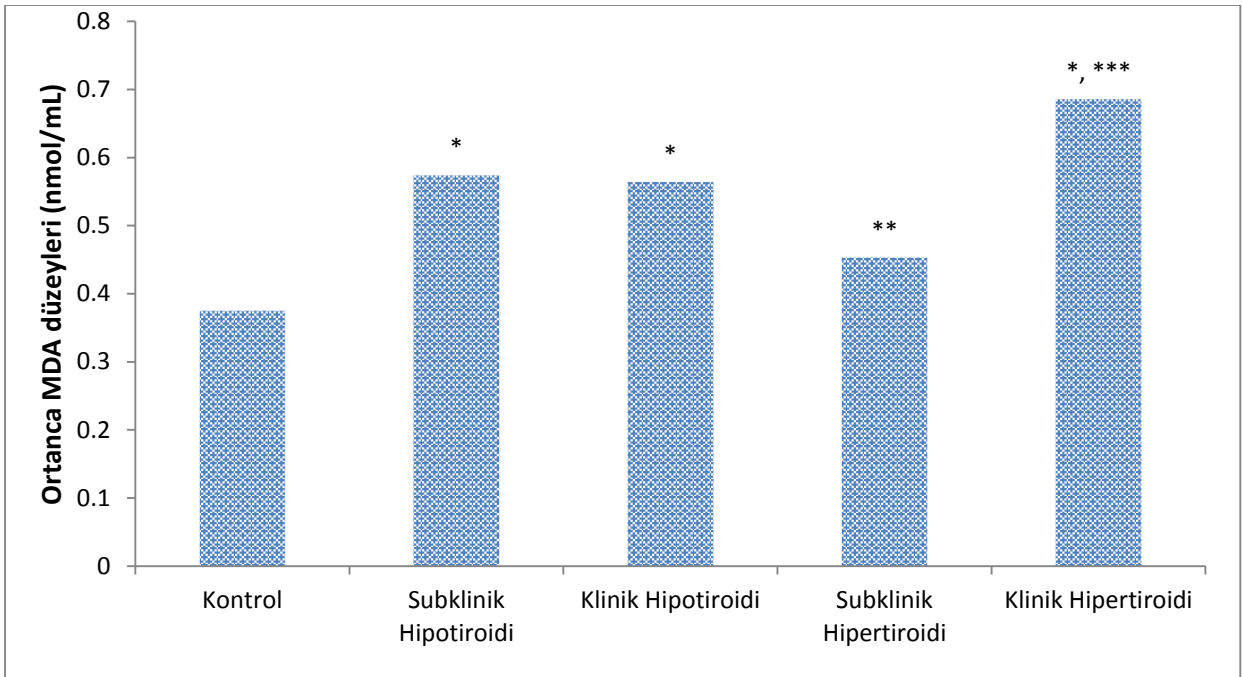
Parametre	Kontrol (n=30)	TNG (n=20)	P değeri
ST <sub>3</sub> (pg/ml)	3,13±0,33	7,30±3,99	<0,001
ST <sub>4</sub> (ng/dl)	0,85±0,10	2,31±1,44	<0,001
TSH (μU/ml)* (Min–Maks)	1,29 (0,41-4,22)	0,01 (0,01-0,07)	<0,001
Glukoz (mg/dl)	81,20±9,00	88,8±8,31	0,014
T-K (mg/dl)	182±33,62	179,45±23,94	1,000
LDL-K (mg/dl)	125,57±26,59	110,10±23,25	0,122
HDL-K (mg/dl)	54,04±7,71	48,30±6,92	0,036
TG (mg/dl)	90,97±41,24	100,15±19,94	1,000
İMA (ABSU)	0,438±0,717	0,407±0,115	0,968
MDA (nmol/mL)* (Min–Maks)	0,375 (0,306-1,474)	0,719 (0,376-1,828)	<0,001

(\* =median değer alınmıştır. Min ve maks değerler belirtilmiştir.)

Kontrol grubu, subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve klinik hipertiroidili hastalarda bazal İMA ve MDA düzeyleri toplu olarak şekil 1 ve 2’de gösterildi.



**Şekil 1.** Kontrol grubu, subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve klinik hipertiroidi gruplarında bazal ortalama İMA düzeyleri. ( $p>0.05$ )



**Şekil 2.** Kontrol grubu, subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve klinik hipertiroidi gruplarında bazal ortanca MDA düzeyleri.

\*  $p<0.001$ , kontrol grubundan anlamlı olarak farklı.

\*\*  $p<0.05$ , kontrol grubundan anlamlı olarak farklı.

\*\*\*  $p=0.01$ , subklinik hipertiroidi grubundan anlamlı olarak farklı.

Subklinik hipotirodili hastalarda tedavi öncesi hipotiroidi döneminden tedavi sonrası ötiroid döneme geçildiğinde HDL-K düzeyleri anlamlı olarak artarken LDL-K ve MDA düzeyleri anlamlı olarak azaldı (Tablo 18). İMA, TG ve T-K düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

**Tablo 18.** Subklinik hipotirodili hastalarda L-T<sub>4</sub> tedavisi öncesinde ve sonrasında biyokimyasal parametreler.

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
ST <sub>3</sub> (pg/ml)	2,71±0,63	3,06±0,37	0,029
ST <sub>4</sub> (ng/dl)	0,91±0,57	1,04±0,19	0,311
TSH (μU/ml)	20,05±8,7	1,86±1,61	<0,001
T-K (mg/dl)	200,04±30,70	191,32±31,96	0,096
LDL-K (mg/dl)	143,48±32,54	126,32±27,51	0,001
HDL-K (mg/dl)	47,32±7,83	50,28±7,59	0,003
TG (mg/dl)	119,80±30,10	112,24±31,33	0,106
İMA (ABSU)	0,408±0,109	0,400±0,074	0,770
MDA (nmol/mL)*	0,574	0,465	0,011
(Min–Maks)	(0,339-1,666)	(0,336-2,167)	

(\* =median değer kullanılmıştır. Min ve maks değerler belirtilmiştir.)

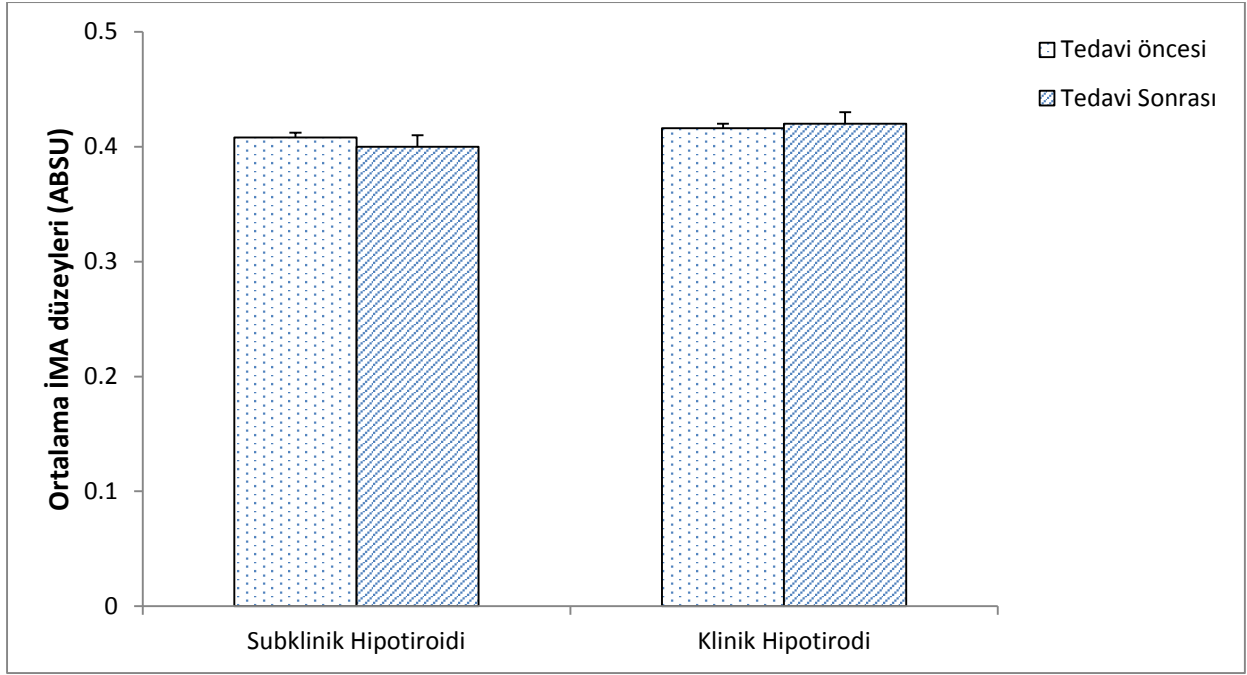
Klinik hipotirodili hastalarda tedavi öncesi hipotiroidi döneminden tedavi sonrası ötiroid döneme geçildiğinde HDL-K düzeyleri anlamlı olarak artarken T-K, LDL-K ve MDA düzeyleri anlamlı olarak azaldı (Tablo 19). İMA ve TG düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Tablo 19.** Klinik hipotirodili hastalarda L-T<sub>4</sub> tedavisi öncesinde ve sonrasında biyokimyasal parametreler.

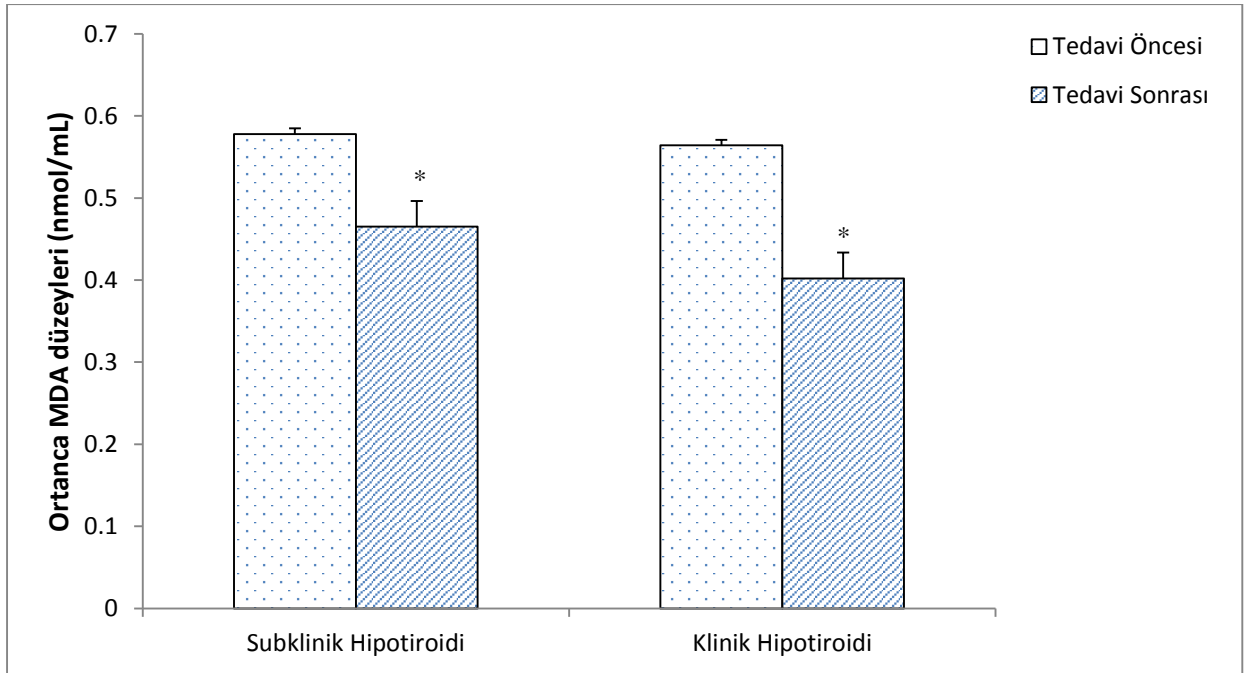
Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
ST <sub>3</sub> (pg/ml)	1,93±0,89	2,90±0,36	<0,001
ST <sub>4</sub> (ng/dl)	0,45±0,31	1,10±0,29	<0,001
TSH (μU/ml)	65,71±34,58	1,77±1,61	<0,001
T-K (mg/dl)	214,53±48,4	192,30±31,53	<0,001
LDL-K (mg/dl)	153,87±46,06	129,33±27,87	<0,001
HDL-K (mg/dl)	48,50±9,36	50,97±7,69	0,020
TG (mg/dl)	123,23±46,61	109,47±33,88	0,090
İMA (ABSU)	0,416±0,070	0,420±0,084	0,844
MDA (nmol/mL)*	0,565	0,402	0,026
(Min–Maks)	(0,294-2,067)	(0,326-1,334)	

(\* =median değer kullanılmıştır. Min ve maks değerler belirtilmiştir.)

Subklinik hipotiroidi ve klinik hipotirodili hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum İMA ve MDA düzeyleri şekil 3 ve 4’de gösterilmiştir.



**Şekil 3.** Subklinik hipotiroidi ve klinik hipotiroidi gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama İMA düzeyleri. ( $p>0.05$ )



**Şekil 4.** Subklinik hipotiroidi ve klinik hipotiroidi gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama MDA düzeyleri.

\*  $p<0.05$ , tedavi öncesine göre anlamlı olarak farklı.

