

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Mustafa ÜNALDI

**HİPERTİROİDİLİ ve HİPOTİROİDİLİ
HASTALARDAN ELDE EDİLEN H_b A_{1-C} VE
FRUKTOZAMİN DEĞERLERİ İLE BAZI
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN NORMALLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Bio. Mustafa YÖNTEM

KONYA - 1989

K I S A L T M A L A R

ATP	: Adenozin Tri Fosfat
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
BM	: Bazal Metabolizma
cAMP	: Siklik Adenozin Mono Fosfat
DİT	: Diiyodotirozin
dL	: Desilitre
Hb	: Hemoglobin
g	: Gram
LATS	: Uzun Etkili Tiroid Stimülatör
L	: Litre
MİT	: Monoiyodotirozin
ml	: Mililitre
mmol	: milimol
μ l	: Mikrolitre
SD	: Standart Deviasyon
TRH	: Triotropin Realesing Hormone
T ₃	: Triiyodotironin
T ₄	: Tiroksin : Tetraiyodotironin
TSH	: Tiroid Stimülan Hormone
TBG	: Tiroksin Bağlayan Globulin
TBPA	: Tiroksin Bağlayan Pre Albumin

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sahife</u>
1. G İ R İ Ő	1
1.1. Tiroid Bezi Hakkında Genel Bilgiler	2
1.1.1. Tiroid Bezinin Anatomik Yapısı	2
1.1.2. Tiroid Bezinin Histolojik Yapısı.....	3
1.1.3. Tiroid Hormonlarının Oluşumu ve Salgılanması.	3
1.1.3.1. Tiroid Hormonlarının Kanda Taşınması.....	7
1.1.3.2. Tiroid Hormonlarının Metabolik ve Fizyolojik Etkileri	7
1.1.3.3. Tiroid Hormonlarının Kalorijenik Etkisi....	9
1.1.3.4. Tiroid Hormonlarının Karbonhidrat Meta- bolizmasına Etkisi	9
1.1.3.5. Tiroid Hormonlarının Protein Sentezine Etkisi	10
1.1.3.6. Tiroid Hormonlarının Lipid Metabolizmasına Etkisi	11
1.1.3.7. Tiroid Hormonlarının Mitokondri Üzerine Etkisi	12
1.1.4. Tiroid Hormonlarının Diğer Fizyolojik Etkileri	13
1.1.5. Tiroid Hormonlarının Salınış Mekanizması ...	13
1.1.6. Hipertiroidizm	15
1.1.6.1. Hipertiroidinin Klinik Belirtileri	17

1.1.7. Hipotiroidizm	18
1.1.7.1. Genel Belirtileri	18
1.2. Çalıştığımız Parametreler Hakkında Bilgiler ...	19
1.2.1 HbA _{1c}	19
1.2.2. Serum Fruktozamini	20
1.2.3. Hemoglobin Elektrofrezisi	22
1.2.4. Total Protein ve Albumin	23
2. MATERYAL ve METOD	25
2.1. Materyal	25
2.2. Kullanılan Malzeme, Cihaz ve Kimyasal Maddeler..	29
2.3. Metodlar	31
2.3.1. HbA _{1c}	31
2.3.2. Serum Fruktozamini	32
2.3.3. Hemoglobin Elektrofrezisi	33
2.3.4. Hemoglobin Konsantrasyonu	34
2.3.5. Hormon Analizleri	34
2.3.6. İstatistiksel Analiz	37
2.3.7. Korelasyon Katsayısının Hesaplanması	39
3. BULGULAR	41
4. TARTIŞMA	47
4.1. Kullanılan Metodlarla ilgili Tartışma	47
4.2. Bulgularla ilgili Tartışma	49
5. SONUÇ	55
6. ÖZET	56
KAYNAKLAR	58

1. G İ R İ Ő

Tiroid hastalıkları bugün poliklinik ve kliniklerde hekimini ençok meŐgul eden Endokrin hastalıklardır ve bütün metabolizma ile yakından iliŐkileri vardır. Bu bez görünüm itibarı ile çok küçük olmasına rağmen fonksiyon olarak önemli görevlere sahiptir. Çünkü Şahsın uzvî, aklî ve cinsî geliŐimi ile yakından ilgilidir (1). Öyle ki Şahsın kilosundan boyuna, üretmesine ve hatta topluma adapte olabilmesine kadar çok önemli görevleri üstlenmiŐ bir uzvumuzdur. Özellikle hipertiroidi vakalarında karbonhidrat metabolizmasının bozukluklarının patolojik etkinlik, yaygınlık ve ciddiyeti tam olarak belirlenebilmiŐ değildir. Hele kan Şekeri belirlenmesi ile bir yaklaŐım sağlamak hemen hemen imkansızdır. Bugün artık diabetlilerde bile tek başına AKŞ analizi objektif bir bulgu olmaktan uzak görölmektedir. GeliŐmiŐ ölkelerde bunun yerine daha gerçekçi değerler konulmaya çalıŐılmaktadır. Bu değerlerin başında glikozillenmiş proteinler (Serum Fruktozamin, HbA_{1-C}) gelmektedir (2, 3,4,5,6,7,8,9,10,11).

Glikozillenmiş proteinlerin oluşumu uzun süren kan Şekeri yüksekliklerine bağlı olarak teŐekköl etmekte olup çok değişken bir parametre değildir. Bu olay non-enzimatik olarak gerçekteleŐmektedir (5,6,12,13). Bu parametreler aynı zamanda gliseminin

kontrolünün bir indeksi olabileceği gibi hipertiroidi ve hipotiroidide karbonhidrat metabolizması değişikliklerinin bir belirleyicisi gibi de görülmektedir (3).

Biz de bu çalışmada Hipertiroidi ve Hipotiroidi ile çalıştığımız parametreler arasında bir ilginin olup olmadığını araştırdık.

1.1. TİROİD BEZİ HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Tiroid bezi boyun bölgesinde, trekeanın önünde farinksin yanlarında yerleşmiş bir iç salgı organıdır ve bu bez **isthmus** ile birbirine bağlı iki lobdan oluşmuştur (14,15,16,17,18,19). Tiroid bezinin ağırlığı yaşa, cinse ve coğrafi bölgelere bağlı olarak değişmeler gösterir (15). Normal yetişkin bir insanda bu bezin ağırlığı 25-30 gr kadardır (16). Genellikle kadınlarda daha büyüktür (15). Tiroid bezi şahsın mental, genital ve somatik gelişmesinde önemli rolü olan bir bezdir (1). Bu bez embriyolojik olarak troglossal kanaldan, yani farinksten teşekkül eder. Embriyolojik devrenin 10. haftasından sonra tiroid bezi hormon yapacak duruma gelir (20).

1.1.1. TİROİD BEZİNİN ANATOMİK YAPISI

Tiroid bezi çoğunlukla iki yan lob, önde yan lobları birbirine bağlayan isthmus parçası olmak üzere üç parçadan meydana gelir. Bazı vakalarda (% 25-30) Pramidal lob denilen dördüncü parçası da bulunur (18). Yutkunma ile hareket eder, inspeksi-

yonla görülmez, palpasyonla genellikle farkedilir (20).

1.1.2. TİROİD BEZİNİN HİSTOLOJİK YAPISI

Tiroid bezinden yapılan bir kesitin histolojik muayenesinde birbirinden bağ dokusu ile ayrılmış 0.5-1.12 mm arası çapta "acinus" adı verilen tek katlı epitelle çevrili ve tiroid bezinin en ufak fonksiyonel ünitesi olan kesecikler (foliküller) görülür (15). Foliküllerin etrafı kapiller ağı ile çevrilidir. Ayrıca sempatik ve parasempatik sinirler de foliküllerin etrafında bir ağ meydana getirir. Organizmada böbreklerden sonra en fazla kan alan organ olup dakikada tiroid bezinin gramı başına 5 ml kan geçer (17,20,21).

Tiroid bezi 150-300 mikron çaplara sahip içi kolloid adı verilen bir salgı maddesi ile dolu çok sayıda kapalı foliküllerden oluşmuştur. Bu kolloid içinde "Troglobulin" adı verilen ve tiroid hormonlarının öncülerini içeren büyük bir protein molekülü bulunur (22,23,24).

Foliküllerce yapılan salgı ürününün yani hormonların vücutta fonksiyon görebilmesi için folikül epitelinden geriye emilerek kana geçmesi gerekmektedir (21).

1.1.3. TİROİD HORMONLARININ OLUŞUŞUMU ve SALGILANMASI

Tiroid hormonlarının yapımında gerekli olan iyodür, alınan besinlerden ve sulardan mide-barsak yoluyla emilir. Çok az bir kısmı ise solunumla alınır. Tiroid bezinin iyod mineraline

özel bir affinitesi (ilgisi) vardır. Folikül hücreleri tarafından yakalanan elementer iyot, peroksidaz enzimi ile oksidasyona uğrar ve organik iyoda dönüşür (25).

Folikül hücresinde troglobulin molekülünün yapısında bulunan tirozin aminoasidi ile yukarıda anlatıldığı şekilde okside duruma geçen iyot birleşerek Monoiyodotirozin (MIT) molekülü oluşur. Bir molekül MIT, okside iyodla tekrar birleşerek DİT'i oluşturur. İki molekül DİT'in birleşmesi Tiroksin hormonunu (T_4), bir molekül MIT ile bir molekül DİT'in birleşmesi ise Triiyodotironini (T_3) meydana getirir (25,26,27,28,29). MIT, DİT, T_3 ve T_4 hormonları troglobulin molekülüne bağlı olarak folikül boşluğu içine salgılanır. Tiroid bezinin apikal hücreleri yalancı ayaklar çıkararak kolloidin bir parçasını hücre içine alır. Vakuollerin içinde bulunan Lizozomal proteinaz enzimleri ile troglobulin sindirildiğinden T_3 , T_4 , MIT ve DİT açığa çıkar. Hormon haline dönüşememiş olan MIT ve DİT deiodinasyona (dehalojenasyon) uğrar. Açığa çıkan iyot ise tekrar hormon yapımında kullanılır. T_3 ve T_4 hormonları ise dolaşıma verilir (25,27,28,30).

Tiroid bezinden salgılanan hormonun yaklaşık % 90'ı Tiroksin (T_4), % 10'u ise Triiyodotironin (T_3) dir (19,24,25,28,29).

Kanda T_3 ve T_4 hormonlarının tamamına yakını proteinlere bağlı olarak taşınır. Kanda tiroid hormonlarını bağlayan proteinler şunlardır:

a) TBG (Tiroksin Bağlayan Globulin): Glikoprotein yapısındadır ve T_4 'ü T_3 'den daha çok bağlar. Tiroid hormonlarının yaklaşık % 75-85'ini bu protein bağlar (31).