Subklinik hipertirodili hastalarda tedavi öncesi hipertirodili döneminden tedavi sonrası ötiroid döneme geçildiğinde HDL-K, LDL-K ve T-K düzeyleri anlamlı olarak

artarken MDA düzeyleri anlamlı olarak azaldı (Tablo 20). İMA ve TG düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Tablo 20.** Subklinik hipertirodili hastalarda ATİ tedavisi öncesinde ve sonrasında biyokimyasal parametreler.

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
ST <sub>3</sub> (pg/ml)	3,31±0,57	2,90±0,39	0,008
ST <sub>4</sub> (ng/dl)	0,97±0,27	0,84±0,12	0,016
TSH (μU/ml)	0,03±0,029	0,74±0,79	0,001
T-K (mg/dl)	177,9±28,8	187,7±22,37	0,039
LDL-K (mg/dl)	101,55±22,20	111,05±19,94	0,007
HDL-K (mg/dl)	49,95±9,16	54,65±6,82	0,005
TG (mg/dl)	119,80±30,10	112,15±37,0	0,057
İMA (ABSU)	0,447±0,074	0,427±0,095	0,465
MDA (nmol/mL)*	0,453	0,411	0,028
(Min–Maks)	(0,317-1,377)	(0,195-0,786)	

(\* =median değeri kullanılmıştır. Min ve maks değerler belirtilmiştir.)

Klinik hipertirodili hastalarda tedavi öncesi hipertirodili döneminden tedavi sonrası ötiroid döneme geçildiğinde HDL-K, LDL-K ve T-K düzeyleri anlamlı olarak artarken MDA düzeyleri anlamlı olarak azaldı (Tablo 21). İMA ve TG düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Tablo 21.** Klinik hipertirodili hastalarda ATİ tedavisi öncesinde ve sonrasında biyokimyasal parametreler.

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
ST <sub>3</sub> (pg/ml)	9,07±5,75	3,14±0,60	<0,001
ST <sub>4</sub> (ng/dl)	2,84±1,55	1,01±0,25	<0,001
TSH (μU/ml)	0,01±0,017	1,37±1,13	<0,001
T-K (mg/dl)	173,64±26,9	192,0±30,08	<0,001
LDL-K (mg/dl)	104,73±25,28	118,53±28,66	<0,001
HDL-K (mg/dl)	47,42±7,73	52,84±6,87	<0,001
TG (mg/dl)	123,23±46,61	110,31±28,84	0,309
İMA (ABSU)	0,422±0,122	0,393±0,116	0,282
MDA (nmol/mL)	0,872±0,651	0,534±0,202	0,001

Graves'li hastalarda tedavi öncesi hipertirodili döneminden tedavi sonrası ötiroid döneme geçildiğinde T-K, HDL-K ve LDL-K düzeyleri anlamlı olarak artarken MDA düzeyleri anlamlı olarak azaldı (Tablo 22). İMA ve TG düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.



**Tablo 22.** Graves'li hastalarda ATİ tedavisi öncesinde ve sonrasında biyokimyasal parametreler.

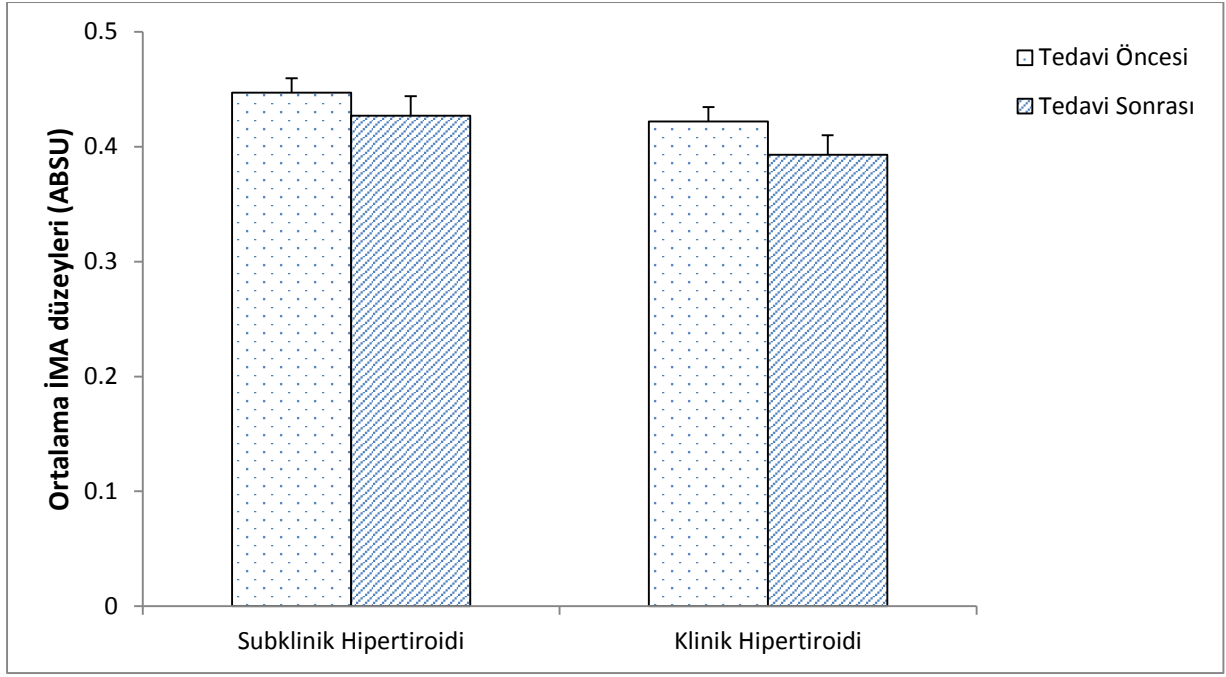
Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
ST <sub>3</sub> (pg/ml)	10,48±6,58	3,30±0,58	<0,001
ST <sub>4</sub> (ng/dl)	3,25±1,53	1,03±0,24	<0,001
TSH (μU/ml)	0,01±0,018	1,45±1,22	<0,001
T-K (mg/dl)	169,00±28,71	192,56±33,92	<0,001
LDL-K (mg/dl)	100,44±26,47	119,96±32,77	<0,001
HDL-K (mg/dl)	48,3±8,40	52,84±6,94	<0,001
TG (mg/dl)	110,00±38,24	112,48±30,16	0,738
İMA (ABSU)	0,433±0,130	0,410±0,121	0,579
MDA (nmol/mL)	0,949±0,811	0,593±0,233	0,040

TNG'lı hastalarda tedavi öncesi hipertiroidi döneminden tedavi sonrası ötiroid döneme geçildiğinde T-K, HDL-K ve LDL-K düzeyleri anlamlı olarak artarken MDA düzeyleri anlamlı olarak azaldı (Tablo 23). İMA ve TG düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

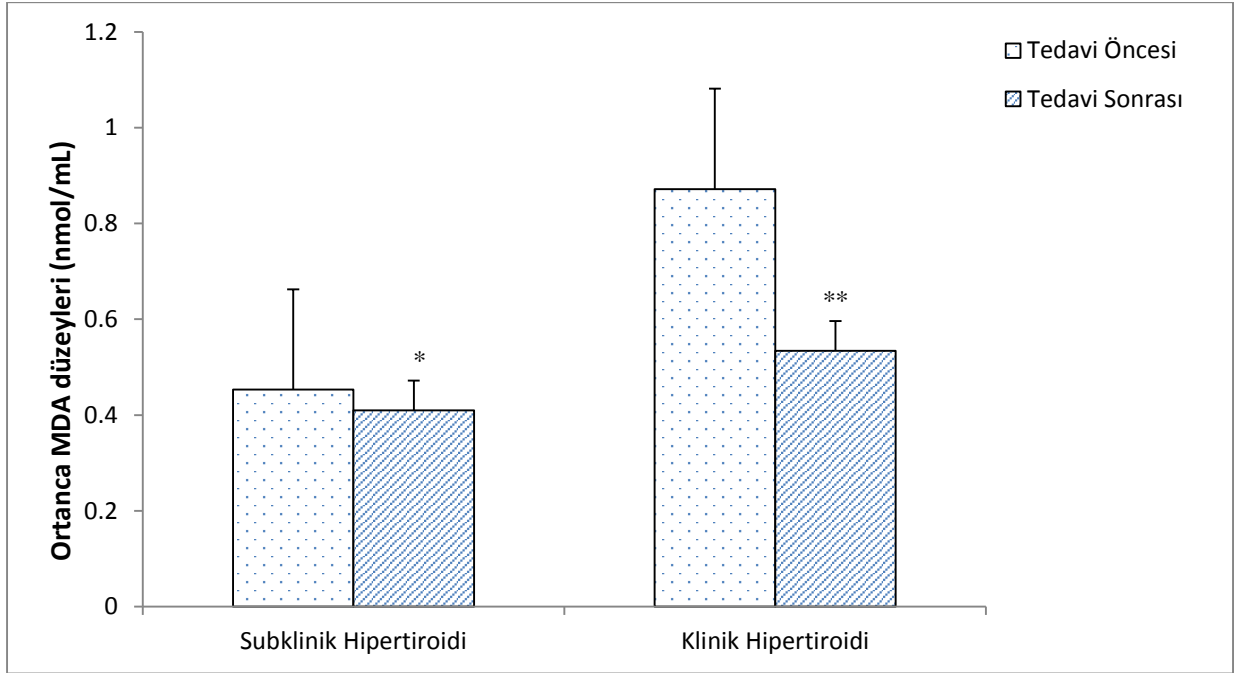
**Tablo 23.** TNG'lı hastalarda ATİ tedavisi öncesinde ve sonrasında biyokimyasal parametreler.

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
ST <sub>3</sub> (pg/ml)	7,30±3,99	2,93±0,58	<0,001
ST <sub>4</sub> (ng/dl)	2,31±1,44	1,0±0,27	0,001
TSH (μU/ml)	0,01±0,015	1,26±1,02	<0,001
T-K (mg/dl)	179,45±23,94	191,30±25,32	0,001
LDL-K (mg/dl)	110,10±23,25	116,75±23,24	0,014
HDL-K (mg/dl)	48,30±6,92	52,85±6,96	0,001
TG (mg/dl)	100,15±19,94	107,60±27,63	0,135
İMA (ABSU)	0,407±0,115	0,371±0,109	0,264
MDA (nmol/mL)	0,776±0,365	0,462±0,127	0,001

Subklinik hipertiroidi ve klinik hipertiroidili hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum İMA ve MDA düzeyleri şekil 5 ve 6'da gösterilmiştir.



Şekil 5. Subklinik hipertiroidi ve klinik hipertiroidi gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama İMA düzeyleri. ( $p>0.05$ )



Şekil 6. Subklinik hipertiroidi ve klinik hipertiroidi gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortanca MDA düzeyleri.

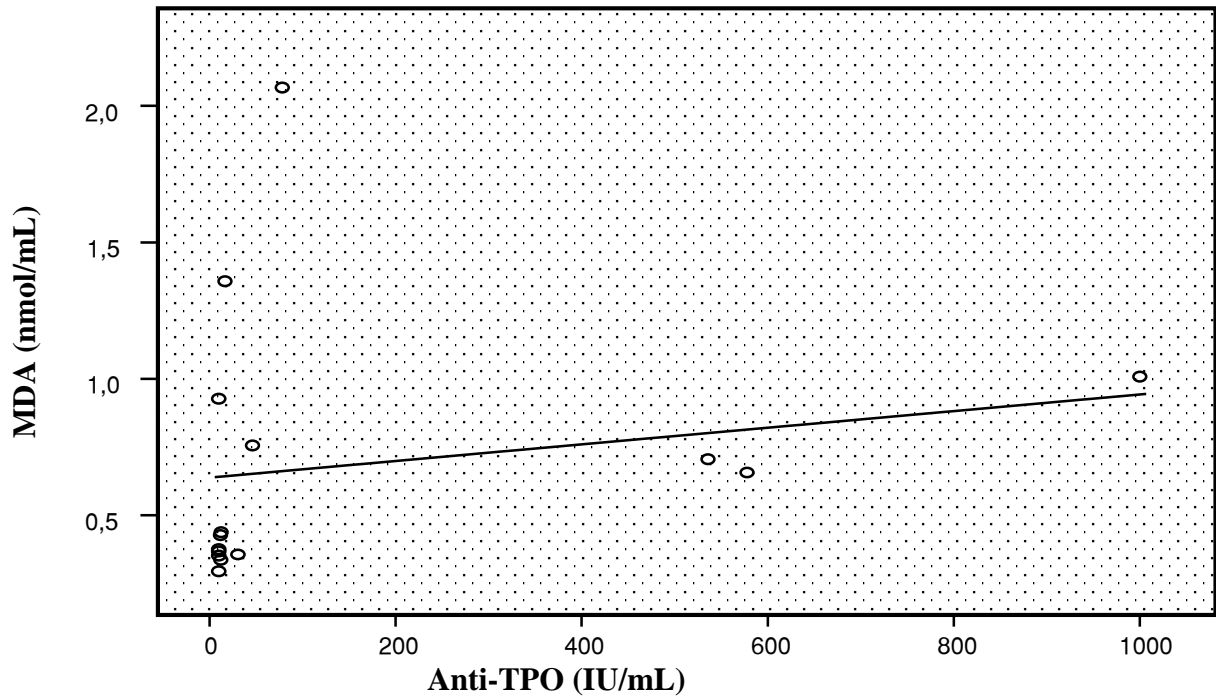
\*  $p<0.05$ , tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında.

\*\*  $p=0.001$ , tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında.

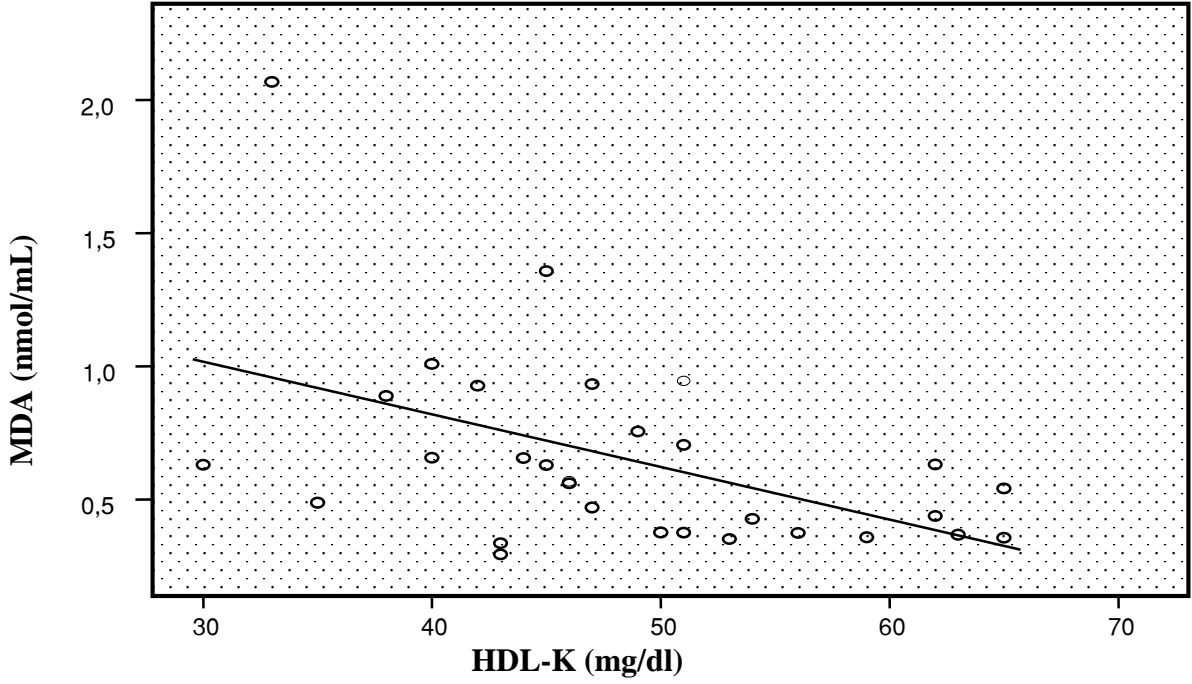
Hashimoto tiroiditine bağlı klinik hipotiroidili hastalarda MDA ile Anti-TPO arasında pozitif korelasyon ve klinik hipotiroidili hastalarda MDA ile HDL-K arasında negatif korelasyon tespit edildi (sırayla  $r= 0.578$ ,  $p= 0.024$ ;  $r= -0.471$ ,  $p=0.009$ ) (Şekil 7 ve 8).

Graves hastalığı olan klinik hipertiroidili hastalarda MDA ile TSH arasında negatif korelasyon tespit edildi ( $r= -0.419$ ,  $p= 0.037$ ) (Şekil 9).

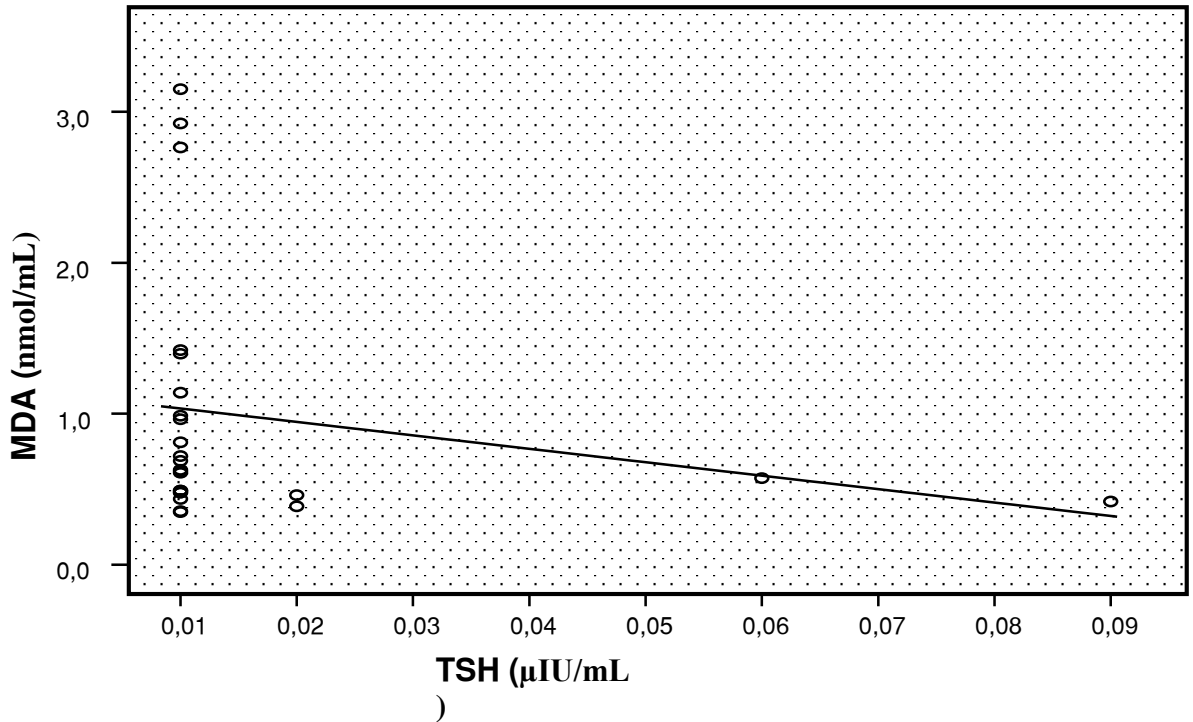
İMA ve MDA ile diğer biyokimyasal ve hormonal parametreler arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi.



Şekil 7. Hashimoto hastalığına bağlı klinik hipotiroidili hastalarda MDA ile Anti-TPO seviyeleri arasında pozitif korelasyon ( $r= 0.578$ ,  $p= 0.024$ ).



Şekil 8. Klinik hipotiroidili hastalarda MDA ile HDL-K seviyeleri arasında negatif korelasyon ( $r = -0.471$ ,  $p = 0.009$ ).



Şekil 9. Graves hastalığına bağlı klinik hipertiroidili hastalarda MDA ile TSH seviyeleri arasında negatif korelasyon ( $r = -0.419$ ,  $p = 0.037$ ).

## 5. TARTIŞMA

Son yıllarda iskemi durumlarında serum albümin yapısında değişikliklerin oluştuğunun belirlenmesi yeni bir serum iskemi belirtecinin bulunmasına olanak sağlamıştır (61). İskemi modifiye albümin (İMA), iskemi veya iskemi-reperfüzyon esnasında uyarılan süreçlerin etkisiyle kan albüminin üç boyutlu yapısında bir modifikasyon meydana gelmesi sonucu oluşan moleküle verilen isimdir. Normal şartlarda albüminin N-terminal ucunda bakır, kobalt ve nikel gibi geçiş metalleri için yüksek affiniteli bir bağlama bölgesi vardır (NAsp-Ala-His-Lys). İskemi veya iskemi-reperfüzyon sürecine bağlı olarak gelişen endotelial ve ekstrasellüler hipoksi, asidoz, serbest radikal üretimi ve oksidatif stres, hücre membran hasarı, serbest demir ve bakır iyonlarında artma, membranlardaki enerji bağımlı sodyum ve kalsiyum pompalarının bozulması gibi etkenlerin albüminin aktif üç boyutlu yapısında değişikliğe neden olarak N-terminal bölgesine bu metallerin bağlanmasını azalttığı ortaya konmuştur (62-64).

Son yıllarda İMA'nın klinik önemini ortaya koymaya yönelik bir çok araştırma yayınlanmış olup yapılan çalışmalarda İMA'nın hem akut koroner sendrom (15-18), akut enfeksiyonlar (103), akut mezenter iskemi (19,50), akut pulmoner emboli (14,20,21), akut serebrovasküler olay (22,23) gibi akut hastalıklar ve hem de sistemik skleroz (24,25), son dönem kronik böbrek hastalığı (26,27), preekleamsi (28-30), kronik karaciğer hastalığı (31,32), polisitemi vera (33), prostat hastalıkları (34), maligniteler (nöroblastom ve yumuşak doku sarkomları), (36,36), tip 2 diyabetes mellitus (37,38), diyabetik mikro ve makroanjipati (39), diyabetik endotel hasarı ve kronik iskemi (40), polikistik over sendromu ve insülin direnci (41,42), periferik arteriyel hastalık (43,44), obezite (45,46,51), hiperkolesterolemi (47) ve metabolik sendrom (48) gibi kronik metabolik hastalıklarda arttığı gösterilmiştir. Bilebildiğimiz kadarıyla, aşıkar hiper veya hipotiroidili olan hastalarda İMA'nın potansiyel değeri hakkında açık bir veri bulunmamaktadır. Tedavi edilmemiş aşıkar hipertiroidi veya hipotiroidili hastalarda antioksidan sistemin bozulduğu ve reaktif oksijen radikallerinin üretiminde artma olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (1-3,70). Oksidatif dengenin hem hipertiroidi ve hem de hipotiroidili hastalarda bozulduğu, ancak bu bozukluğun hipotiroidili hastalarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir (1). Bu tür dengesizlikler hücrenel ve alt-hücrenel düzeyde zararlar meydana getirmektedir (1). Hem hipotiroidi,

hem de hipertiroidi LDL oksidasyonunu artırmaktadır (77,82). Bu çalışmada, İMA'nın tiroid disfonksiyonu olan hastalarda oksidatif stres ve hasar belirteci olarak kullanılıp kullanılamıyacağı hakkında fikir edinmeyi amaçladık. Literatürde tiroid hastalıklarında serum İMA düzeylerinin değerlendirildiği sadece 2 çalışma mevcuttur (52,53). Biz kendi çalışmamızı planladığımızda literatürde tiroid hastalıklarında serum İMA düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışma mevcut değildi. Araştırmamız devam ederken 2012 ve 2013 yıllarında yukarıda adı geçen 2 çalışma yayınlandı. Bununla birlikte literatürde subklinik hipertiroidili hastalarda İMA'nın değerlendirildiği bir çalışma halen mevcut değildir.

Yapılan bir çalışmada, serum İMA düzeylerinin hipotiroidili ve hipertiroidili hasta grubunda normal sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu, hipotiroidili hasta grubu ile hipertiroidili hasta grubu karşılaştırıldığında ise hipotiroidi grubunda İMA düzeyinin görece daha yüksek olduğu saptanmıştır (52). Bu çalışmada hipotiroidili ve hipertiroidili hasta gruplarında tedavi sonrası ötiroid dönemdeki serum İMA düzeylerinin tedavi öncesi serum İMA düzeylerine göre anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (52). İlaveten serum İMA düzeylerinin hipertiroidili hastalarda ST<sub>3</sub> ve ST<sub>4</sub> düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği, hipotiroidili hastalarda ise ST<sub>3</sub> ve ST<sub>4</sub> düzeyleri ile ters ilişkili olduğu bulunmuş ve tiroid disfonksiyonu olan hastalarda serum İMA düzeyine etki eden en önemli faktörün ST<sub>3</sub> düzeyi olduğu ileri sürülmüştür (52). Subklinik ve klinik hipotiroidili hastalarda reaktif oksijen ürünlerinin arttığı ve antioksidan sistemde bozukluk olduğu uzun süredir bilinmektedir. Reaktif oksijen ürünleri, albüminin metal bağlayıcı bölgelerinde değişiklik yaparak İMA üretimini arttırmaktadır. Hipotiroidide LDL-K oksidasyonuna sekonder olarak ateroskleroz riski artmaktadır. Ateroskleroz da serum İMA düzeylerini arttıran diğer bir faktördür. Tiroid hormonlarının oksidatif stres üzerine etkisi henüz netlik kazanmamış olup halen tartışılmaktadır. Bununla birlikte Ersoy ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada, aşikar ve subklinik hipotiroidili hasta gruplarında, kontrol grubuna göre serum İMA düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (53). Bu çalışmada gruplar arası lipid profilinin benzer olması lipid peroksidasyonuna ikincil aterosklerozun serum İMA düzeyleri üzerindeki etkisinin daha kuvvetli olduğunu düşündürmektedir. Yapılan araştırmalar serum İMA düzeylerinin akut iskemi göstergesi olarak kullanılabileceği ancak kronik iskemik durumlardaki rolünü aydınlatmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç

olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi bazal durumda subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve klinik hipertiroidili hasta gruplarında, hem gruplar arasında ve hem de kontrol grubuna göre serum İMA düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca tüm gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum İMA düzeylerinde de anlamlı bir değişim olmamıştır. Bu bulgu yeni tanı konmuş tiroid disfonksiyonu olan hastalarda oksidatif stres ve endotel disfonksiyon belirteci olarak serum İMA düzeylerinin sınırlı bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

Serbest oksijen radikalleri sahip oldukları eşleşmemiş elektronlarından dolayı oldukça reaktif atom ve moleküllerdir. Pek çok fizyolojik durumda üretilen serbest oksijen radikalleri antioksidatif savunma mekanizmaları ile nötralize edilir. Radyasyon, oksijen toksisitesi, postiskemik reperfüzyon hasarı, enfeksiyonlar ve enflamasyonlara ilaveten yaşlanma ile ilgili hastalıklardan katarakt, ateroskleroz, karsinogenez, diyabet ve nörolojik hastalıklar serbest oksijen radikalleri üretimini artıran nedenler arasındadır (83-85). Serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu doku hasarının en önemli mekanizması hücre zarlarında bulunan lipidlerin peroksidasyonudur (83). Sağlıklı dokularda çok düşük düzeylerde olan lipid peroksidasyon artışı, serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu doku hasarının göstergesi olarak kullanılabilir (86). Lipid peroksidasyonu yıkım ürünlerinden birisi de MDA'dır. İki yada daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşur. MDA düzeyi lipid peroksidasyonun yaygınlığı ile korelasyon gösterir (87). Serumdaki MDA düzeyinin ölçümü *in vivo* serbest oksijen radikalleri aracılı doku hasarının bir göstergesi olarak kullanılabilir (86).