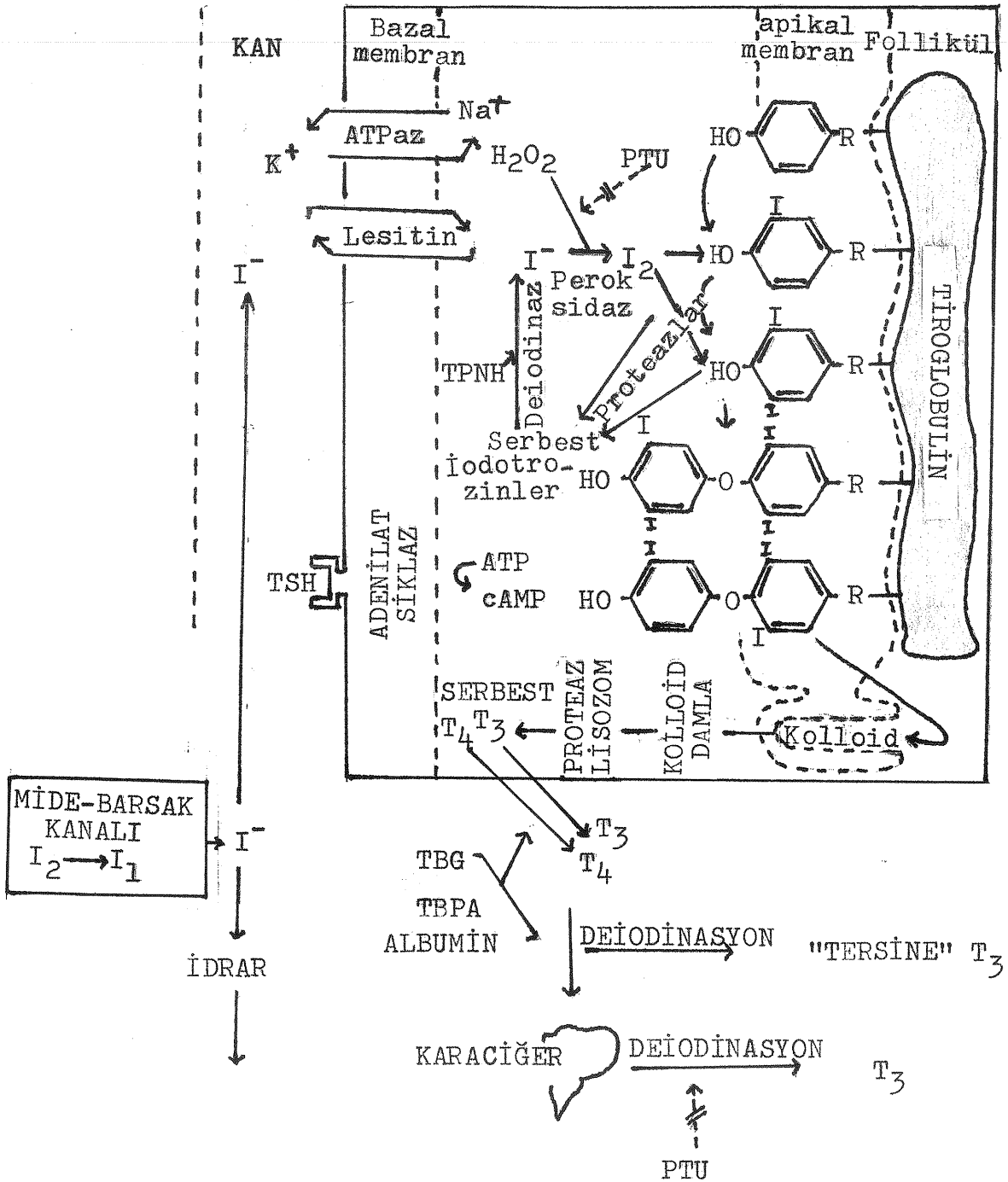
b) TBPA (Tiroksin Bağlayan Pre Albumin): Hemen sadece tiroksini bağlar. Bağlama kapasitesi TBG'e nazaran çok düşüktür.

c) Albumin: Bu ise T_3 'ü T_4 'den daha fazla bağlar fakat bağlama kapasitesi diğerlerinden daha az olanıdır (20,26,30,32,33).

Dolaşımdaki T_3 'ün yaklaşık % 15'i tiroid bezi tarafından yapılır. Geriye kalan % 85'lik bölümü ise T_4 'ün dış halkasının bir iyot kaybetmesiyle (monodeiodinasyon) meydana gelmektedir. Bu olay ise daha çok karaciğerde cereyan eder (25,28,29,30,34,35).

Birçok araştırmacılar T_3 'ü T_4 'ten daha önemli olarak kabul etmektedirler. Bunun nedeni T_3 'ün biyolojik olarak T_4 'ten daha etkili olmasındandır (26,36,37). Bazı araştırmacılar ise T_4 'ü prohormon T_3 'ü de biyolojik olarak aktif hormon kabul ederler (26,32).

T_3 ve T_4 meydana gelmesi için gerekli bütün reaksiyonlar hipofizden salgılanan Tiroid Stimülan Hormone (TSH)'un etkisi ve kontrolü altında cereyan eder. Hipofizden salgılanan TSH miktarı dolaşımdaki serbest T_3 (ve olasılıkla serbest T_4) düzeyi tarafından bir negatif feet back mekanizmasıyla düzenlenir (16,30).



Şekil-1: Tiroid Hormonlarının Biyosentezi (30)

1.1.3.1. TİROİD HORMONLARININ KANDA TAŞINMASI

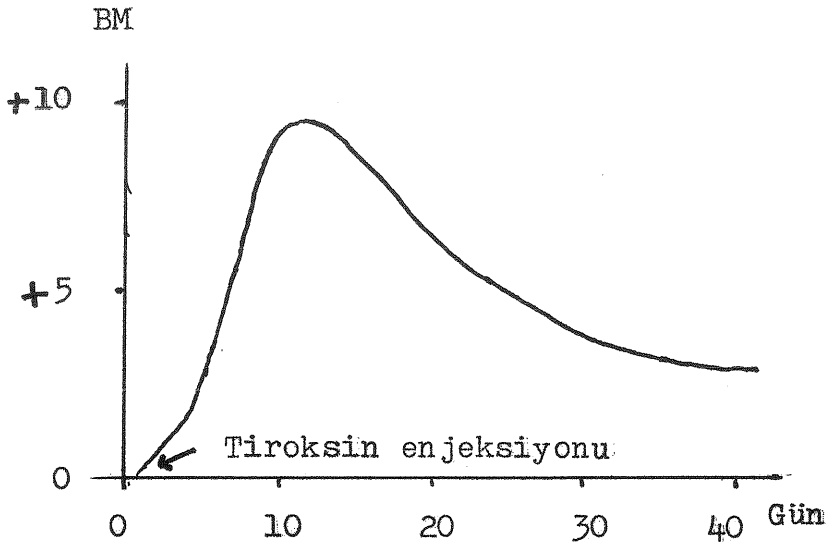
Folikül hücreleri kandan büyük miktarda iyot alıp biriktirme yeteneğindedir (DİT olarak). Bu iyot kolloit sıvının içine salgılanan glikoprotein tabiatındaki "Troglobulin" denen proteinin yapısına katılır. Kolloid içindeki proteolitik enzimler; troglobulini aminoasitlere ve türevlerine kadar parçalar. Bu aminoasit türevlerinden biri % 65 iyot içeren Tiroksin (T_4) dir. Tiroksin, kan sıvısına geçer ve kan plazmasının daha önce sayılmış olan proteinleriyle gevşekçe bağlanarak taşınır (17). Ancak T_4 'ün % 0.04'ü T_3 'ün de % 0.4'ü serbest olarak taşınır. Bu oranda yüksek bağlanma ile hem dokulara etki ayarlanmış olur hem de böbreklerden atılma önlenir (19,24,30).

1.1.3.2. TİROİD HORMONLARININ METABOLİK ve FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Tiroid hormonlarının çok çeşitli etkileri vardır. Primer etkisi ise birçok dokuda kalorijenik etkisidir. Tiroid hormonları yine önemli derecede bir etken olarak büyüme, gelişme ve seksüel maturasyon için gereklidir (26,30,31).

İnsanda büyük miktarda tiroksin zerkini izleyen 2-3 gün içinde metabolik hızda herhangi bir değişiklik tesbit edilememiştir. Bu bulgu tiroksinin etkisi başlamadan önce uzun bir latent periyodunun geçtiğini gösterir. Aktivite başladıktan sonra 10-12 gün içinde tiroksinin etkisi maksimum hıza ulaşmaktadır. Daha sonra yarı ömrü 15 gün olmak üzere aktivitesi düşer. Akti-

vitenin bir bölümü 6 hafta ile 2 ay kadar devam eder (24,31,36,37,38).



Şekil 2: Tek büyük doz Tiroksin ile Bazal Metabolizma hızında görülen uzun süreli etki (24).

Bunların yanında diğer etkileri ise şöyle sıralanabilir: Kalp kontraksiyonlarını stimüle etme, protein sentezi stimülasyonu, kolesterol ve trigliseritlerin sentezi ve yıkımını artırma, vitamin kullanımını dolayısıyla ihtiyacını artırma ve beta reseptörlerinin katekolaminlere duyarlılığını artırmasıdır (26,30,31).

1.1.3.3. TİROİD HORMONLARININ KALORİJENİK ETKİSİ

Tiroid hormonlarının en bariz etkisi, dokuların metabolizmasını ve oksijen kullanma hızını artırmasıdır. Bu etkiler sonucu vücut ısı üretimi artar. Çok miktarda hormon salgılandığı zaman bazal metabolizma hızı normalin % 50-100'ü kadar yükselir. Hormon yetersizliğinde ise % 35-45 kadar azalır. Hipertiroidide protein sentezi artmakla beraber protein katabolizması daha da yükselir (19,24,30).

Tiroid hormonları; beyin, retina, dalak, testis dokusu, akciğer gibi önemli birkaç doku dışında vücudun tüm dokularında metabolik aktiviteyi artırır. Tiroid hormonları Mitokondride ATP yapımı ve oksidatif fosforilasyonu doğrudan doğruya artırdığına göre bu tür bir etki için mitokondride tiroid hormonu reseptörleri bulunması gerekir. Araştırmalar mitokondri iç membranında tiroid hormonlarına karşı aşırı affinitesi olan ve hormonu bağlayan bir komponent ortaya koymuştur. Tiroid hormonlarının beyin, retina, dalak, testis dokusu ... üzerine kaloriyenik etkisinin olmamasını araştırmacılar bu dokuların mitokondrilerinde tiroid hormonları reseptörü bulunmadığını ileri sürerek izah etmeye çalışmaktadırlar (19,24,30).

1.1.3.4. TİROİD HORMONLARININ KARBONHİDRAT METABOLİZMASINA ETKİSİ

Tiroid hormonları karbonhidrat metabolizması ile ilgili

olayların pekçoğunu etkiler. Bu etkiyi genellikle başta insülin ve katekolaminler olmak üzere hormonların karbonhidrat metabolizması üzerinde etkilerini modifiye etmek suretiyle indirekt olarak yaparlar (31). İnsülinin etkinliğini potansiyelize ederek hücrelerde glukoz utilizasyonunu (bu arada hücre içine glukoz girişini) ve karaciğerde glikojen sentezini artırırılar. Bu etkileri bifaziktir. Yüksek dozlarda verildiklerinde veya aşırı miktarda salgılandıklarında katekolaminlerin ve glukagonun etkinliğini artırırılar. Böylece glikojenolizi ve glikoneogenezi stimüle ederler ve hiperglisemi oluştururlar. Hipertiroidide insülin yıkımı artar. Böylece Diabetes mellitus'un gelişmesine yol açabilirler (19,24,31).