Yapılan değişik deneysel ve klinik çalışmalarda subklinik hipotiroidili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum MDA düzeylerinin arttığı (104-107) veya değişmediği (108-110) saptanmıştır. Hasta grubunda serum MDA düzeyleri ile TSH, TK, LDL-K ve TG düzeyleri arasında pozitif korelasyon (104,106,108), ST<sub>3</sub> ve ST<sub>4</sub> arasında negatif korelasyon (108) olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu hastalarda levotiroksin ile tedavi sonrası ötiroidi duruma geçildiğinde serum MDA düzeylerinin tedavi öncesi subklinik hipotiroidi dönemine göre azalmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (110). Tiroid hormonları antioksidan enzim sentezinde önemli rol oynamaktadır. Hipotiroidide antioksidan enzimlerde azalma olmakta ve denge oksidatif stres tarafına kaymaktadır (104,105). Ayrıca hipotiroidide

görülen hiperlipidemi artmış lipid peroksidasyonu ile ilişkilidir (105). Bu da bu hastalarda serum MDA artışına sebep olan diğer bir faktördür. Serum MDA ile lipid düzeyleri ve TSH arasındaki pozitif, ST<sub>3</sub> ve ST<sub>4</sub> arasında negatif korelasyon olması da hipotiroidinin kendisi kadar hipotiroidiye ikincil gelişen hiperlipideminin de oksidatif stres üzerine etkili olduğunu bize göstermektedir (108). Serum MDA düzeyinin sağlıklı kontrollere göre değişmemiş olması serum tiroid hormon düzeylerinin diyet, çevresel faktörler ve günlük stres durumundan etkilenebileceği ve bununda oksidatif parametreleri etkileyebileceği bildirilmiştir (109). Bu nedenle araştırmacılar serum MDA düzeyinin oksidatif stres için nonspesifik bir markör olduğunu savunmuşlar, hastalarda ST<sub>3</sub> ve ST<sub>4</sub> arasında negatif korelasyon olması hipotiroidide metabolizmanın yavaşlanmasının oksidan ürünlerin üretiminde azalmaya sebep olduğunu ve bununda dokuları oksidan hasardan koruduğunu ileri sürmüşlerdir (108-110). Diğer taraftan serum MDA düzeylerinde farklılık olmamasını subklinik hipotiroidili hastalarda serum lipid düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuyla benzer olmasına bağlamışlardır (110). Bizim çalışmamızda subklinik hipotiroidili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum MDA düzeylerinin arttığı bulunmuştur. Subklinik hipotiroidili hastalarla klinik hipotiroidili hasta grupları karşılaştırıldığında serum MDA düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Subklinik hipotiroidili hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ötiroid dönem karşılaştırıldığında tedavi sonrası serum MDA düzeylerinde anlamlı azalmalar saptanmıştır. Bizim bulgularımız subklinik hipotiroidili hastalarda lipid peroksidasyonunda artma ve oksidatif stres geliştiğini destekleyen çalışmalar ile uyumludur (104-107).

Yapılan değişik deneysel ve klinik çalışmalarda klinik hipotiroidili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum MDA düzeylerinin arttığı (1,99,105,106,108,111-115) veya değişmediği (109,110) saptanmıştır. Klinik hipotiroidili hastalarda subklinik hipotiroidi grubuna göre ise serum MDA düzeyinin arttığı (105,108) veya değişmediği (106,109) tespit edilmiştir. Propiltiyourasil ve metimazol verilerek hipotiroidi oluşturulan ratlarda kas, kalp, karaciğer doku MDA düzeyleri ile sağlıklı ratlar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (81,116). Klinik hipotiroidili hastalarda serum MDA düzeyleri ile TSH, TG/HDL-K oranı, TK/HDL-K oranı, LDL-K/HDL-K oranı, T-K, LDL-K ve TG düzeyleri arasında pozitif korelasyon (73,104,106,108,111-113), ST<sub>3</sub> ve ST<sub>4</sub> arasında negatif korelasyon (73,108,113) olduğu



bulunmuştur. Antitiroid antikorlarla plazma MDA düzeyi arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir (115). Bu hastalarda levotiroksin ile tedavi sonrası ötiroidi duruma geçildiğinde serum MDA düzeylerinin tedavi öncesi klinik hipotiroidi döneme göre anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (1,113). Tiroid hormonları oksidan ve antioksidan enzim sisteminde dengeyi sağlamaktadır (105). Hipotiroidide antioksidan enzimlerde azalma olmakta ve denge oksidatif stres tarafına kaymaktadır. Bunun sonucunda hücrel hasar, lipid peroksidasyonu ve protein denatürasyonu oluşmaktadır (106,111). Ayrıca hipotiroidide görülen hiperlipidemi de membran lipid peroksidasyonunu arttırmaktadır (106,112). Bu durumda hastalarda serum MDA artışına sebep olan diğer bir faktördür. Serum MDA ile lipid düzeyleri ve TSH arasındaki pozitif, ST<sub>3</sub> ve ST<sub>4</sub> arasında negatif korelasyon olması, hipotiroidiye ikincil gelişen hiperlipideminin ve serum TSH düzeylerinin oksidatif stres üzerinde temel belirleyici faktörler olduğunu göstermektedir (73,108). TSH'nın kendisi de direkt olarak endotel, adiposit ve lenfositlerde bulunan reseptörleri üzerinden MDA oluşumunu düzenliyor olabilir (111). Hipotiroidide metabolizmanın yavaşlanmasının serbest radikal üretiminde azalmaya sebep olduğu ve bununla dokuları oksidan hasardan koruduğu ileri sürülmüştür (113). Diğer taraftan ise azalmış metabolik hızla birlikte, oluşan lipid peroksidasyon ürünlerinin hücrel düzeyde klirensinin azaldığı ve düzeylerinin arttığı öne sürülmüştür (105,113). Yukarıdaki çalışmalarda antitiroid antikorlarla plazma MDA düzeyi arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemesi tiroid otoimmunitesi ile MDA arasında ilişki olmadığını düşündürmektedir (115). Ancak bu durum diğer otoimmun hastalıkların MDA olan ilişkisi ile ters düşmektedir (108). Tüm bu öne sürülen mekanizmalara rağmen altta yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak klinik hipotiroidili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum MDA düzeyleri anlamlı yüksek bulundu. Klinik hipotiroidili hasta grubu ile subklinik hipotiroidili hasta grubu karşılaştırıldığında serum MDA düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Klinik hipotiroidili hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ötiroid dönem karşılaştırıldığında tedavi sonrası serum MDA düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Bu hastalarda MDA ile HDL-K arasında negatif korelasyon tespit ettik. Ayrıca alt grup analizinde Hashimoto hastalığına bağlı klinik hipotiroidili hastalarda MDA ile Anti-TPO arasında pozitif korelasyon gözlemlendi. Bu da bize tiroid otoimmunitesi arttıkça ve HDL-K düzeyi

azaldıkça membran lipid peroksidasyonunun dolayısıyla oksidatif stresin arttığını göstermektedir. Bu sonuç literatürle uyumlu olmamakla birlikte diğer pek çok otoimmün hastalıkta lipid peroksidasyonun artmış olması, tiroid otoimmünitesi ile serum MDA arasında ilişki olduğunu kuvvetle düşündürmektedir. HDL-K azaldıkça serum MDA düzeyinin artması, yüksek HDL-K düzeylerinin oksidasyondan koruyucu olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda subklinik hipertiroidili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre plazma MDA düzeylerinin arttığı bulunmuştur (117,118). Ancak literatürde subklinik hipertiroidili hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum MDA düzeylerini karşılaştıran bir çalışma mevcut değildir. Hipertiroidin sebep olduğu hipermetabolik durum hücrelerin oksijen tüketimini arttırmakta ve bunun sonucunda serbest radikal üretimi artmaktadır (81,117). Diğer taraftan hipertiroidin antioksidan enzim sisteminde bozukluğa sebep olduğu ileri sürülmektedir (117). Bizim çalışmamızda subklinik hipertiroidili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum MDA düzeylerinde artma bulunmuştur. Bu bulgu literatürle uyumludur (117,118). Subklinik hipertiroidili hastalarla klinik hipertiroidili hastalar karşılaştırıldığında klinik hipertiroidili grupta serum MDA düzeyleri artmış olarak tespit edilmiştir. Subklinik hipertiroidili hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası tiroid dönem karşılaştırıldığında tedavi sonrası serum MDA düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Bu da bize tedavi ile oksidatif stresin azalarak normale döndüğünü göstermektedir.

Yapılan değişik deneysel ve klinik çalışmalarda klinik hipertiroidili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum MDA düzeylerinin arttığı saptanmıştır (1,99,115,119-123). Bazı diğer çalışmalarda ise eritrosit MDA düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre arttığı (124) ve değişmediği (119) gözlenmiştir. Tsai ve ark.larının yaptığı çalışmada Graves oftalmopati hastalardan hücre kültür ortamında elde edilen orbita fibroblastlarında bakılan MDA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubundan elde edilen orbita fibroblastlarındaki MDA düzeyine göre arttığı saptanmıştır (125). Bu çalışmada hem hastalıklı fibroblastlara hem de sağlıklı kontrol fibroblastlara H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> tedavisi verilmiş, her iki grupta da orbita fibroblast MDA düzeyinin tedavi öncesi sağlıklı fibroblastlara göre arttığı saptanmıştır. Ancak Graves oftalmopati hastalarda orbita fibroblastlarındaki MDA artışı daha fazla bulunmuştur. Diğer bazı çalışmalarda levotiroksin verilerek hipertiroidi yapılan ratlarda sağlıklı ratlara göre plazma MDA

düzeıı artmış olarak tespit edilmiştir (97,126). T<sub>3</sub> verilerek hipertiroııdı oluşturulan ratlarda eritrosit, kalp, çizgili kas ve karaciğer doku MDA düzeylerinin metimazol veya benzitioıırasıl verilerek hipotiroııdı oluşturulan ratlara ve sağlıklı ratlara göre anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (81,116,127). Serum MDA düzeyi ile serum T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub> arasında pozitif korelasyon saptanırken antitiroııd antikorlarla herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir (115,122). Bu hastalarda PTU veya metimazol ile tedavi sonrası ötıroııdı duruma geçildiğinde serum MDA düzeylerinin tedavi öncesi klinik hipertiroııdı dönemine göre anlamlı olarak azaldığı (120-123) veya değişmediği (1,119) gözlenmiştir. Hipertiroııdı bazal metabolik hızda artışa sebep olmaktadır. Bunun sonucunda hücrelerde oksijen tüketimi ve buna ikincil reaktif oksijen ürünlerinin üretimi de artmaktadır. Ayrıca serbest radikal reaksiyonlarında görev alan enzimlerin aktivitesi de artış göstermektedir. Buna karşılık koruyucu antioksidan enzimlerin de aktivitesinin arttığı ancak göreceli olarak yetersiz kaldığı ileri sürölmüştür (121,124). Doku (kalp, orbital fibroblast, çizgili kas) MDA düzeyinde artış görölməsi hipertiroııdinin komplikasyonlarına (kardiyomiyopati, miyopati, oftalmopati) katkıda bulunuyor olabilir (81,116,119). Ayrıca serum MDA düzeyi ile antitiroııd antikorlar (anti-TPO, anti-Tg) arasında korelasyon gösterilememesine rağmen Graves'li hastalarda TSH-R Ab esas patolojiden sorumludur. Bu hastalarda aktive olmuş immun sistem tiroııd hücrelerinden çeşitli toksik sitokinlerin salınımını arttırarak oksidatif strese katkıda bulunuyor olabilir (115,119). Serum tiroııd hormon seviyeleri ile MDA arasında pozitif korelasyon olması da, tedavi ile ötıroııdı sağlandığında serum MDA düzeyinin azalmasını açıklamaktadır. Bu da bize tedavi ile oksidatif hasarın geri döndürölebilir olduğunu düşündürmektedir (115,121,122). Bizim çalışmamızda klinik hipertiroııdili hastalarda (25 Graves hastası, 20 TNG hastası) sağlıklı kontrol grubuna göre serum MDA düzeylerinin arttığı bulunmuştur. Ayrıca klinik hipertiroııdili hastalarda subklinik hipertiroııdili hasta grubuna göre serum MDA düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir. Bu durum hipertiroııdinin ciddiyeti arttığında oksidatif strese bağlı hasarın arttığını düşündürmektedir. Klinik hipertiroııdili hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ötıroııd dönem karşılaştırıldığında tedavi sonrası serum MDA düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Graves'li hastalarla TNG'lı hastalar karşılaştırıldığında serum MDA düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Graves'li hastalarla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında serum MDA düzeylerinin anlamlı olarak arttığı bulunmuştur.