1.1.3.5. TIROID HORMONLARININ PROTEİN SENTEZİNE ETKİSİ

Tiroid hormonlarının protein metabolizması üzerine olan etkileri, hormonun genel metabolizma üzerine olan etkilerinin temelini teşkil eder. Zira protein sentezini artırması nedeni ile, özgül enzimlerin sentezini de artırır. Bunlar da diğer metabolik olayları hızlandırırılar (19).

Tiroid hormonları fizyolojik düzeyde salgılandıkları zaman ya da hipotiroidizimli hasta veya deney hayvanlarına ufak dozda verildikleri zaman protein sentezini artırırılar. Protein sentezindeki artma kısmen enzimlerin sentezinde artma şeklinde kendini gösterir (31). Bu etkileri de bifaziktir. Şöyle ki yüksek dozda verildiklerinde veya hipertiroidizmde protein

sentezini inhibe ederken protein katabolizmasını aktive ederler (31).

Tiroid hormonlarının protein metabolizmasına etkisi, hormon verilen hayvanın ya da şahsın metabolik durumuna ve hormon dozuna göre değişir. Tiroid bezi çıkarılmış ratlarda fizyolojik dozda hormon, protein sentezini artırır ve nitrojen ekskresyonunu azaltır. Kretinizmli bir çocuğa fizyolojik dozda hormon verilirse protein sentezini artırır. Fakat yüksek dozda ağızdan verildiğinde ya da hiperaktif bezden fazla hormon salgındığında, protein sentezini önlediği, vücutta protein parçalanmasını (katabolizmasını) hızlandırdığı, nitrojen ekskresyonunu artırdığı ve kilo kaybına neden olduğu görülür. Yüksek dozda tiroid hormonu verildiğinde ve hiperaktif bezden fazla hormon salgımasında, kaslardaki katabolik etki bazen öyle şiddetli olur ki, kaslar zayıflar ve tirotoksik miyopati arazi belirir (19).

Tiroid hormonlarının kan proteinleri üzerine de etkisi vardır. Hipotiroidide serum globulin, serum albumin oranının artmasına karşılık hipertroidide azalma görülür. Hipertiroidide idrarla kreatin ıtrahı artar, hipotiroidide ise azalır (15).

1.1.3.6. TIROİD HORMONLARININ LİPİD METABOLİZMASINA ETKİSİ

Tiroid hormonları lipidlerin sentez, mobilizasyon ve yıkılmalarını da yaygın bir şekilde etkilerler (31). Plazmadaki kolesterol, triğliserid ve serbest yağ asitlerinin düzeyini

düşürürler. Lipolizi stimüle etmeleri, yağ dokusu hücrelerinde adenilat siklaz enziminin lipolitik hormonlara ve diğer etkenlere karşı duyarlılığının artmasından ileri gelir (26).

Hipertiroidizmde lipid türlerinin çoğunun depo edilen miktarı azalır ve plazmadaki düzeyleri düşer. Hipotiroidizmde ise bunun tersi olur. Karaciğerde kolesterol sentezini artırır- lar. Aynı zamanda safra ıtrahını ve safra asitlerine dönüşümünü hızlandırır (19,21,22,31).

1.1.3.7. TIROID HORMONLARININ MITOKONDRI ÜZERİNE ETKİSİ

Bir hayvana tiroksin ya da tiriiyodotironin verildiğinde vücut hücrelerinin çoğunda mitokondriler irileşir ve sayıları artar. Ayrıca mitokondrilerin total membran alanı, hayvanın tüm metabolizma hızındaki yükselmeye doğru orantılı olarak genişler (24). Ayrıca mitokondri membranı permeablitesini artırdığı ve bu nedenle mitokondrilerin şiştiği sanılıyor. Tiroid hormonu verildikten bir hafta sonra birçok hücre içi enzimlerin özellikle mitokondri enzimlerinin miktarı artar. Örneğin karbonhidratların metabolizmasında önemli rolü olan a-gliserofosfat dehidrojenaz aktivitesi normalin altı katına ulaşır (19).

Aşırı yüksek konsantrasyonda tiroid hormonu verildiğinde mitokondriler düzensiz olarak şişer ve oksidatif fosforilasyonla eşleşmediği için çok miktarda ısı, fakat çok az ATP üretilir (12,24).

1.1.4. TİROİD HORMONLARININ DİĞER FİZYOLOJİK ETKİLERİ

Tiroid hormonları üretiminin çok fazla yükselmesi hemen daima vücut ağırlığının azalmasına yol açar. Üretim çok azaldığı zaman da vücut ağırlığı artar (24,39).

Hipertiroidide doku metabolizmasının yükselmesi, oksijenin normalden daha fazla kullanılmasına neden olduğu gibi, metabolik son ürünlerin de artmasına yol açar. Bu etkiler vücut dokularının çoğunda vazodilatasyona neden olarak dokulardaki kan akımını artırır. Dolayısıyla kalp debisi de % 50 ya da daha fazla bir artış gösterir (24,26,31,40).

Solunum üzerine etkisi de genel metabolizma artışı nedeni ile oksijen kullanılması ve CO_2 üretiminin artması, buna paralel olarak ise solunum hızının artmasıyla meydana gelmektedir (19,36).

Tiroid hormonlarının gastrointestinal sistemi etkisi ise hipertiroidide iştahın ve besin alımının artmasına ek olarak gastrointestinal sistemde hem sindirim sekresyonularını hem de motiliteyi artırır. Sıklıkla diyare görülür. Emilim hızlanır. Mide-barsak kanalının hareketi artar. Hipotiroidide ise konstipasyon gelişir (21,22,24)

1.1.5. TİROİD HORMONLARININ SALINIŞ MEKANİZMASI

Tiroid hormonları sentezinin hemen tüm safhalarını TSH stimüle eder (16,24,41,42). TSH hipofizin ön lobundan salgılanan, 28.000 molekül ağırlığında, iki peptit zincirinden oluşan

bir glikoproteindir (20,21,42). TSH'un salgılanmasını hipotalamusa ait serbest bırakıcı faktörlerden olan TRH (Triotropin releasing hormone) sağlar (16,22,24). TRH tripeptit yapısında bir maddedir (16).

TSH'un tiroid bezi üzerindeki spesifik etkileri şunlardır:

İyodür pompasının aktivitesini ve foliküller içindeki tiroglobulin proteolizini artırır. Tiroid hormonlarının kana salınmasını ve foliküller içindeki kolloidin azalmasını sağlar (22,23,24). Tirozinin iyodlanmasını ve bunların tiroid hormonu teşkil etmek üzere birleşmesini artırır. TSH'un, uyarıcı etkisiyle tiroid hücresi membranlarındaki Adenyl cyclase üzerinden cAMP'ın yapımı dolayısıyla tiroid hormonlarının salgılanması sağlanmış olur (43,44).

Tiroid hormonları ön hipofizden TSH salgılanmasını azaltıcı etki göstermek suretiyle negatif feed back etkisine katılır. Vücut sıvılarında tiroid hormonlarının artması hipofiz ön lobundan TSH salgılanmasını da azaltır. Tiroid hormonları sekresyonu normalin 1.75 katı olduğu zaman TSH salgılanması genellikle sıfıra iner (16,22,24,42).

Hücresel metabolizma çok düştüğünde metabolik aktiviteyi normal düzeye yükseltmeye yeterli tiroid hormonu buluncaya kadar TSH tiroid sistemi uyarılmaya devam edecektir. Aksine, bu metabolik aktivite çok fazla olursa tekrar normal metabolik faaliyete erişmek için yeterli tiroid hormonu seviyesine ininceye kadar negatif feed back sistemi işleyecektir (21,31,33).

Artmış metabolizmanın TSH tiroid sistemi üzerindeki negatif feed back kontrolünü gerçekleştirdiği yollardan birisi, hipotalamusun ısı ayarlayan merkezi hücreleri üzerinde uyarıcı etki gösteren ısı üretiminin artmış olması olabilir. Bu merkezde ısı artışı TRH debisini düşürmekte, böylece TSH ve tiroid hormon debisi azalarak hücrelerdeki metabolik aktivite normale düşmektedir (25,32,38).

1.1.6. HİPERTİROİDİZM

Tiroid hormonlarının fizyolojik sınırlardan fazla miktarda salgılandığı zaman oluşan klinik tablo Hipertiroidizm veya Tirotoksikozis adını alır (21,42).

Hipertiroidili hastalarda bezin tamamı genellikle hiperplastiktir. Normal durumunun 2-3 katı büyüyebilir. Aynı zamanda folikülleri çevreleyen hücreler foliküle doğru birçok kıvrımlar yaparak hücrelerin sayısı bezin genişlemesinden birkaç kat daha fazla artar (24).

Hipertiroidizm kadınlarda çok daha sık görülür (bir erkeğe karşılık 4-6 kadında). Puberte, özellikle hamilelik ve gebelik sonrası menapoz kolaylaştırıcı etkenler arasındadır. Beklenmedik rastlantılar (fizik, psişik yorgunluk, heyecan verici şoklar) hipertiroidinin gelişmesinde neden olan faktörlerdendir (1,31,39).

Tiroid bezinde görülen bu değişmeler, aşırı tiroid stimulan hormon sekresyonu ile ortaya çıkan belirtilere çok benzemek-

tedir. Fakat bu gibi vakalarda yapılan RIA incelemeleri, plazma TSH konsantrasyonunun hastaların çoğunda artmayıp, azalmış olduğunu ve hatta bazen TSH'un sıfıra indiğini göstermektedir. Öte yandan, bu hastaların çoğunun kanında TSH'a benzer etki gösteren başka madde ya da maddeler bulunmuştur. Bu maddeler genellikle tiroid hücre membranlarına bağlanan İmmunoglobulin antikorlardır. Bunların TSH'un bağlandığı reseptörlere tutunarak, hücrelerin cAMP sistemindeki sürekli aktivasyonla, hipertiroidiye yol açtıkları sanılmaktadır. Tirotoksik hastaların % 50-80 kadarında bulunan bu antikorlardan biri uzun etkili tiroid stimülatör (LATS : LONG ACTİNG TROİD STİMÜLATÖR) denen maddedir (15, 21, 24, 31, 42).

Amerikan Tiroid Araştırmalar Birliği tirotoksikoza yol açan durumları aşağıdaki şekilde sınıflandırmıştır:

- 1- Toksik yaygın guatr (Graves veya Basedow hastalığı)
- 2- Toksik nodüler guatr (a- Tek nodüllü, b- Çok nodüllü)
- 3- İyot-Basedow, (Dıştan verilen iyodun oluşturduğu hipertiroidizm ile birlikte nodüler guatr)
- 4- Tiroid hormonlarının aşırı dozda verilmesi
- 5- Tiroid tümörleri (a- Tiroidin foliküller adenomu, b- Tiroidin foliküler karsinomu, c- TSH salgılayan hipofiz tümörü, d- TSH'a benzer madde salgılayan molhidatiform) (21, 42).

1.1.6.1. HİPERTİROİDİNİN KLİNİK BELİRTİLERİ

a) Fonksiyonel ve Genel Belirtileri:

- Bazal metabolizmada yükselme
- İştahın artmasına rağmen ağırlık kaybı
- Sinirlilik, yorgunluk ve uykusuzluk
- Sıcağa tahammülsüzlük (gece daha az yorgan örtünmek ve gündüz daha az elbise giyinmek)
- Bazı hastalarda saç dökülmesi
- Ağır şekilde seyreden diyareler
- Heyecandan ziyade irritabilite, endişe ve depresyon (özellikle kadınlarda sık sık ağlamalar)
- Ağrılı veya ağrısız adale astenisi
- Çarpıntı ve hareketle oluşan nefes darlığı
- Aşırı terleme, tremor, anksiyete

b) Fiziki Belirtileri:

- Hastanın genel görünümü şüphelendiricidir. Sabırsızlık, ajitasyon, ani sert hareketler, süratli ve kesintili konuşma.

Muayenede ise:

- Deri nemli ve sıcaktır.
- Özellikle ekstremitelerde hızlı, ince ve muntazam titremler
- Göz belirtileri örneğin göz kapağı hareketlerinde güçlük, göz küresinin dışarıya doğru olması gibi.
- Tendon refleksinde canlılık (19,20,21,31,39,42).

1.1.7. HİPOTİROİDİZM

Tiroid bezinin yetersiz miktarda tiroid hormonu yapması sonucu oluşan klinik tabloya HİPOTİROİDİZM denir. Hipotiroidizmi oluşturan neden tiroid bezinde ise Primer Hipotiroidizm, tiroid bezi dışında ise yani hipofiz ya da hipotalamusda ise Sekonder Hipotiroidizm adını alır (20,21,30,42).

Hipotiroidinin % 90'ı primer tiptedir. Diğer tiroid hastalıklarına oranla seyrek rastlanır. Kadınlarda erkeklerden 4-8 kat daha fazla görülür (15,20,21,42).

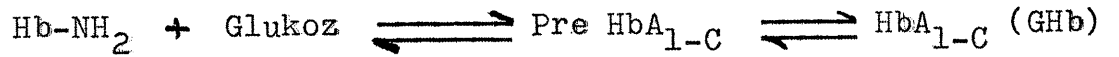
1.1.7.1. Genel Belirtileri

- Yorgunluk, kabızlık, çevreyle ilgisizlik
- Soğuğa duyarlılığın artması (yatarken fazla yorgan kullanma ve sıcak iklimi sevmeye)
- Bazal metabolizmada azalma
- Kadınlarda saç dökülmesi, kuru deri ve kuru tırnaklar
- İştahın azalmasına rağmen kilo alma
- Ses kısıklığı, unutkanlık, ağır işitme
- Parmaklarda karıncalanma ve keçelenme
- Yüz şiş görünümünde ve deri altı dokusu kalınlaşır. Dil büyür, ses kalınlaşır.
- Kasların kasılma ve gevşemesi yavaştır
- Bradikardi (1,15,19,20,21,38,43).

1.2. ÇALIŞTIĞIMIZ PARAMETRELER HAKKINDA BİLGİLER

1.2.1. Hb A_{1-C}

Glikozilasyon, heksozların proteinlerin amino gruplarına non-enzimatik olarak bağlanmasıdır. Bu reaksiyon sonucu bir ketoamin oluşur. Fizyolojik şartlarda herhangi bir enzimin bu reaksiyonu kataliz etmemesi sebebiyle, glikozillenmenin olabilmesi için şeker ve proteinin nisbeten uzun süreli birbirleriyle temas halinde olmaları, başka bir deyişle reaksiyon ortamında bulunmaları gerekir. Meselâ diabetli hastalarda olduğu gibi, kan glukoz konsantrasyonunun uzun süre yüksek kalması, yarılanma ömrü uzun olan doku proteinlerinde normalden fazla bir glikozillenmeye sebep olmaktadır. Reaksiyon mekanizması şu şekildedir:



Hemoglobinin şekerlenmesi, stabil olmayan bir ara maddenin aracılığı ile stabil HbA_{1-C} nin oluştuğu non-enzimatik bir reaksiyondur. Stabil HbA_{1-C} nin oluşumu tersinmez veya çok zor tersinir bir reaksiyondur. HbA_{1-C} nin kandan atılması eritrosit yıkımına bağlı olarak çok yavaş meydana gelir (yaklaşık 100-200 gün) (45,46).

İlk defa 1955'de Kunkel ve Wallenus (47), elektroforetik mobilitesi hızlı olan küçük bir hemoglobin fraksiyonu tesbit ettiler. Daha sonra bu konuda yoğunlaşan çalışmalar (48,49) bu hız-

lı hemoglobin fraksiyonunu izah edemedi. Ancak 1968 yılında Rahbar (50) diabetli hastaların Hb elektroforezinde daha belirgin olan bu hızlı fraksiyonun HbA_{1-c} olduğunu belirledi ve daha sonra arkadaşları ile yaptığı bir çalışmada (51) HbA_{1-c} nin kontrol grubuna kıyasla diabetli hastalarda iki kat daha fazla olduğunu gösterdi. Bunun klinik önemi ancak sonraki yıllarda anlaşıldı.

Sonraları hemoglobinden başka diğer bazı proteinlerin de glikozillenebildiği gösterildi (52,53). Ancak bunun için uzun süreli bir hipergliseminin olması şarttı. Bu glikozilasyon glukoz konsantrasyonu ile doğru orantılı olup özellikle yapısal proteinlerde daha fazla görülmektedir. Bu tip proteinler arasında: bazal membranlar (54), kollagen (55,56,57,58), hücre membranları (59,60), albumin (61,62,63) ve diğer kan dolaşımındaki proteinler (64,65) sayılabilir.

Plazma proteinleri hemoglobinden daha kısa yarılanma ömrüne sahip olduklarından bunların glikozillenmesi hipergliseminin geçmişteki süresi hakkında daha az bilgi verirler (66). Bu bakımdan vücutta uzun ömürlü olan proteinler diabetik hipergliseminin geçmişteki bir indeksi olarak kabul edilmiştir (66).

1.2.2. SERUM FRUKTOZAMİNİ

Diabetli hastanın takibinde esas gaye kan şekerini mümkün olduğu kadar sağlıklı şahıslarinkine yakın seviyede tutmaktır. Böylece diabetik şahıs diabetin kötü patolojik sonuçlarının

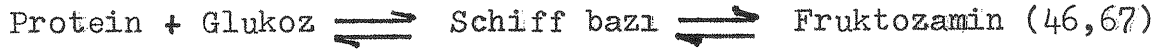
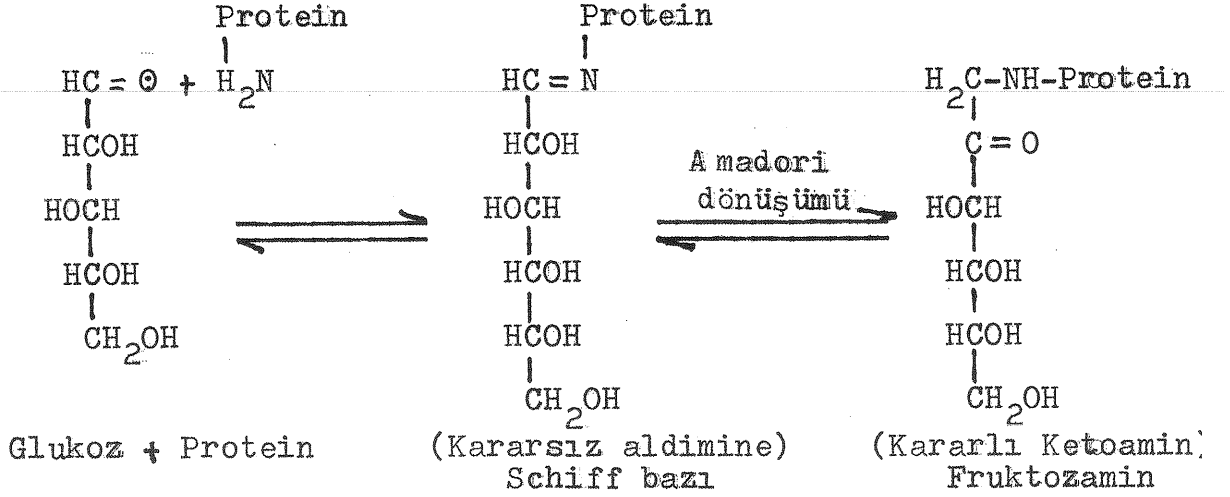
dan korunabilir.

Tedavinin iyi ayarlanmasıyla beraber gliseminin Hekim tarafından düzenli kontrolü da önemlidir. Bu maksatla glikozillenmiş serum proteinlerinin tayini faydalı olmaktadır. Böylece hekim hastanın son 1-3 haftalık glisemi durumu hakkında bilgi sahibi olabilir.

Fruktozaminler glikozillenmiş bir grup kan ve doku proteinlerini temsil ederler. Fruktozaminlerin non-enzimatik protein glikozilasyonu ile teşekkülü 2 basamaklı bir reaksiyonla olur. Reaksiyonların oluşumu glukoz konsantrasyonuna bağlıdır. (HbA_{1-C} nin oluşmasına benzer şekilde)

I. basamakta glukoz proteine tersinir olarak bağlanır.
II. basamakta tersinir olmayan Amoduri düzenlenmesi ile Ketoaminler oluşur. Bu şekilde oluşan glikozillenmiş proteinlere Fruktozamin denir (67).

Glukoz konsantrasyonuna bağlı olarak teşekkül eden fruktozaminler serum proteinlerinin metabolizmalarının derecesine göre 1-3 hafta içinde metabolize olurlar. Böylece fruktozaminlerin konsantrasyonu geçen süre içerisindeki kan glukoz seviyelerinin ortalamasını gösteren bir gösterge olmaktadır. Dolayısıyla buna "Kan glukozu hafızası" denilebilir. Bu yüzden fruktozamin tayini, karbonhidrat metabolizması takibinde gliseminin ideal bir indikatörüdür. Fruktozaminin oluşumunu aşağıdaki şekilde gösterebiliriz :



Fruktozamin tayini a\u015fağıdaki hallerde faydalıdır:

- Diabetik hastanın metabolik durumunun kontrol\u00fc
- Gebelik diabetinin kontrol\u00fc
- Diabetin diyete veya tedaviye uyup uymadıklarının kontrol\u00fc
- Antidiabetik tedavinin ba\u015flangı\u00e7taki ayarlanması
- Glukoz metabolizmasının gizli bozukluklarını tesbit için bir tarama testi
- Karbonhidrat metabolizmasının takip ve ara\u015ftırmalarında kullanılır (67).