Bu grupta tedavi sonrası ötiroid dönemde serum MDA düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalmıştır. TNG'lı hastalarla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında serum MDA düzeylerinin anlamlı olarak arttığı bulunmuştur. Bu grupta tedavi sonrası ötiroid dönemde serum MDA düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalmıştır. Graves'li hastalarla TNG'lı hastalar arasında MDA düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilememesi hipertroidide otoimmünite ile oksidatif hasar arasında ilişki olmadığını anlamına gelmemektedir. Bizim klinik hipertroidi ile ilgili sonuçlarımız oksidatif hasarın hipertroidinin etyolojisinden daha çok tiroid hormonları ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Nitekim Graves'li hasta grubunda MDA ile TSH arasında negatif korelasyon olması bu iddiayı güçlendirmektedir. Graves'li hastalarda MDA ile antitiroid antikolar ve TSH-R Ab arasında herhangi bir korelasyon saptanamaması vaka azlığına bağlı olabilir.

Hem hipotiroidi hem de hipertroidide kardiovasküler risk ve mortalite sağlıklı popülasyona göre daha yüksektir (7,8). Hipertroidide kardiovasküler risk artışının nedenleri arasında atrial fibrilasyon, sistolik hipertansiyon, kalp yetmezliği, kardiomyopati, bozulmuş glukoz toleransı veya sekonder diyabet, hiperkoagülabilite ve hipofibrinolitik bağlı tromboemboli sayılabilir (9-11). Hipotiroidide risk artışının nedenleri arasında hiperlipidemi, hiperhomosisteinemi, ateroskleroz tromboemboli, diastolik hipertansiyon, insülin direnci ve metabolik sendrom, endotel disfonksiyonu ve koagülasyon/fibrinolitik sistemdeki bozukluklar sayılabilir (12-14). Dislipidemi kardiyovasküler risk faktörüdür (70-72). T-K ve LDL-K düzeyleri aşikar hipertroidisi olanlarda aşikar hipotiroidisi olan hastalara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (74).

Tiroid hormonları lipid ve lipoprotein metabolizmasında önemli rol oynar. Hipotiroidi, genellikle LDL-K'ün artışı ile karakterize dislipidemiye eşlik eder. Ayrıca, ateroskleroz riskinin artmasında etkili olan LDL-K oksidasyonunda artışa neden olur. Hipotiroidili hastalarda da LDL-K düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (75-77). Tiroid hormonları, plazma lipoproteinlerinin transportunda ve LDL reseptör aktivitesinin stimülasyonunda etkilidir. Yapılan çalışmalarda hipotiroidili hastaların plazmalarında, kolesterol ve LDL biriktiği öne sürülmüştür (78,79). Ayrıca tiroid hormonları, lipoprotein lipaz enzim sistemini ve TG yüklü lipoproteinlerin transportunu etkiler. Trigliserid ve fosfolipidleri hidrolize eden hepatik lipazın şiddetli tiroid yetersizliğinde

azaldığı ve L-tiroksin tedavisinden sonra arttığı gösterilmiştir (78). Yapılan diğer bir çalışmada homosistein, T-K ve LDL-K düzeylerinin hipotiroidide arttığı, hipertroidide ise azaldığı gösterilmiştir (80).

Yapılan değişik deneysel ve klinik çalışmalarda subklinik hipotiroidili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum T-K (104,107), LDL-K (104,106,107,128), HDL-K (107) ve TG (107) düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Yapılan diğer bazı çalışmalarda ise T-K (108,110,128), LDL-K (108,110), HDL-K (104,106,108,110,128) ve TG (104,106,108,110,128) düzeylerinin değişmediği bildirilmiştir. Kepabcılar ve ark.larının yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidili hastaların tedavi öncesi ile levotiroksin tedavisi sonrası ötiroidi dönemi karşılaştırıldığında, ötiroid dönemde serum TG düzeyinde artış, serum LDL-K ve HDL-K düzeyinde anlamlı bir düşme tespit edilmiştir (110). Ito ve ark.larının yaptığı çalışmada subklinik hipotiroidili hastalarda tedavi öncesi ve 3 aylık levotiroksin tedavisi sonrası ötiroid dönem karşılaştırıldığında, tedavi sonrasında T-K düzeyleri azalma gösterirken LDL-K, HDL-K ve TG düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (129). Tiroid hormonları, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan hidrosimetilglutaril koenzim A'yı indükleyerek kolesterol sentezini arttırmaktadır. Buna ilaveten LDL-K reseptör genlerini uyararak LDL-K reseptörlerinin gen düzeyinde yapımını artırırlar (104). Hipotiroidide dislipideminin diğer mekanizmaları; adrenerjik lipolizde azalma, hepatik trigliserid lipaz enzim aktivitesinde azalma ve periferik lipoprotein lipaz aktivitesinde bozulma olarak sıralanabilir (110). Bizim çalışmamızda subklinik hipotiroidi ile klinik hipotiroidili hastalar arasında T-K, LDL-K, HDL-K ve TG düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre TG düzeyleri anlamlı olarak artış gösterirken, HDL-K düzeyleri anlamlı olarak azaldı. T-K ve LDL-K düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuçlar literatürdeki pek çok çalışma sonuçları ile uygunluk göstermektedir (104,106-108,110,128,129). Subklinik hipotiroidili hastalarda tedavi öncesi hipotiroidi döneminden tedavi sonrası ötiroid döneme geçildiğinde HDL-K düzeyleri anlamlı olarak artarken LDL-K düzeyleri anlamlı olarak azaldı. TG ve T-K düzeyleri açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar literatürdeki pek çok çalışma sonuçları ile uygunluk göstermektedir (104,106-108,110,125,128,129). Bu bulgular subklinik hipotiroidide saptadığımız dislipideminin

artmış oksidatif stres ve ateroskleroz riski ile beraber olduğunu göstermektedir. Subklinik hipotiroidinin tedavisi ile dislipidemi kısmen düzelmektedir. LDL-K ve T-K düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre farklı olmamasının nedeni subklinik hipotiroidide tiroid hormon düzeylerinin normal olması ve TSH düzeylerinin klinik hipotiroidiye göre göreceli daha düşük olmasına bağlı olabilir.

Yapılan değişik deneysel ve klinik çalışmalarda klinik hipotiroidili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre serum T-K (73,112,128), LDL-K (73,106,112) ve TG (73,106,112,128) düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda ise T-K (108,113), LDL-K (108,113), HDL-K (73,106,108,112,113,128) ve TG (108,113) düzeylerinin değişmediği bildirilmiştir. Ayrıca bu hastalarda levotiroksin ile tedavi sonrası ötiroid döneme geçildiğinde serum TK, LDL-K, HDL-K ve TG düzeylerinin azaldığı (129) veya değişmediği (113) saptanmıştır. Messarah ve ark.larının yaptığı çalışmada benzitourasil verilerek klinik hipotiroidi gelişen ratların serum kolesterol ve TG düzeyinin L-Tiroksin verilerek klinik hipertiroidi gelişen ratlar ve sağlıklı kontrol ratlarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (127). Lee ve ark.larının yaptığı çalışmada klinik hipotiroidili hastalarda subklinik hipotiroidi grubuna göre serum TK, TG ve LDL-K düzeyi anlamlı olarak artmış bulunmuştur (128). Serum HDL-K düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Daha önce de ifade edildiği gibi tiroid hormonları kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan hidroksimetilglutaril koenzim A'yı indükleyerek kolesterol sentezini arttırmaktadır. Buna ek olarak LDL-K reseptör genlerini uyararak LDL-K reseptörlerinin gen düzeyinde yapımını artırır (104). Hipotiroidide dislipideminin diğer mekanizmaları adrenerjik lipolizde azalma, hepatik trigliserid lipaz enzim aktivitesinde azalma, periferik lipoprotein lipaz aktivitesinde bozulma olarak sıralanabilir (110). TSH'nun kendisi de direkt dislipidemiye tetikliyor olabilir (107). Hipotiroidide lipid sentez ve yıkımı azalmıştır. Ancak yıkımdaki azalma yapımdaki azalmadan daha fazla olduğu için net etki lipid düzeylerinde artmadır (106,130,131). Bizim çalışmamızda klinik hipotiroidili ve subklinik hipotiroidili hastalar arasında T-K, LDL-K, HDL-K ve TG düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Klinik hipotiroidili hasta grubunda kontrol grubuna göre T-K, LDL-K ve TG düzeyleri anlamlı olarak artış gösterirken, HDL-K düzeyleri anlamlı olarak azaldı. Klinik hipotiroidili hastalarda tedavi öncesi hipotiroidi döneminden tedavi sonrası ötiroidi döneme geçildiğinde HDL-

K düzeyleri anlamlı olarak artarken T-K ve LDL-K düzeyleri anlamlı olarak azaldı. TG düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu sonuçlar hipotirodide artmış aterojenik lipid profili oluştuğunu ve tedavi ile bu durumun geri döndürülebilir olduğunu göstermektedir. Hipotirodide bazal metabolik hız azalmasıyla birlikte lipid sentez ve klirensinde de azalma olur. Ancak klirensteki azalma daha ön planda olduğu için net etki birikim yönündedir (106,113,130). Hipotirodideki dislipidemi tedavisi esas olarak hipotirodinin tedavisi üzerine odaklanmalıdır.

Subklinik hipertiroidili hastalarda yapılan çalışmalarda serum TK ve LDL-K düzeylerinin azaldığı ya da değişmediği bildirilmiştir (130). Serum HDL-K ve TG düzeyi ise genel olarak değişmez. Wang ve ark.larının yaptığı çalışmada subklinik hipertiroidili hastalarda subklinik hipotirodili ve sağlıklı kontrol gruba göre serum TK ve HDL-K düzeyi açısından anlamlı fark saptanmazken serum TG düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur (131). LDL-K düzeyi ise sağlıklı kontrol grubuna göre düşük tespit edilmiştir. Nah ve ark.larının yaptığı çalışmada subklinik hipertiroidili hastalarda subklinik hipotirodili ve sağlıklı kontrol grubuna göre TK, HDL-K ve TG düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (132). Serum LDL-K düzeyi ise subklinik hipotiroidi grubuna göre düşük saptanmıştır. TG ile TSH arasında pozitif korelasyon, ST<sub>4</sub> ile negatif korelasyon bulunmuştur. Yöner ve ark.larının yaptığı çalışmada subklinik hipertiroidili hastalar iki gruba ayrılmış, 1. gruba PTU tedavisi verilerek tedavinin 3. ayında ötiroidi sağlanmış ve 6. ayda kan örnekleri alınmıştır (133). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum TK, LDL-K, HDL-K ve TG düzeylerinde anlamlı fark görülmemiştir. 2. gruba tedavi verilmeden altı ay boyunca gözlenmiş ve bu grupta ötiroidi sağlanamamıştır. Gözlem öncesi ve gözlem sonrası serum TK, LDL-K, HDL-K ve TG düzeylerinde anlamlı fark tespit edilmemiştir. Erem tarafından yapılan bir çalışmada subklinik hipertiroidili hastalarda kontrol grubuna göre T-K seviyesinin arttığı bulunmuştur (9). Serum LDL-K, HDL-K ve TG seviyeleri açısından ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hipertirodide kolesterol ester transfer protein ve hepatik lipaz aktivitesi artar. Buna ek olarak artmış tiroid hormonları hepatik LDL-R gen üretimini artırır ve buna ikincil olarak LDL klirensi artar (130). Hipertirodide karaciğerdeki lipolitik ve lipogenik enzim aktiviteleri artar (130,131). Bizim çalışmamızda subklinik hipertiroidili ve klinik hipertirodili hastalar arasında T-K, LDL-K, HDL-K ve TG düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Subklinik

hipertirodili hastalarda kontrol grubuna göre TG düzeyleri anlamlı olarak artış gösterirken LDL-K düzeyleri anlamlı olarak azaldı. T-K ve HDL-K düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Subklinik hipertirodili hastalarda tedavi öncesi subklinik hipertiroidi döneminden tedavi sonrası ötiroid döneme geçildiğinde HDL-K, LDL-K ve T-K düzeyleri anlamlı olarak arttı. TG düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Klinik hipertirodili hastalarda yapılan çalışmalarda genel olarak serum TK ve LDL-K azalmakta nadiren değişmeden kalmaktadır (130). Serum HDL-K düzeyi değişmez ya da azalır. Serum TG düzeyi ise genel olarak değişmemekle birlikte nadiren azalır. Mugii ve ark.larının yaptığı çalışmada klinik hipertirodili hastalarda serum TK, LDL-K ve HDL-K düzeyi klinik hipotiroidi ve sağlıklı kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Serum TG düzeyi klinik hipotiroidili hastalara göre düşük, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (134). Erem ve ark.larının yaptığı çalışmada hipertirodili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre T-K ve LDL-K anlamlı olarak azalmış, TG ve HDL-K açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (135). Hipertiroid dönemden ötiroid döneme geçildiğinde serum T-K, HDL-K ve LDL-K anlamlı olarak artmış, TG açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Hipertirodili hastaların ötiroid dönemi ile kontrol grubu arasında ise T-K, TG, HDL-K ve LDL-K açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. TNG'lı hastalarda kontrol grubuna göre serum T-K ve LDL-K anlamlı olarak azalmış, TG ve HDL-K açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. TNG'lı hastalarda hipertiroid dönemden ötiroid döneme geçildiğinde serum T-K, HDL-K, LDL-K artmış, TG açısından ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. TNG'lı hastaların ötiroid dönemi ile kontrol grubu arasında T-K, TG, HDL-K ve LDL-K açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Graves'li hastalarda hipertiroid dönemden ötiroid döneme geçildiğinde serum T-K, LDL-K ve HDL-K artmış, TG açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Graves'li hastaların ötiroid dönemi ile kontrol grubu arasında T-K, LDL-K, HDL-K ve TG açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Kung ve ark.larının yaptığı çalışmada aşikar hipertiroid hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre T-K, LDL-K ve HDL-K düzeyleri azalmış saptanmıştır (136). TG düzeyinde ise anlamlı fark saptanmamıştır. Hipertiroidide lipid sentez ve klirensi artmıştır. Ancak klirensteki artış yapımdan daha fazla olduğu için net etki lipid profilinde azalmadır (130,131).