1.2.3. HEMOGLOBİN ELEKTROFOREZİ

Elektroforez: karışım halinde bulunan bileşiklerin elektrik alanında belirli bir pH'daki yük farklarına göre ayrılmaları prensibine dayanır (68,69,70).

Hemoglobinler pH 8.6'da negatif yüklü iyonlar olup elektriki bir alanda anoda doğru göçederler. Fakat hemoglobinlerin molekül yükleri birbirlerinden farklıdır. HbS ve HbC'nin pozitif yükleri HbA'dan daha fazladır. HbS'de pozitif yük 2 tane HbC'de ise 4 tane daha fazladır. Dolayısıyla HbC HbS'den, HbS de HbA'dan daha yavaş olarak anoda doğru hareket ederler (33).

Elektroforez bir ayırma metodudur. Saflaştırma metodu olarak da kullanılabilir ise de daha çok klinik analiz ve teşhis metodu olarak kullanılmaktadır.

Elektroforez iyonların elektrikselsel alanda hareket etme esasına dayandığından bu olayın gerçekleşmesi için 3 şey gerekmektedir:

- a) Elektrikselsel alan
- b) Elektrikle yüklenmeyi sağlayan ortam (belli pH derecesinde tampon)
- c) Hareketin gerçekleşebileceği uygun bir düzenek (69).

1.2.4. TOTAL PROTEİN ve ALBUMİN

Serum proteinlerinin klinik bakımdan büyük önemi vardır. Bunların incelenmesi bize protein metabolizmasını yansıtmaz. Bu amaç için protein yıkım ürünlerinin idrarla birkaç defa araştırılmasına, protein dengesinin ortaya konulmasına, işaretlenmiş protein ve aminoasitlerle yapılan testlere gerek vardır. Ancak serum proteinlerindeki miktar değişikliklerinin bilinmesi birkaç hastalığın ayırıcı tanısına yardımcı olur.

Serum proteinlerinin patolojik sapmaları başlıca iki

faktörden doğar. Su metabolizmasında bir bozukluk (hidremi veya anhidremi) veya serum proteinlerinin hakiki çoğalması (hiperproteinemi) veyahut azalması (hipoproteinemi) (39,71).

Hipoproteineminin sebepleri arasında şunlar sayılabilir:
fena beslenme, diyare, barsak fistülü, pernisiyöz anemi, böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları, hipertiroidizm, kalp yetmezliği, gebelik toksemileri, protein kaybı, kronik zehirlenme ... (39,71,72).

Hiperprotenemi sebepleri ise: dehidratasyon (yeteri derecede sıvı alamamak, diyare, kusma, addison hastalığı), retikulo endotelial sistem bozuklukları, kronik enfeksiyonlar, çeşitli hastalıklar (tüberküloz, romatizma) dır (39,71,72).

2. MATERYAL ve METOD

2.1. MATERYAL

Çalışmamız Ocak 1989 - Haziran 1989 tarihleri arasında S.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Genel Cerrahi Kliniğine müracaat eden, yaşları 20-50 arasında 42 hipertiroidik, 12 Hipotiroidik hasta ile Tıp Fakültesinde çalışan personel ve yakınlarından oluşan, aynı yaş grubuna uyan 35 sağlıklı kişiden olmak üzere toplam 89 vakadan alınan kan numuneleri üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Materyalimizi oluşturan vakaları 3 grupta inceledik:

1- Kontrol grubu: Bu grup yaşları 20-50 arasında olan 29'u erkek, 6'sı kadın toplam 35 bireyden oluşmuştur. Bu grubun bireylerinde hiçbir fiziksel ve ruhsal bozukluk olmayıp alkol ve sigara gibi kötü alışkanlıkları da yoktu. Ayrıca gözden kaçan bir hastalık olmaması ve vakaların fizik olarak sağlıklı olması yanında laboratuvar yönünden de sağlıklılığını tesbit için kontrol amacıyla üre, kreatinin, AKŞ ve protein analizleri de yapıldı.

2- Hipotiroidik grup: Bu grup fizikî muayeneleri sonucunda hipotiroidi teşhisleri konmuş ve teşhisleri RIA laboratuvar bulguları ile doğrulanmış 5'i erkek 7'si kadın olmak üzere toplam 12 vakadan oluşmaktadır. Hasta gruplarında başka bir hastalıkla beraber bulunma ihtimalini bertaraf etmek için üre, kre-

atinin, AKŞ ve protein analizleriyle kontrol yapıldı.

3- Hipertiroidik grup: Bu grup fizikî muayeneleri sonucunda hipertiroidi teşhisi konmuş ve teşhisleri RIA laboratuvar bulguları ile doğrulanmış 29'u kadın 13'ü erkek toplam 42 vakadan oluşmaktadır.

Yapılan ön görüşmelerden ve laboratuvar sonuçlarından sonra araştırmaya katılan tüm vakalara bir gece boyu 10-14 saat aç kaldıktan sonra sabah hiçbir şey yeyip içmeden saat 8⁰⁰-10⁰⁰ arasında hastanemiz Kan alma Merkezine gelmeleri önerildi.

Araştırmaya katılan bütün vakalar için müteakip sayfada örneği bulunan " Araştırma Anket Formundan" doldurulup sonuçları bu forma işlendi.

Çalışmamıza katılan vakalardan kan numuneleri 10 cc'lik Disposable enjektörlerle staz meydana getirmeden, hemoliz oluşturmada, kübital venden bir girişte 10 cc olarak alındı. Alınan kanların 8 ml'si 17x98 ebadındaki Deiyonize tüplere (bir gece % 20'lik HNO₃ çözeltisi içinde bekletilen, distile sudan geçirilip etüvde 80 °C'de kurutulan tüplere), tüp cidarından yavaş yavaş boşaltıldı. Geriye kalan 2 ml kan heparinize ve deiyonize tüplere boşaltıldı. Numuneler pıhtılaştıktan sonra 2000 rpm de (0.5 x 1000 g) 5 dakika santrifüj edilerek serumlar tekrar deiyonize tüplere aktarıldı. Daha sonra bu serumlardan kontrol için üre, kreatinin, AKŞ ve protein analizleri yapıldı. Bu analizlerde norm dışı bulgu bulunmadığında serum fruktozamini tayin edildi. Şayet hemen çalışma yapılmayacaksa - 20 °C de

derin dondurucuda (Diphirizde) numuneler dondurularak bekletildi.

Heparinize numunelerden ise HbA_{1-C}, Hb elektroforezi, Hb konsantrasyonu analizleri çalışıldı. Çalışma hemen yapılması için 2-6 °C 'de en fazla 7 gün buzdolabında bekletildi.

ARAŞTIRMA ANKET FORMU

Tarih : ../../1989

Servisi :

Vaka adı-soyadı :

Yaşı :

Cinsi :

Boyu :

Kilosu :

Adresi :

Klinik Teşhisi :

Öz geçmişi :

Soy geçmişi :

Kötü alışkanlıkları :

Aldığı ilaçları :

RIA protokol no :

RIA LABORATUVAR BULGULARI

T₃ :

T₄ :

TSH :

KONTROL TETKİKLERİ

Üre :

Kreatinin :

AKŞ :

T. Protein :

Albumin :

ARAŞTIRMA ANALİZLERİ

Serum fruktozamini :

Hb elektroforezi :

Hb A_{1-C} :

Hb kons. :

2.2. KULLANILAN MALZEME, CİHAZ ve KİMYASAL MADDELER

- 1- Disposable plastik enjektör (Germany)
- 2- Cam deney tüpü (17x98 mm Teknik Cam, T.M.)
- 3- Ayarlanabilir otomatik pipetler (Oxford, Ireland)
- 4- Ayarlanabilir dispensörler (Oxford, Athy Co., Kildare, Ireland)
- 5- Nüvemiks (Nüve, T.M.)
- 6- Termostatlı su banyosu (Nüve, T.M.)
- 7- Etüv
- 8- Gama sayıcı (Kuyu tipi, çok kuyulu, 12 ayrı programa ayarlanabilen, Bilgisayarlı tipte Co^{57} I^{125} gama radyasyonunu tayin edebilen tip, DPC Gambyrt CR, England)
- 9- T_3 kiti DPC
- 10- T_4 kiti DPC
- 11- TSH kiti DPC
- 12- HbA_{1-C} mikrokolon kromatografi ki (BioSystems, Barcelona-İspanya)
- 13- Serum fruktozamini kiti (BioSystems, Barcelona-İspanya)
- 14- Spektrofotometre 400-700 nm lambalı (Spectronik 20, Bausch and Laumb-USA)
- 15- Gemstar Electro-Nucleonics, Inc (USA)
- 16- Elektroforez uygulama ve okuma takımı: (Güç kaynağı model no 1505 Titan Plus, Elektroforez tankı model no 1283, Dansitometre model no 1039, Titan III H sellüloz asetat plak kat. no 3022, Titan blotter pads kat. no 5034, Clear aid kat. no 5005, Elektroforez grafik kağıdı kat. no 1023, Disposable

wicks kat. no 5081, Supre Heme Buffer kat. no 5802, Hemolysate reagent kat. no 5127, Staining set kat. no 5113, Aplikatör) (Helena, Teksas-USA).

17- Metanol, Nitrik asit, Asetik asit, Ponceau-S boya kat. no 15927 (Merck).

18- Hb konsantrasyonunu belirlemede kullanılan cihaz ve malzemeler: (Contraves digicell 3100 h model no 1396, Contraves haemocell 400 h model no 418187, Contraves haemoprint 3000 model no 1443, Contraves dilutor 3120 model no 5433, Contasol - C-10 kat. no 20106, Digilyse) (Zürih, İsviçre).

19- Total protein kiti (Cromatest, Barcelona-İspanya)

20- Ürea kiti (BioMerieux-Franca)

21- Glukoz kiti (BioMerieux-Fransa)

22- Creatinin kiti (Cromatest, Barcelona-İspanya).

2.3. M E T O D L A R

2.3.1. Hb A_{1-C} (Kantitatif, Kromatografik Metod)

Hb A_{1-C} tayininde piyasadan temin edilen temperatüre bağımsız BioSystems firmasının kiti kullanıldı (73).

Prensip: Hazırlanan hemolizatın katyon değişimli reçineye uygulanmasıyla hemoglobin tutulmaktadır. HbA_{1-C}, HbA_{1a + b} yıkandıktan sonra elde edilmektedir. HbA_{1-C}'nin yüzdesi 415 nm'de direkt fotometrik okuma ile bulunmaktadır.

Çalışma Tekniği ve Değerlendirme:

Numune: Heparinli veya EDTA'lı total kan.

Hemolizatın hazırlanışı:

50 µl kan + 200 µl Reaktif I

Karıştırıcı ile karıştırılıp oda ısısında 10-15' bekletilir.

Kolonun hazırlanışı:

Kolonun önce üst kapağı sonra da alt kapağı çıkartılır. Pipetin küt ucu ile filtre, reçine üzerine doğru itilir. Kolonun tamamen boşalması sağlanır ve süzüntü atılır. Süzüntü atıldıktan sonra üzerine hazırlanan hemolizattan 50 µl konur süzüntü atılır. Reaktif II'den 200 µl kolona ilave edilip süzüntü yine atılır.

HbA_{1-C} Fraksiyonunun elde edilmesi:

Reaktif II'den 2 ml kolona konur ve süzüntü atılır. Son olarak kolon temiz bir tüp üzerine yerleştirilip 4 ml Reaktif III ilave edilir ve süzüntü toplanır. 415 nm 'de optik dansi-

tesisi distile suya karşı okunur.

Hb_{TOTAL} Tüpünün hazırlanması:

17x98 ebadındaki temiz bir tüpe Reaktif III'den 12 ml konur. Üzerine 50 µl hazırlanan hemolizattan ilave edilip mikserde karıştırılır ve 415 nm'de distile suya karşı okunur.

Hesaplamanın yapılması:

$$HbA_{1-C} : \frac{O.D. HbA_{1-C}}{3 \times O.D. Hb_{Total}} \times 100$$

2.3.2. SERUM FRUKTOZAMİNİ

Fruktozamin tayininde piyasadan temin edilen BioSystems firmasının kiti kullanıldı (74).

Prensip: Kanın alınmasından 1-3 hafta önceki döneme ait glukoz konsantrasyonunu gösteren glikozillenmiş proteinler, alkalen ortamda nitroblue tetrazolium (NBT) indirger. Deney temperaturünde formazane oluşum oranı doğrudan glukozlanmış proteinlerin konsantrasyonları ile orantılıdır. Sonuçlar fotometrik okumadan sonra elde edilir ve konsantrasyon Deoximorpholinofruktose (DMF) ekivalent olarak ifade edilir.

Çalışma Tekniği ve Değerlendirme:

Teste başlamadan önce reaktifler oda ısısına getirilir. Sonra, test tüplerine aşağıdakiler pipetlenir.

	<u>Numune</u>	<u>Standart</u>
Reaktif I	1 ml	1 ml
Numune	0.1 ml	-
Reaktif II	-	0.1 ml

İyice karıştırılıp 37 °C'de inkübe edilir. 530 nm'de distile suya karşı 10. 15. dakikalarda optik dansiteleri okunur (A_1 ve A_2)

NOT: Biz optik dansite okumasını Biyokimya laboratuvarında bulunan Gemstar Otoanalizöründe gerçekleştirdik.

Hesaplanması:

$$\text{Fruktozamin mmol/L: } \frac{NA_2 - NA_1}{SA_2 - SA_1} \times \text{STD} \quad (\text{Şişe üzerinde yazılı olan standart konsantrasyonu})$$

2.3.3. HEMOGLOBİN ELEKTROFOREZİ

Prensip: Hemoglobinlerin pH 8.6'da negatif yüklü olarak elektriki bir alanda anoda doğru göç etmeleri prensibine göre çalışıldı (70).

Çalışma Tekniği ve Değerlendirme:

Sellüloz asetat plak (Titan III H) hemoglobin tampon solüsyonu içinde (bir poşet Supre Heme Buffer + 980 ml distile su) özel kabına konarak 20 dakika ıslatılır. Heparinize olarak alınan numuneden 200 µl temiz bir tüp içine konup üzerine 1 ml Hemolysate Reagent ilave edilip kan hemoliz edilir. Islanmış olan Sellüloz asetat plak aplikasyon yerine yerleştirilir ve aplikatörle iki sefer plağın asetatlı tarafına numune tatbik edilir. Daha önceden tamponu konmuş olan tanktan elektrik akımınının geçmesini sağlayacak Disposable wicks kağıdı yerleştirilir. Tank güç kaynağına (Titan Plus) bağlanır. 25 dakika 350 voltta ase-

tat plak tutulur. Sürenin bitiminden sonra 5 dakika Ponceau-S (bir poşet Ponceau-S boyası + 1000 ml distile su) boyasında plak tesbit edilir. 3 seri % 5'lik asetik asit ve 2 seri saf metanol içinde plağın aldığı fazla Ponceau-S boyası plak üzerinden uzaklaştırılır. Son olarak şeffaflaştırma solüsyonu içinde (Şeffaflaştırma solüsyonu = 70 ml Metanol + 30 ml asetik asit + 4 ml Clear aid olarak taze hazırlanır) hafif hafif çalkalanır. 1 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 50-60 °C'ye ayarlı etüv içinde 10 dakika bekletilir.

Etüvden çıkarılan plak dansitometredeki özel yerine konarak cihazın sıfır ayarı yapılır ve fraksiyonların değerleri yazılır (70).

2.3.4. HEMOGLOBİN KONSANTRASYONU

Heparinize olarak alınan kandan 20 µl 8 ml iso osmol (bir poşet Contasol-C-10 10 litre distile suda çözülür ve filtre kağıdından geçirilir) içerisine karıştırılır. Homojen olan bu karışım üzerine 2 damla Digilyse (% 4'lük asetik asit) damlatılıp alt-üst edilerek 2 dakika beklenir. Sonra Contraves Digicell 3100 h otoanalizöründe % gr cinsinden direk olarak hemoglobin değeri okunur.

2.3.5. HORMON ANALİZLERİ

T₃ ve T₄ için Coat-A-Count (Diagnostic Product Corp. L.A. USA) marka RIA kitleri kullanıldı. TSH analizi için aynı firmanın IRMA kiti kullanıldı (75,76,77).

Prensip: Bu analizde I^{125} ile işaretlenmiş olan hormonla tayini yapılacak olan numunedeki hormon polipropilen tüplerin cidarına yapıştırılmış, hormona karşı özgül antikörlerle uygun ısıda inkübe edilerek, rekabete sokulmaktadır. İnkübasyonda bağlanmamış olan fraksiyon, dökülerek ve en ufak artık kalmayacak şekilde sertçe vurularak uzaklaştırılır. Bundan sonra gama sayıcıda bir dakika sayılarak bağlanmış radyoaktivite miktarı ölçülür. Tayini yapılacak numunenin içindeki hormon miktarı, sayımdan çıkan aktivite ile ters orantılıdır. Hormon miktarı beraberce çalışılmış olan, konsantrasyonu bilinen standartlardan çizilen grafikten bulunur (75,76).

Çalışmamızda kullandığımız gama sayıcı doğrudan doğruya konsantrasyonu bildiren, bilgisayar sistemi de kapsadığı için sonuçlar direkt alınabilmektedir.

TSH tayininde ise RIA-IRMA (With Monoclonal anti-TSH antibodies) tekniği kullanılmıştır. Bu tekniğin RIA'dan farkı analizi yapılacak olan hormonun sandöviç gibi, bir tanesi polisitren tüpün duvarına bağlı, diğeri I^{125} ile işaretlenmiş iki monoclonal antikörlerle bağlanıp, cidara yapıştırılmıştır. Bu teknikte sayım doğrudan doğruya hormon konsantrasyonu ile orantılıdır (77).

Çalışma Tekniği ve Değerlendirme:

Çalışma başlamadan önce kullanılan reaktifler ve numune oda ısısına getirilir.

Her deney için 5 grup tüp hazırlanır:

- 2 tüp, total radyoaktivite için
- 2 tüp, NSB (Non-Specific Binding) için
- 2 tüp, Bo ("0" concentration of coldantigen)
- 2 tüp, herbir standart için (B'den F'ye kadar)
- 2 tüp, herbir numune için.

Tayin sırasında kullanılan serum miktarları ve inkübasyon süreleri aşağıdaki gibidir.

	T_3		T_4	
	<u>Test</u>	<u>Standart</u>	<u>Test</u>	<u>Standart</u>
- Serum	100 μ l	-	25 μ l	-
- Standart	-	100 μ l	-	25 μ l
- I^{125} işaretleyici	1 ml	1 ml	1 ml	1 ml

Deney tüpleri vorteksde karıştırılır.

120' \longrightarrow 37 °C \longleftarrow 60'

- Dekantasyon
- Gama sayıcıda 1 dakika okutulup sonuç bulunur.

	TSH	
	<u>Test</u>	<u>Standart</u>
Serum	200 μ l	-
Standart	-	200 μ l
Monoclonal TSH tracer	200 μ l	200 μ l

Tüpler oda ısısında 60 dakika inkübe edilir. Sonra:

Anti-Ligand 25 μ l 25 μ l

Oda ısısında 60 dakika rack shaker

Dekantasyon ve Gama sayıcıda 1' okutulup sonucun bulunması.

Kontrol parametrelerimizden olan albumin tayinini Lancer-Ireland (78), Total protein tayinini Cromatest, Barcelona-İspanya,(79), Glukoz tayinini BioMerieux-Fransa (80), Ürea tayinini Biomerieux-Fransa (81), Kreatinin tayinini ise Cromatest, Barcelona-İspanya (82) kitlerini kullanarak hastanemiz Rutin Biyokimya laboratuvarında bulunan Gemstar otoanalizöründe gerçekleştirdik.

2.3.6. İSTATİSTİKİ ANALİZ

Bulgular "İstatistiki olarak kantitatif ortalamaların incelenmesi" metodu ile değerlendirildi (83,84,85). Bu maksatla bütün parametrelerin aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları bulundu.

Aritmetik ortalama:

$$\bar{X} = \frac{\sum X_1}{N} \quad \text{formülü ile}$$

Standart sapma ise:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum X_1^2 - \frac{(\sum X_1)^2}{N}}{N - 1}} \quad \text{formülü ile hesaplandı.}$$

"t" Testi:

Bu test grup ortalamaları arasındaki farkın önemli olup olmadığını tesbit etmek için yapıldı (83,84,85). Ortala-

ma farklarına ait standart sapmanın hesaplanması için ise sırasıyla şu formülleri kullandık:

$$s_{\bar{x}_1}^2 = \frac{(N_1-1) \cdot s_1^2 + (N_2-1) \cdot s_2^2}{(N_1 + N_2) - 2}$$

$$s_{\bar{x}_1 - \bar{x}_2} = \sqrt{s_{\bar{x}_1}^2 \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right)}$$

Yukarıdaki formüllerle hesaplanan değerler aşağıdaki formülde yerine konarak "t" değeri hesaplandı.

$$t : \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{s_{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}}$$

Yukarıdaki formüllerde:

N: Analiz sayısını

Σ : Toplam işareti

t: kritik oran

x_1 : herbir gözlem

SD: Standart sapma

$s_{x_1 - x_2}$: Ortalamalar arasındaki farkın hatası

n: serbestlik derecesi ($N_1 + N_2 - 2$)

p: probabilité "t" hesabından serbestlik derecesine göre bulunan değer.

$s_{x_1}^2$: Her iki gözlemin ortak varyansını ifade etmektedir (83,84,85).