Artmış tiroid hormonları kolesterol ester transfer protein ve hepatik lipaz aktivitesini artırır (130). LDL-R sayısını artırarak LDL düzeyini azaltır. Bizim çalışmamızda klinik hipertiroidili ve subklinik hipertiroidili hastalar arasında T-K, LDL-K, HDL-K ve TG düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Klinik hipertiroidili hasta grubunda kontrol grubuna göre LDL-K ve HDL-K düzeyleri anlamlı olarak azaldı. T-K ve TG düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Graves'li hasta grubu ile TNG'lı hasta grubu arasında T-K, LDL-K, HDL-K ve TG düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Graves'li hastalarda kontrol grubuna göre LDL-K ve HDL-K düzeyleri anlamlı olarak azaldı. T-K ve TG düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. TNG'lı hastalarda kontrol grubuna göre HDL-K düzeyleri anlamlı olarak azaldı. T-K, LDL-K ve TG düzeyleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Graves'li hastalarda tedavi öncesi hipertiroidi döneminden tedavi sonrası ötiroid döneme geçildiğinde T-K, HDL-K ve LDL-K düzeyleri anlamlı olarak arttı. TG düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. TNG'lı hastalarda tedavi öncesi hipertiroidi döneminden tedavi sonrası ötiroid döneme geçildiğinde T-K, HDL-K ve LDL-K düzeyleri anlamlı olarak arttı. TG düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hipertiroidideki dislipidemi tedavisi esas olarak hipertirodinin tedavisi üzerine odaklanmalıdır. Hipertiroidide lipid düzeylerinin azalması göreceli olarak kardiyovasküler riski azaltıyor olabilir.

Sonuç olarak; tiroid disfonksiyonunda oksidatif stresin arttığı, dislipidemi geliştiği, bu durumun tedavi ile düzeldiği, oksidatif stres belirteci olarak MDA'nın kullanılabileceği, İMA'nın ise uygun bir oksidatif stres ve hasar biyomarkörü olamayacağı kanaatine varıldı. Lipid peroksidasyonu tiroid disfonksiyonunda görülen aterosklerozun patogenezinde önemli bir rol oynayabilir. Bu hastalarda artmış oksidatif stress ve dislipidemi kardiyovasküler riskin habercisi olup hastalara tanı konulur konulmaz tiroid disfonksiyonu tedavisine başlanmalı ve ötiroidi sağlanmalıdır. Hastalara hastalığının önemi ve tedaviye uyum göstermesi gerekliliği de anlatılmalıdır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Subklinik hipotirodili hastalarda kontrol grubuna göre TG ve MDA düzeyleri yüksek, HDL-K düzeyleri düşük bulundu.
2. Subklinik hipotiroidi döneminden tedavi sonrası ötiroidi dönemine geçildiğinde HDL-K düzeyleri anlamlı olarak artarken LDL-K ve MDA düzeyleri anlamlı olarak azaldı.
3. Klinik hipotirodili hasta grubunda kontrol grubuna göre T-K, LDL-K, TG ve MDA düzeyleri yüksek, HDL-K düzeyleri düşük bulundu.
4. Klinik hipotiroidi döneminden tedavi sonrası ötiroidi dönemine geçildiğinde HDL-K düzeyleri anlamlı olarak artarken T-K, LDL-K ve MDA düzeyleri anlamlı olarak azaldı.
5. Klinik hipotirodili hastalarda MDA ile HDL-K arasında negatif korelasyon saptandı.
6. Hashimoto hastalığına bağlı klinik hipotirodili hastalarda MDA ile Anti-TPO arasında pozitif korelasyon tespit edildi.
7. Klinik hipotirodili ve subklinik hipotiroidili hastalar arasında glukoz, T-K, LDL-K HDL-K, TG, İMA ve MDA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.
8. Subklinik hipertirodili hastalarda kontrol grubuna göre glukoz, TG ve MDA düzeyleri yüksek, LDL-K düzeyleri düşük bulundu.
9. Subklinik hipertirodili döneminden tedavi sonrası ötiroidi dönemine geçildiğinde T-K HDL-K ve LDL-K düzeyleri artarken MDA düzeyleri azaldı.
10. Klinik hipertirodili hasta grubunda kontrol grubuna göre glukoz ve MDA düzeyleri yüksek, LDL-K ve HDL-K düzeyleri düşük bulundu.
11. Klinik hipertirodili döneminden tedavi sonrası ötiroidi dönemine geçildiğinde T-K HDL-K ve LDL-K düzeyleri artarken MDA düzeyleri azaldı.
12. Klinik hipertirodili hastalarda subklinik hipertirodili hastalara göre MDA düzeyleri anlamlı olarak artarken diğer parametrelerde bir değişiklik gözlenmedi.

13. Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve klinik hipertiroidi gruplarında serum İMA düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre farklı değildi. Hasta grupları arasında da anlamlı bir fark yoktu. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum İMA düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.
14. Graves hipertirodili hasta grubu ile TNG'lı hasta grubu arasında glukoz, T-K, LDL-K, HDL-K TG, İMA ve MDA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
15. Graves'li hastalarda MDA ile TSH arasında negatif korelasyon tespit edildi.
16. Subklinik hipotiroidi ve klinik hipotiroidili hastalar ile subklinik hipertirodi ve klinik hipertirodili hastalarda MDA düzeyinin yüksek bulunması bu hastalarda oksidatif stresin ve hasarın artmış olduğunu göstermektedir. Lipid peroksidasyonu ve oksidatif hasar tiroid disfonksiyonunda görülen aterosklerozun patogenezinde önemli bir rol oynayabilir.
17. Subklinik hipotiroidili ve klinik hipotiroidili hastalar ile subklinik hipertirodili ve klinik hipertirodili hastalarda oksidatif stres göstergesi olan MDA düzeyinin tedavi sonrası azalması tiroid disfonksiyonu olan hastalarda tedavi ile oksidatif hasarın geri döndürülebilir olduğunu göstermektedir.
18. Subklinik hipotiroidi, klinik hipotiroidi, subklinik hipertiroidi ve klinik hipertiroidi gruplarında serum İMA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre farklı olmaması tiroid disfonksiyonu olan hastalarda serum İMA düzeyinin oksidatif stres ve hasar biyomarkörü olarak kullanılmasının uygun olmadığını gösterebilir.

## 7. TÜRKÇE ÖZET

### **HİPOTİROİDİ VE HİPERTİROİDİ TANISI KONMUŞ HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI İSKEMİK MODİFİYE ALBUMİN VE MALONDİALDEHİT DÜZEYLERİ**

Bu çalışmanın amacı; açık kardiyovasküler hastalığı olmayan yeni tanı konmuş ve tedavi almamış aktif tiroid disfonksiyonu olan hastalarda serum İMA ve MDA düzeylerini araştırmak, bu parametrelerin klinik ve laboratuvar bulgular ile ilişkisini değerlendirmektir. Ayrıca tiroid disfonksiyonunda yeni bir iskemi göstergesi olan İMA'nın oksidatif stres parametresi olarak kullanılıp kullanılmayacağı da incelendi. Yeni tanı konmuş ve tedavi almamış subklinik hipotiroidili 25 hasta, klinik hipotiroidili 30 hasta, subklinik hipertirodili 20 hasta ve klinik hipertirodili 45 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak 30 ötiroid sağlıklı birey seçildi. Hipotiroidili, subklinik hipotiroidili, hipertirodili ve subklinik hipertirodili hastalarda tedavi öncesi dönemde ve tedavi sonrası ötiroidi dönemde ve sağlıklı kontrol grubunda serum tiroid hormonları, İMA, MDA ve lipid parametreleri ölçüldü. Serum tiroid hormonları ile İMA ve MDA arasındaki ilişkiler incelendi. Subklinik hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre TG ve MDA düzeyleri artış gösterirken, HDL-K düzeyleri azaldı. Subklinik hipotiroidi döneminden tedavi sonrası ötiroid döneme geçildiğinde HDL-K düzeyleri artarken LDL-K ve MDA düzeyleri azaldı. Klinik hipotiroidili hasta grubunda kontrol grubuna göre T-K, LDL-K, TG ve MDA düzeyleri artış gösterirken, HDL-K düzeyleri azaldı. Hipotiroid dönemden ötiroid döneme geçildiğinde HDL-K düzeyleri artarken T-K, LDL-K ve MDA düzeyleri azaldı. Subklinik hipertirodili hastalarda kontrol grubuna göre glukoz, TG ve MDA düzeyleri artış gösterirken LDL-K düzeyleri azaldı. Subklinik hipertirodili döneminden tedavi sonrası ötiroid döneme geçildiğinde T-K, LDL-K ve HDL-K düzeyleri artarken MDA düzeyleri azaldı. Klinik hipertirodili hasta grubunda kontrol grubuna göre glukoz ve MDA düzeyleri artış gösterirken LDL-K ve HDL-K düzeyleri azaldı. Hipertiroid dönemden ötiroid döneme geçildiğinde HDL-K, LDL-K ve T-K düzeyleri artarken MDA düzeyleri azaldı. Klinik hipotiroidili hastalarda MDA ile HDL-K arasında negatif korelasyon, Hashimoto hastalığına bağlı klinik hipotiroidili hastalarda MDA ile Anti-TPO arasında pozitif korelasyon tespit

edildi. Graves'li hastalarda MDA ile TSH arasında negatif korelasyon saptandı. Sonuç olarak, hem subklinik ve klinik hipertiroidili hastalarda, hem de subklinik ve klinik hipotiroidili hastalarda MDA düzeylerinde belirgin bir artma tespit edildi. Bütün hasta gruplarında tedavi ile MDA düzeylerinde azalma saptandı. Bununla birlikte İMA düzeyleri açısından hem gruplar arasında ve hem de gruplarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık bulunmadı. Tedavi sonrası serum İMA düzeylerinde de anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Sonuç olarak; tiroid disfonksiyonunda oksidatif stresin arttığı, dislipidemi geliştiği, bu durumun tedavi ile düzeldiği, oksidatif stres belirteci olarak MDA'nın kullanılabileceği, İMA'nın ise uygun bir oksidatif hasar belirteci olmayacağı kanaatine varıldı. Lipid peroksidasyonu tiroid disfonksiyonunda görülen aterosklerozun patogenezinde önemli bir rol oynayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** tiroid disfonksiyonu, oksidatif stres, malondialdehit, iskemik modifiye albümin, lipid profili, tedavi

## **8. ABSTRACT**

### **THE LEVELS OF ISCHEMIA-MODIFIED ALBUMIN AND MALONDIALDEHYDE BEFORE AND AFTER TREATMENT IN PATIENTS WITH HYPOTHYROIDISM AND HYPERTHYROIDISM**

The objectives of this study are determining the serum levels of Ischemia modified albumin (IMA) and Malondialdehyde (MDA) of adult patients with active thyroid dysfunction and investigating their relationship with clinical and laboratory findings. In addition, IMA which is a new indicator of ischemia in thyroid dysfunction, whether could be used as a parameter of oxidative stress, were also examined. Therefore, a group of newly diagnosed and untreated patients without apparent cardiovascular disease were selected to the study which includes 25 subclinical hypothyroidism, 30 clinical hypothyroidism, 20 subclinical hyperthyroidism, 45 clinical hyperthyroidism patients and as a control group 30 healthy euthyroid individuals. In pre-treatment period and post-treatment euthyroid period of all patients involved in the study and in control group; serum thyroid hormone, IMA, MDA and lipid levels and relation between serum thyroid hormone and IMA and MDA levels were evaluated. Compared to the control group, in pre-treatment period, MDA levels in all groups were increased and additionally patients with subclinical hypothyroidism showed increased TG, decreased HDL-C levels; patients with clinical hypothyroidism showed increased TC, LDL-C and TG, decreased HDL-C levels; patients with subclinical hyperthyroidism showed increased glucose and TG; decreased LDL-C levels; patients with clinical hyperthyroidism showed increased glucose, decreased HDL-C and LDL-C levels. In post-treatment euthyroid period, MDA levels in all groups were decreased and additionally patients with subclinical hypothyroidism showed increased HDL-C, decreased LDL-C levels; patients with clinical hypothyroidism showed increased HDL-C, decreased TC and LDL-C levels; patients with subclinical and clinical hyperthyroidism showed increased TC, LDL-C and HDL-C levels. We have obtained a negative correlation between MDA and HDL-C levels in patients with clinical hypothyroidism, a positive correlation between MDA and anti-TPO in patients with clinical hypothyroidism depending on Hashimoto's disease, a negative correlation between MDA and TSH in patients with Graves disease. Serum IMA levels did not

differ significantly between the groups in pre- or post-treatment period and control group as compared to the alterations of MDA levels due to treatment. As a result; we have concluded that oxidative stress increases and dyslipidemia develops in thyroid dysfunction, which could be improved by treatment; also MDA can be used as marker of oxidative stress, while IMA is considered to be inappropriate. Lipid peroxidation can play an important role in the pathogenesis of the atherosclerosis in thyroid dysfunction.