2.3.7. KORELASYON KATSAYISININ HESAPLANMASI

Bu hesaplama, aynı grubun vasıfları arasındaki ilgiyi araştırmak için yapıldı. Bunun için aşağıdaki formül kullanıldı (83,84,85).

$$r(xy) = \frac{\sum \sum XY - \frac{\sum X \sum Y}{N}}{\left[\left(\sum x^2 - \frac{(\sum X)^2}{N} \right) \left(\sum y^2 - \frac{(\sum Y)^2}{N} \right) \right]^{1/2}}$$

Bu katsayının önem testi için aşağıdaki formülden yararlandık:

$$S_r = \sqrt{\frac{1 - r^2}{N - 2}} \quad ; \quad t = \frac{r}{S_r} \quad \text{veya}$$
$$t = \frac{r}{\left[(1 - r^2) / (N - 2) \right]^{1/2}}$$

Formüllerdeki:

r : Korelasyon katsayısını

S_r : korelasyon katsayısının standart hatasını

t : kritik oranı ifade eder.

Regresyon Katsayısının Hesaplanması ve Denkleminin

Çıkarılması

Regresyon katsayısı aşağıdaki formülden hesaplandı.

$$b = \frac{\sum \sum xy - \frac{\sum x \cdot \sum y}{N}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N}}$$

Regresyon doğrusunun denklemi ise $y = a + bx$ 'dir. Bu denklemde:

$$a = \bar{y} - b\bar{x}$$

\bar{y} : Bağımlı değişken

\bar{x} : bağımsız değişken

b : regresyon katsayısı.

3. B U L G U L A R

Yaşları 20-50 arasında değişen 42 hipertiroidik, 12 hipotiroidik hasta ve yine aynı yaş grubunda 35 normal vaka incelendi. Çalışmamıza alınan vakaların dağılımı TABLO-I'de görülmektedir.

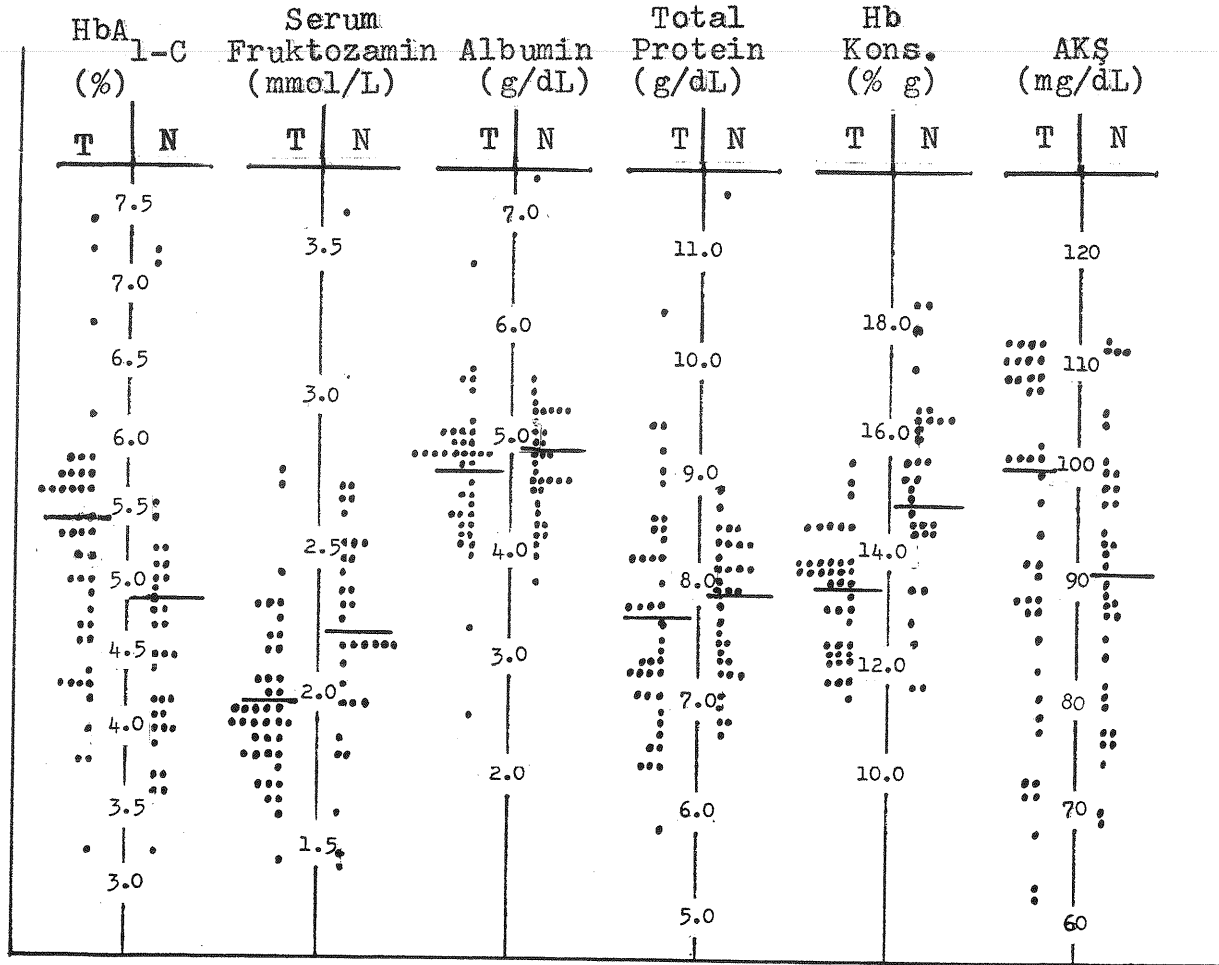
Araştırmamıza aldığımız parametreler yönünden kontrol grubumuz ile hipertiroidi ve hipotiroidi vakaların sonuçları karşılaştırıldı.

TABLO-I- ÇALIŞMAMIZA ALDIĞIMIZ NORMAL, HİPERTİROİDİK, HİPOTİROİDİK BİREYLERİN YAŞ ve CİNSE GÖRE DAĞILIMI.

	<u>Normal</u>	<u>Hipertiroidik</u>	<u>Hipotiroidik</u>
Erkek	29	13	5
Kadın	6	29	7
n	35	42	12
Yaş \bar{X}	33.6	37.4	32.9

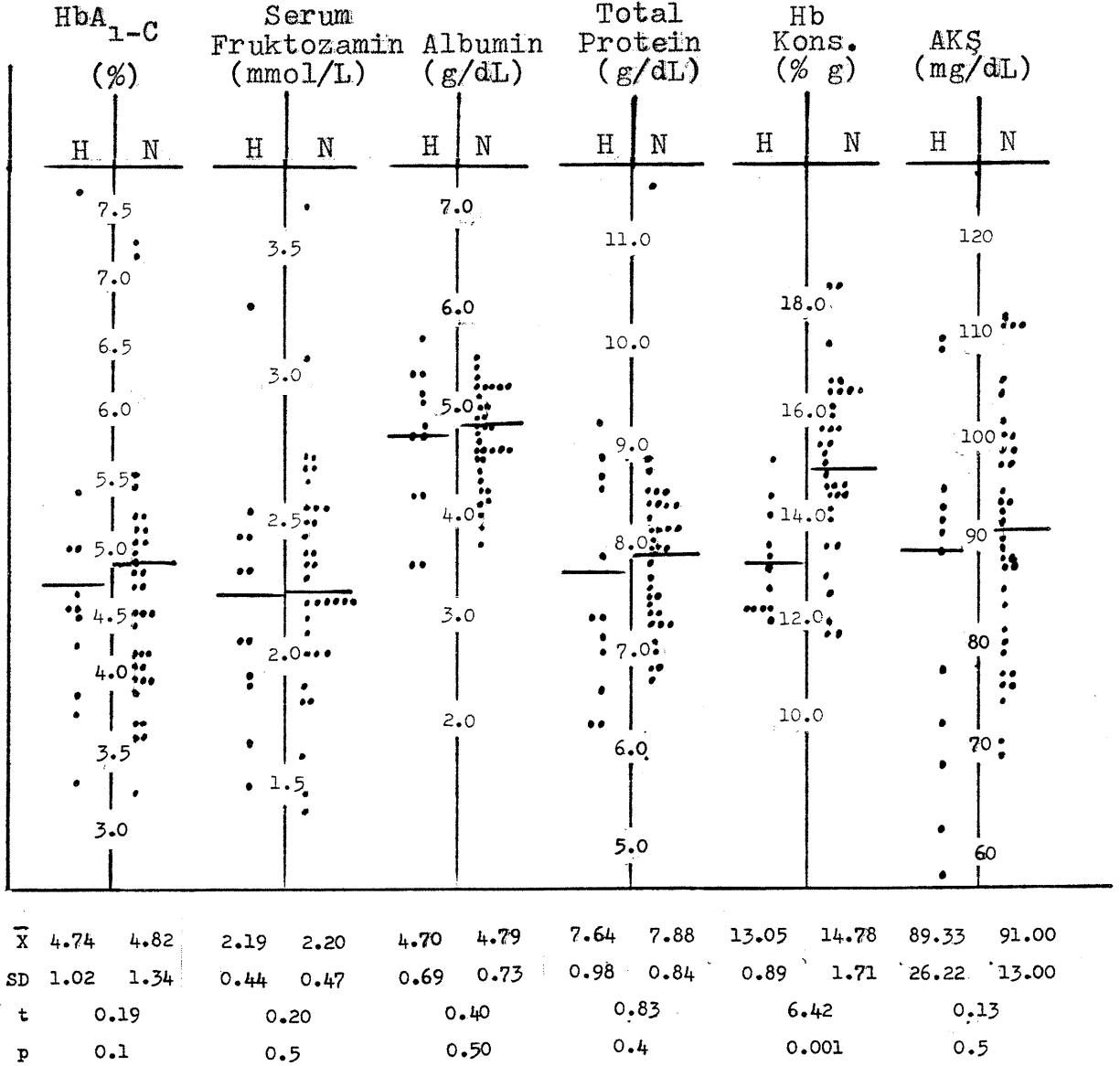
Belli bir analiz sonucunun iki grup arasındaki farkının istatistiki olarak önemli olup olmadığını tesbit etmek için "t Testi" uygulandı ve önemlilik dereceleri belirlendi.

Toplu olarak Şekil 3 ve Şekil 4'de Hipertiroidik ve Hipotiroidik grupların sonuçları ile normal bulgular arasındaki t testi sonuçları ve p önemlilik dereceleri görülmektedir.



\bar{x}	5.47	4.82	1.99	2.20	4.65	4.79	7.70	7.88	13.26	14.78	100.70	91.00
SD	0.66	1.34	0.27	0.47	0.63	0.73	0.98	0.84	1.01	1.71	27.84	13.02
t	2.78		2.47		0.9		0.86		4.87		1.90	
p	0.010		0.025		0.4		0.4		0.001		0.1	

Şekil-3- T : Trotoksikosis, N :Normal değerleri göstermektedir. Parametrelerin normal değerleri ise: HbA_{1c} : % 4.1-6, Serum fruktozamini: 2-2.8 mmol/L, Albumin: 4.2-5.4 g/dL, Total protein: 5.4-8.7 g/dL, Hb konsantrasyonu: % 14-16 g, AKŞ : 60-110 mg/dL.



Şekil-4: H : Hipotiroidizm, N : normal değerleri göstermektedir. Parametrelerin normal değerleri ise : HbA_{1c} : % 4.1-6, Serum fruktozaminini : 2-2.8 mmol/L, Albumin: 4.2-5.4 g/dL, Total protein: 5.4-8.7 g/dL, Hb konsantrasyonu : % 14-16 gr, AKŞ: 60-110 mg/dL.