**Key Words:** thyroid dysfunction, oxidative stress, malondialdehyde, ischemia modified albumin, lipid profile, treatment

## 9. KAYNAKLAR

1. Erdamar H, Demirci H, Yaman H, Erbil MK, Yakar T, Sancak B, et al. The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(7):1004-1010.
2. Bhanja S, Chainy GB, PTU-induced hypothyroidism modulates antioxidant defence status in the developing cerebellum. *Int J Dev Neurosci* 2010;28(3):251-262.
3. Tsai CC, Wu SB, Cheng CY, Kao SC, Kau HC, Chiou SH, et al. Increased oxidative DNA damage, lipid peroxidation, and reactive oxygen species in cultured orbital fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy: evidence that oxidative stress has a role in this disorder. *Eye (Lond).* 2010;24(9):1520-1525.
4. Jameson JL, Weetman AP. Diseases of the thyroid. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine.* Eighteenth edition, McGraw-Hill, 2013, pp.2911-2939.
5. Erem C, Ucuncu O, Yilmaz M, Kocak M, Nuhoglu I, Ersoz HO. Increased thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and decreased tissue factor pathway inhibitor in patients with hypothyroidism. *Endocrine.* 2009;35(1):75-80.
6. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001; 344(7):501-509.
7. Erem C. Thyroid disorders and hypercoagulability. *Semin Thromb Hemost.* 2011; 37(1):17-26.
8. Erem C. Coagulation and fibrinolysis in thyroid dysfunction. *Endocrine.* 2009;36 (1):110-118.
9. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(3):323-329.
10. Erem C, Ersoz HO, Kartı SS, Ukinç K, Hacıhasanoglu A, Değer O, Telatar M. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2002; 25(4):345-350.



11. Kırış A, Erem C, Kırış G, Koçak M, Gedikli O, Nuhoglu I, Kutlu M, Kaplan T, Gökçe M, Celik S. Intra-left ventricular systolic asynchrony in patients with overt hyperthyroidism. *Endocrine*. 2010;38(2):283-288.
12. Kaplan S, Kırış A, Erem C, Kaplan T, Kırış G, Gedikli O, Koçak M, Baykan M, Celik S. Assessment of Left Ventricular Systolic Asynchrony in Patients with Clinical Hypothyroidism. *Echocardiography*. 2010;27(2):117-122.
13. Erem C, Kavgaci H, Ersoz HO, Ukinç K, Hacıhasanoglu H, Kartı SS, Değer O, Telatar M. Blood coagulation and fibrinolytic activity in hypothyroidism. *Int J Clin Pract*. 2003; 57: 78-81.
14. Vescovi PP, Favalaro EJ, Lippi G, Garofano M, Montagnana M, Manzato F, Franchini M. The spectrum of coagulation abnormalities in thyroid disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(1):7-10.
15. Wu AH. The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. *MLO Med Lab Obs*. 2003;35(6):36-38, 40.
16. Sacchetti A. "Ischemia modified albumin": a new biochemical marker of myocardial ischaemia. *Emerg Med J*. 2004;21(1):3-4.
17. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J*. 2004;21(1):29-34.
18. Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J, Pagani F, Christenson RH, Mockel M, Danne O, Jaffe AS; Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2005;51(5):810-824.
19. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatli O, Turan I, Ucar U, Russell RM, Topbas M. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med*. 2008;26(2):202-205.
20. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Topbas M, Karahan SC, Yeniocak S, Turan I, Eroglu O, Ucar U, Karaca Y, Turkmen S, Russell RM. The value of ischemia-

modified albumin compared with d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respir Res.* 2008;9(1):49.

21. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Karahan SC, Yilmaz SE, Eroglu O, Nuhoglu I, Turan I, Topbas M. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2007;25(7):770-773.
22. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot JM, Mazighi M, Dehoux M, Benessiano J, Steg PG, Amarenco P. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(2-3):216-220.
23. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Altunayoglu V, Turan I, Karahan SC, Topbas M, Aydin M, Eraydin I, Akcan B. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *Am J Emerg Med.* 2008;26(8):874-878.
24. Borderie D, Allanore Y, Meune C, Devaux JY, Ekindjian OG, Kahan A. High ischemia-modified albumin concentration reflects oxidative stress but not myocardial involvement in systemic sclerosis. *Clin Chem.* 2004;50(11):2190-2193.
25. Montagnana M, Lippi G, Volpe A, Salvagno GL, Biasi D, Caramaschi P, Cesare Guidi G. Evaluation of cardiac laboratory markers in patients with systemic sclerosis. *Clin Biochem.* 2006;39(9):913-917.
26. Kotani K, Kimura S, Gugliucci A. Paraoxonase-1 and ischemia-modified albumin in patients with end-stage renal disease. *J Physiol Biochem.* 2011;67(3):437-441.
27. Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, Collinson PO, Brecker SJ. Ischemia-modified albumin predicts mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(3):493-502.
28. Van Rijn BB, Franx A, Sikkema JM, van Rijn HJ, Bruinse HW, Voorbij HA. Ischemia modified albumin in normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2008;27(2):159-167.
29. Ustün Y, Engin-Ustün Y, Oztürk O, Alanbay I, Yaman H. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress marker in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24(3):418-421.
30. Gafsou B, Lefèvre G, Hennache B, Houfflin Debarge V, Ducloy-Bouthors AS. Maternal serum ischemia-modified albumin: a biomarker to distinguish between

normal pregnancy and preeclampsia? *Hypertens Pregnancy*. 2010;29(1):101-111.

31. Chen CY, Tsai WL, Lin PJ, Shiesh SC. The value of serum ischemia-modified albumin for assessing liver function in patients with chronic liver disease. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(11):1817-1821.
32. Jalan R, Schnurr K, Mookerjee RP, Sen S, Cheshire L, Hodges S, Muravsky V, Williams R, Matthes G, Davies NA. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology*. 2009;50(2):555-564.
33. Karahan SC, Sonmez M, Saglam F, Mentese A, Erkut N, Topbas M, Kopuz M, Cobanoglu U. Can ischemia-modified albumin be a valuable indicator of tissue ischemia in polycythemia vera? *Hematology*. 2010;15(3):151-156.
34. Mastella AK, Moresco RN, da Silva DB, Becker AM, Duarte MM, Giovelli LL, da Silva SH, Rossato L, Moretto MB, da Silva JE. Evaluation of ischemia-modified albumin in myocardial infarction and prostatic diseases. *Biomed Pharmacother*. 2009; 63(10):762-766.
35. Stachowicz-Stencel T, Synakiewicz A, Owczarzak A, Sliwińska A, Aleksandrowicz-Wrona E, Lysiak-Szydowska W, Balcerska A. Ischemia-modified albumin as a biochemical marker in children with neuroblastoma and soft tissue sarcomas. *J Clin Lab Anal*. 2011;25(4):255-258.
36. Stachowicz-Stencel T, Synakiewicz A, Owczarzak A, Aleksandrowicz-Wrona E, Sliwiska A, Lysiak-Szydowska W, Balcerska A. The antioxidant status and response to therapy in children with soft tissue sarcomas and neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(4):561-568.
37. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus - Preliminary report. *Dis Markers*. 2008;24(6):311-317.
38. Kaefer M, Piva SJ, De Carvalho JA, Da Silva DB, Becker AM, Coelho AC, Duarte MM, Moresco RN. Association between ischemia modified albumin, inflammation and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem*. 2010;43(4-5):450-454.

39. Turk A, Nuhoglu I, Mentese A, Karahan SC, Erdol H, Erem C. The relationship between diabetic retinopathy and serum levels of ischemia-modified albumin and malondialdehyde. *Retina*. 2011;31(3):602-608.
40. Ukinc K, Eminagaoglu S, Ersoz HO, Erem C, Karahan C, Hacıhasanoglu AB, Kocak M. A novel indicator of widespread endothelial damage and ischemia in diabetic patients: ischemia-modified albumin. *Endocrine*. 2009;36(3):425-432.
41. Cakir E, Ozbek M, Ozkaya E, Colak N, Cakal E, Sayki M, Gungunes A, Aliyazicioglu Y, Mentese A, Delibasi T. Oxidative stress markers are not valuable markers in lean and early age of polycystic ovary syndrome patients. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(7):178-182.
42. Caglar GS, Oztas E, Karadag D, Pabuccu R, Demirtas S. Ischemia-modified albumin and cardiovascular risk markers in polycystic ovary syndrome with or without insulin resistance. *Fertil Steril*. 2011;95(1):310-313.
43. Montagnana M, Lippi G, Fava C, Minuz P, Santonastaso CL, Arosio E, Guidi GC. Ischemia-modified albumin and NT-prohormone-brain natriuretic peptide in peripheral arterial disease. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(2):207-212.
44. Ma SG, Wei CL, Hong B, Yu WN. Ischemia-modified albumin in type 2 diabetic patients with and without peripheral arterial disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(10):1677-1680.
45. Piva SJ, Duarte MM, Da Cruz IB, Coelho AC, Moreira AP, Tonello R, Garcia SC, Moresco RN. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in obesity. *Clin Biochem*. 2011;44(4):345-347.
46. Kazanis K, Dalamaga M, Kassi E, Nounopoulos C, Manolis AS, Merantzi G, Jullien G, Dionyssiou-Asteriou A. Serum levels of ischemia modified albumin in overweight/obese postmenopausal women: a potential biomarker of atherosclerotic burden associated with oxidative stress. *Maturitas*. 2011;70(2):182-187.
47. Duarte MM, Rocha JB, Moresco RN, Duarte T, Da Cruz IB, Loro VL, Schetinger MR. Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clin Biochem*. 2009;42(7-8):666-671.
48. Valle Gottlieb MG, da Cruz IB, Duarte MM, Moresco RN, Wiehe M, Schwanke CH, Bodanese LC. Associations among metabolic syndrome, ischemia,

inflammatory, oxidatives, and lipids biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):586-591

49. Dawie J, Chawla R, Worku Y, Azazh A. Diagnosis of ischemic heart disease using CK-MB, troponin-I and ischemia modified albumin. *Ethiop Med J.* 2011;49(1):25-33.
50. Dundar ZD, Cander B, Gul M, Karabulut KU, Girisgin S. Serum ischemia-modified albumin levels in an experimental acute mesenteric ischemia model. *Acad Emerg Med.* 2010;17(11):1233-1238.
51. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(2):177-184.
52. Ma SG, Yang LX, Bai F, Xu W, Hong B. Ischemia-modified albumin in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *Eur J Intern Med.* 2012;23(6):136-140.
53. Ersoy K, Anaforoğlu İ, Algün E. Serum ischemic modified albumin levels might not be a marker of oxidative stress in patients with hypothyroidism. *Endocrine.* 2013; 43(2):430-433.
54. Melded Shlomo, Polonsky S. Kenneth, Larsen P. Reed, Kronenberg M. Henry Williams Textbook of Endocrinology, 12th Edition, 2011, pp.327-475.
55. Greenspan Francis S. Disorders of the thyroid. In: Greenspan Francis S, Gardner David G: Basic & Clinical Endocrinology. Seventh edition, McGraw-Hill, 2004, pp.251-272.
56. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu 5. Baskı, Ankara, 2013, pp.13-20.
57. Lee Goldman, Andrew I. Schafer, Goldman's Cecil Medicine 23rd Edition, 2011, pp. 1699-1712.
58. Cooper D.S, Braverman E.L, The Thyroid. Tenth Edition, 2013, pp.628-633.
59. Çetinkalp Ş, Tiroid ve Hastalıkları, Endokrinoloji, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, 2011, pp. 49-126.

60. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379(9821):1142-1154.
61. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt–albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia - a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19(4):311-315.
62. McCord J. Oxygen-derived free radicals in post ischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312(3):159-163
63. Cobbe SM, Poole-Wilson PA. The time of onset and severity of acidosis in the myocardial ischemia. *J Mol Cell Biol* 1980;12(8):745-760.
64. Berenshtein E, Mayer B, Goldberg C, et al. Patterns of mobilization of copper and iron following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29(11):3025-3034.
65. Bar–Or D, Lau E, Rao N, Bampos N, Winkler JV, Curtis CG. Reduction in the cobalt binding capacity of human albumin with myocardial ischemia. *Ann Emerg Med* 1999;34(4):56
66. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19(4):311-315.
67. *Turkish Journal of Biochemistry*, Volume 34, Special Issue 1, Year 2009, pp. 45.
68. Dusek J, St’asek J, Tichy M, Bis J, Gregor J, Vojacek J, et al. Prognostic significance of ischemia modified albumin after percutaneous coronary intervention. *Clin Chim Acta* 2006;367(1-2):77-80.
69. Barbe F, Klein M, Chango A, Fremont S, Gerard P, Weryha G, et al. Homocysteine, folate, vitamin B12, and transcobalamins in patients undergoing successive hypo-and euthyroid states. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86(4): 1845-1846.
70. Nagasaki T, Inaba M, Shirakawa K, Hiura Y, Tahara H, Kumeda Y, et al. Increased

Levels of C-reactive protein in hypothyroid patients and its correlation with arterial Stiffness in the common carotid artery. *Biomed Pharmacother* 2007;61(2-3):167-172.

71. Diekman MJ, van der Put NM, Bloom HJ, Tijssen JG, Wiersinga WM, Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54(2):197-204.
72. Demirbaş B, Ozkaya M, Cakal E, Culha C, Gulcelik N, Koc G, et al. Plasma homocysteine levels in hyperthyroid patients. *Endocr J* 2004;51(1):121-125
73. Santi A, Duarte MM, Moresco RN, Menezes C, Bagatini MD, Schetinger MR, et al. Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress biomarkers in overt hypothyroidism. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(11):1635-1639.
74. Lee WY, Suh JY, Rhee EJ, Park JS, Sung KC, Kim SW, Plasma CRP, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B and Lpa levels according to thyroid function status. *Arch Med Res* 2004;35(6):540-545.
75. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002;12(4):267–293.
76. Diekman T, Demacker PN, Kastelein JJ, Stalenhoef AF, Wiersinga WM. Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998;83(5):1752–1755.
77. Sundaram V, Hanna AN, Koneru L, Newman H.A, Falko J.M. Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82(10):3421–3424.
78. Liu XQ, Rahman A, Bagdade JD, Alaupovic P, Kannan CR. Effect of thyroid hormone on plasma apolipoproteins and apoA- and apoB-containing lipoprotein particles. *European Journal of Clinical Investigation* 1998;28(4):266-270.
79. Salter AM, Hayashi R, al-Seeni M, Brown NF, Bruce J, Sorensen O, et al. Effects of hypothyroidism and high-fat feeding on mRNA concentrations for the low-density-lipoprotein receptor and on acyl-CoA: cholesterol acyltransferase activities in rat liver. *Biochemical Journal* 1991;276(3): 825-832.
80. Barış N, Demir M, Ataytay A, Çuhadar S, Köseoğlu S. Cardiovascular risk factors in hypothyroidism and hyperthyroidism. *The Journal of New Medicine* 2011;28(5):30-33

- 81.** Venditti P, Balestrieri M, Di Meo S, De Leo T, Effect of thyroid satate on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *J Endocrinol* 1997;155(1):151-157.
- 82.** Oge A, Sozmen E, Karaoğlu AO. Effect of thyroid function on LDL oxidation in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Endocr Res* 2004;30(3):481-489.
- 83.** Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987;107(4):526-545.
- 84.** Manson PN, Anthenelli RM, Im MJ, Bulkley GB, Hoopes JE. The role of oxygen-free radicals in ischemic tissue injury in island skin flaps. *Ann Surg* 1983;198(1):87-90.
- 85.** Stohs SJ. The role of free radicals in toxicity and disease. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1995;6(3-4):205-228.
- 86.** Torun M, Yardım S, Gönenç A, Sargın H. Çeşitli kanser vakalarında serum MDA düzeyleri. *Biyokimya dergisi* 1995;20(1):1-7
- 87.** Cochrane CG. Cellular injury by oxidants. *Am J Med* 1991;91:23S-30S.
- 88.** Parantainen J, Vapaatalo H, Hokkanen E. Clinical aspects of prostaglandins and leukotrienes in migraine. *Cephalalgia* 1986;6 Suppl 4:95-101.
- 89.** De Groot H. Reactive oxygen species in tissue injury. *Hepatogastroenterology* 1994;41(4):328-332.
- 90.** Carroll E. Cross. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987;107(4): 526-545.
- 91.** Goswami K, Nandakumar DN, Koner BC, Bobby Z, Sen SK. Oxidative changes and desialylation of serum proteins in hyperthyroidism. *Clin Chim Acta* 2003;337(1-2):163-168
- 92.** Das K, Chainy GB. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defence system by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 2001;1537(1):1-13.
- 93.** Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V, et al. Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. *Horm Metab Res* 1999;31(11):620-624.



- 94.** Konukoğlu D. Hiper- ve hipotiroidizmde oksidatif stres. *Endokrinolojide Yönelişler* 2000;9(4):156-159.
- 95.** Komosinska-Vassev K, Olczyk K, Kucharz EJ, et al. Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease during therapy. *Clin Chem Acta* 2000;300(1-2):107-117.
- 96.** Guerra LN, Rios de Molina MC, Miler EA, Moiguer S, Karner M, Burdman JA. Antioxidant and methimazole in the treatment of Graves' disease: effect on urinary malondialdehyde levels. *Clin Chim Acta* 2005;352(1-2):115-120.
- 97.** Sugawara M, Kita T, Lee ED, et al. Deficiency of superoxide dismutase in endemic goiter tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(6):1156-1161
- 98.** Erkişç A, Erkişç M, Gümüşlü S, Yücel G, Özben T. Vitamin E levels in thyroid diseases. *Turk J Med Sci* 1996;26(3):7-9.
- 99.** Dumitriu L, Bartoc R, Ursu H, Purice M, Ionescu V. Significance of high levels of serum malonyldialdehyde (MDA) and ceruloplasmin (CP) in hyper and hypothyroidism. *Endocrinologie.* 1988;26(1):35-38.
- 100.** Krishnamurthy S, Prasanna D. Serum vitamin E and lipid peroxidation in malnutrition, hyper-and hypothyroidism. *Acta Vitaminol Enzymol* 1984;6(1):17-21
- 101.** Yagi, K: Assay of blood plasma or serum. *Methods of Enzymology*, 1984;109:328-331
- 102.** Uchiyama, M., Mihara, M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analytical Biochemistry*, 1978;86(1):271-278.
- 103.** Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes – review and clinical implications *Clin Chem Lab Med* 2011;49(2):177–184
- 104.** Santi A, Duarte MM, de Menezes CC, Loro VL. Association of lipids with oxidative stress biomarkers in subclinical hypothyroidism. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:856359.
- 105.** Reddy VS, Gouroju S, Suchitra MM, Suresh V, Sachan A, Srinivasa Rao PV, Bitla AR. Antioxidant defense in overt and subclinical hypothyroidism. *Horm Metab Res.* 2013;45(10):754-758.

- 106.** Torun AN, Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Pamuk BO, Isbilen E, Tutuncu NB. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(3):469-474.
- 107.** Cebeci E, Alibaz-Oner F, Usta M, Yurdakul S, Erguney M. Evaluation of oxidative stress, the activities of paraoxonase and arylesterase in patients with subclinical hypothyroidism. *J Investig Med*. 2012;60(1):23-28.
- 108.** Öztürk Ü, Vural P, Özderya A, Karadağ B, Doğru-Abbasoğlu S, Uysal M. Oxidative stress parameters in serum and low density lipoproteins of Hashimoto's thyroiditis patients with subclinical and overt hypothyroidism. *Int Immunopharmacol*. 2012;14(4):349-352.
- 109.** Coria MJ, Pastrán AI, Gimenez MS. Serum oxidative stress parameters of women with hypothyroidism. *Acta Biomed*. 2009;80(2):135-139.
- 110.** Kebapçılar L, Akinci B, Bayraktar F, Comlekci A, Solak A, Demir T, Yener S, Küme T, Yesil S. Plasma thiobarbituric acid-reactive substance levels in subclinical hypothyroidism. *Med Princ Pract*. 2007;16(6):432-436.
- 111.** Nanda N, Bobby Z, Hamide A. Association of thyroid stimulating hormone and coronary lipid risk factors with lipid peroxidation in hypothyroidism. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(5):674-679.
- 112.** Nanda N, Bobby Z, Hamide A, Koner BC, Sridhar MG. Association between oxidative stress and coronary lipid risk factors in hypothyroid women is independent of body mass index. *Metabolism*. 2007;56(10):1350-1355.
- 113.** Baskol G, Atmaca H, Tanriverdi F, Baskol M, Kocer D, Bayram F. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007;115(8):522-526.
- 114.** Tejavathi B, Suchitra MM, Suresh V, Reddy VS, Sachan A, Srinivas Rao PV, Bitla AR. Association of lipid peroxidation with endothelial dysfunction in patients with overt hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121(5):306-309.
- 115.** Lassoued S, Mseddi M, Mnif F, Abid M, Guermazi F, Masmoudi H, El Feki A, Attia H. A comparative study of the oxidative profile in Graves' disease,

Hashimoto's thyroiditis, and papillary thyroid cancer. *Biol Trace Elem Res.* 2010;138(1-3):107-115.

116. Messarah M, Saoudi M, Boumendjel A, Boulakoud MS, Feki AE. Oxidative stress induced by thyroid dysfunction in rat erythrocytes and heart. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2011;31(1):33-41.
117. Cetinkaya A, Kurutas EB, Buyukbese MA, Kantarceken B, Bulbuloglu E. Levels of malondialdehyde and superoxide dismutase in subclinical hyperthyroidism. *Mediators Inflamm.* 2005;2005(1):57-9
118. Rybus-Kalinowska B, Zwirska-Korczala K, Kalinowski M, Kukla M, Birkner E, Jochem J. Activity of antioxidative enzymes and concentration of malondialdehyde as oxidative status markers in women with non-autoimmunological subclinical hyperthyroidism. *Endokrynol Pol.* 2009;60(3):199-202.
119. Rybus-Kalinowska B, Zwirska-Korczala K, Kalinowski M, Kukla M, Birkner E, Jochem J. Activity of antioxidative enzymes and concentration of malondialdehyde as oxidative status markers in women with newly diagnosed Graves-Basedow disease and after thiamazole therapy leading to euthyroidism. *Pol Arch Med Wewn.* 2008;118(7-8):420-425.
120. Adali M, Inal-Erden M, Akalin A, Efe B. Effects of propylthiouracil, propranolol, and vitamin E on lipid peroxidation and antioxidant status in hyperthyroid patients. Adali M, Inal-Erden M, Akalin A, Efe B. *Clin Biochem.* 1999;32(5):363-367.
121. Guerra LN, Moiguer S, Karner M, de Molina MC, Sreider CM, Burdman JA. Antioxidants in the treatment of Graves disease. *IUBMB Life.* 2001;51(2):105-109.
122. Alicigüzel Y, Ozdem SN, Ozdem SS, Karayalçin U, Siedlak SL, Perry G, Smith MA. Erythrocyte, plasma, and serum antioxidant activities in untreated toxic multinodular goiter patients. *Free Radic Biol Med.* 2001;30(6):665-670.
123. Ozdem S, Alicigüzel Y, Ozdem SS, Karayalçin U. Effects of propylthiouracil treatment on antioxidant activities in blood of toxic multinodular goiter patients. *Pharmacology.* 2000;61(1):31-36

- 124.** Andryskowski G, Owczarek T. The evaluation of selected oxidative stress parameters in patients with hyperthyroidism. *Pol Arch Med Wewn.* 2007 ;117(7):285-289.
- 125.** Tsai CC, Wu SB, Cheng CY, Kao SC, Kau HC, Lee SM, Wei YH. Increased response to oxidative stress challenge in Graves' ophthalmopathy orbital fibroblasts. *Mol Vis.* 2011;17:2782-2788.
- 126.** Seven A, Seymen O, Hatemi S, Hatemi H, Yiğit G, Candan G. Lipid peroxidation and vitamin E supplementation in experimental hyperthyroidism. *Clin Chem.* 1996;42(7):1118-1119.
- 127.** Messarah M, Boumendjel A, Chouabia A, Klibet F, Abdennour C, Boulakoud MS, Feki AE. Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats. *Exp Toxicol Pathol.* 2010;62(3):301-310.
- 128.** Lee Y, Park YJ, Ahn HY, Lim JA, Park KU, Choi SH, Park do J, Oh BC, Jang HC, Yi KH. Plasma FGF21 levels are increased in patients with hypothyroidism independently of lipid profile. *Endocr J.* 2013;60(8):977-983.
- 129.** Ito M, Kitanaka A, Arishima T, Kudo T, Nishihara E, Kubota S, Amino N, Hiraiwa T, Hanafusa T, Miyauchi A. Effect of L-thyroxine replacement on apolipoprotein B-48 in overt and subclinical hypothyroid patients. *Endocr J.* 2013;60(1):65-71.
- 130.** Peppas M1, Betsi G, Dimitriadis G. Lipid abnormalities and cardiometabolic risk in patients with overt and subclinical thyroid disease. *J Lipids.* 2011;2011:575840.
- 131.** Wang CY, Chang TC, Chen MF. Associations between subclinical thyroid disease and metabolic syndrome. *Endocr J.* 2012;59(10):911-917.
- 132.** Nah EH, Lee JG. The relationship between thyroid function and the risk factors of cardiovascular disease at female medical checkups. *Korean J Lab Med.* 2009;29(4):286-292.
- 133.** Yönel O, Dökmetaş HS, Aslan SM, Erselcan T. Is antithyroid treatment really relevant for young patients with subclinical hyperthyroidism? *Endocr J.* 2002;49(3):307-314.

- 134.** Mugii S, Hanada H, Takeoka K, Hidaka Y, Masuda D, Ohama T, Toyama Y, Yamashita S. Clinical significance of apolipoprotein B-48 (apoB-48) in patients with thyroid disease. *Rinsho Byori*. 2009;57(11):1058-1063.
- 135.** Erem C, Ucuncu O, Yilmaz M, Kocak M, Nuhoglu İ, Ersoz HO. Increased thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and decreased tissue factor pathway inhibitor in patients with hyperthyroidism. *Endocrine*. 2009;36(3):473-478.
- 136.** Kung AW, Pang RW, Lauder I, Lam KS, Janus ED. Changes in serum lipoprotein(a) and lipids during treatment of hyperthyroidism. *Clin Chem*. 1995;41(2):226-231.