Hipertiroidik grupta hastayla kontrol grubu arasında serum fruktozamini, HbA_{1-C}, Hemoglobin konsantrasyonu sonuçlarında istatistiki olarak önemli fark bulundu. Bu grupta HbA_{1-C} ve AKŞ normal vakaların sonuçlarına göre önemli derecede yükselirken Hb konsantrasyonu, serum fruktozamini, albumin ve total protein değerlerinde istatistiki açıdan önemli bir düşme gözlemlendi.

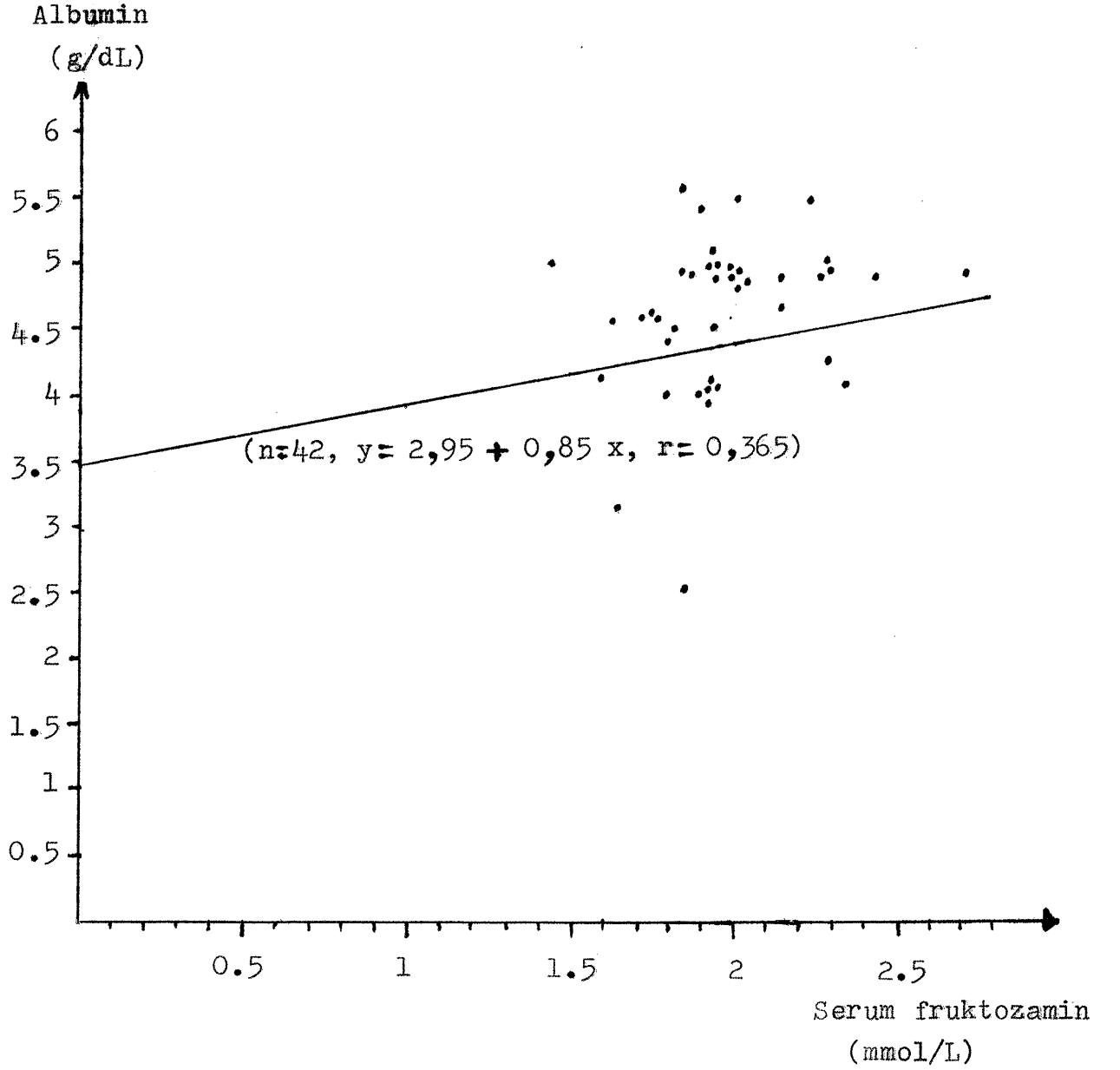
Hipertiroidik grupta iki analizin birbirleriyle ilişkisini araştırmak için korelasyon hesapları yapılarak regresyon ve korelasyon katsayıları hesaplandı. İlgili hesap sonuçları TABLO-II'de görülmektedir.

TABLO-II- HİPERTİROİDİK GRUPTA BAZI PARAMETRELER ARASINDA YAPILAN KORELASYON HESABI SONUÇLARI.

	<u>r</u>	<u>t</u>	<u>p</u>
Serum Fruktozamin-Albumin	0.365	2.482	p < 0.025
Serum Fruktozamin-T. Protein	0.305	2.03	p < 0.05
Serum Fruktozamin- AKŞ	0.106	0.675	p > 0.4
HbA _{1-C} -Hb Konsantrasyonu	0.140	0.897	p > 0.4

Yukarıdaki tablodan da görüldüğü gibi Hipertiroidik grupta Serum fruktozamin ile albumin ve total protein arasında istatistiki açıdan önemli ilgi bulundu ve pozitif bir korelasyon tesbit edildi (r : 0.365, 0.305)

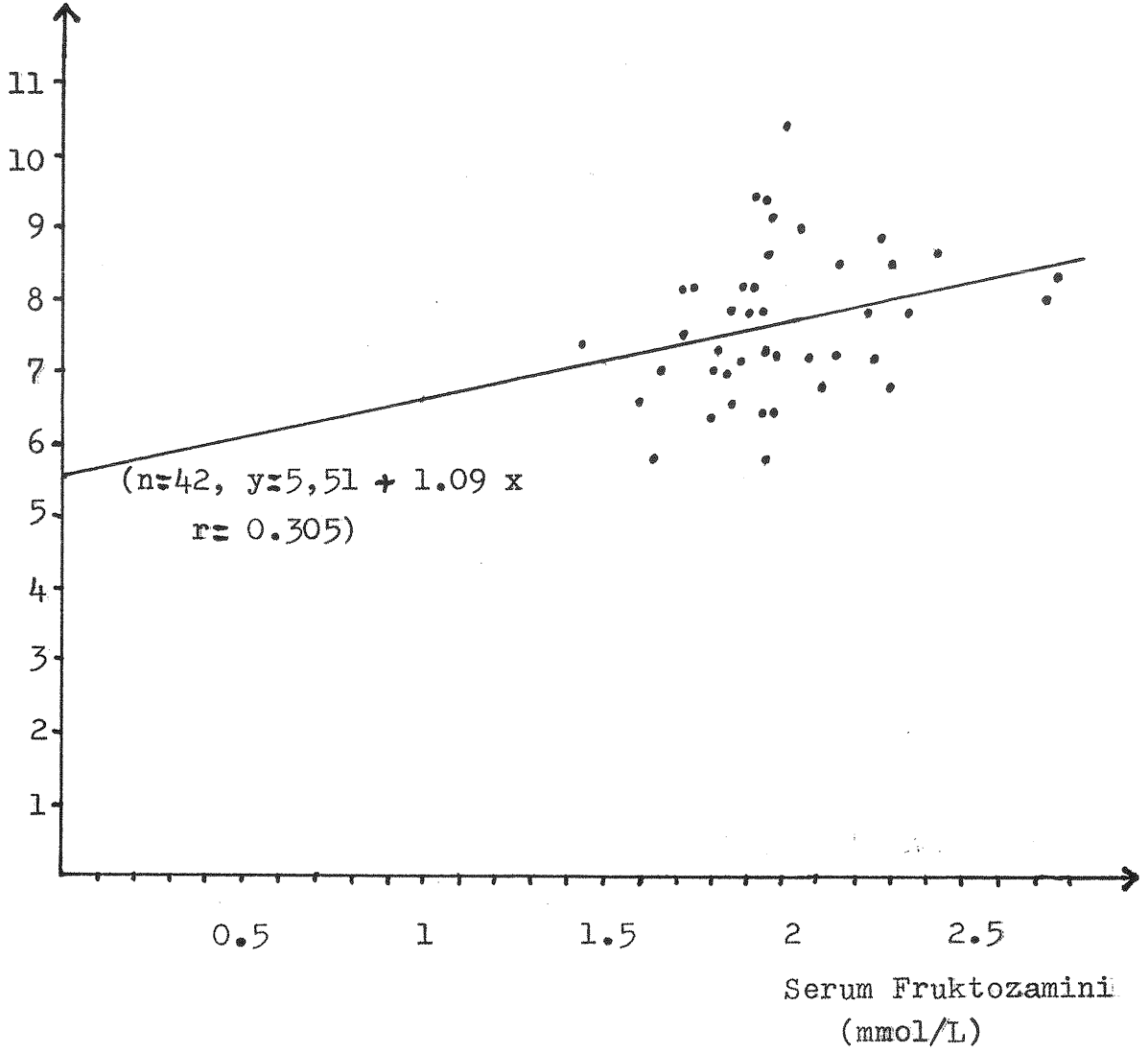
Bahsedilen bu korelasyonlarla ilgili regresyon eğrileri ve serpiştirme diyagramları Şekil-5 ve Şekil-6'da verilmiştir.



Şekil-5: Hipertiroidik grupta Serum Fruktozaminini ile Albumin arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı.

Total Protein

(g/dL)



Şekil-6: Hipertiroidik grupta Serum Fruktozamini ile Total protein arasındaki ilişkiyi gösteren regresyon eğrisi ve serpiştirme diyagramı.

4. T A R T I Ő M A

Bu alışmamızda Hipertiroidik ve Hipotiroidik hastalardaki karbonhidrat metabolizmasının göstergesi olarak serum fruktozamini, HbA_{1-C} seviyelerini belirlemek istedik ve bu çalışmayı yaptık. Hb konsantrasyonu, Hb elektroforezi ve total protein deneyleri yapılarak bunların aralarındaki muhtemel ilişkiyi başka bir deyişle hipertiroidide ve hipotiroidide artan karbonhidrat metabolizmasıyla çalıştığımız parametreler arasında pozitif bir korelasyonun olup olmadığını araştırdık. Daha önce yapılan çeşitli çalışmalar hipertiroidizm ile karbonhidrat metabolizması arasında bir ilginin olduğunu göstermiştir. Şu bir gerçektir ki hipertiroidizm ve hipotiroidizmle vücut mekanizmalarının işlemesi arasında yakın bir ilgi vardır. Ancak bu ilişkileri ve değişiklikleri ortaya koymak tam olarak mümkün olmamıştır. AKŞ ne karşılık uzun süreli metabolizmayı aksettiren glikozillenmiş proteinlerin artışı hakkında farklı bulgular verilmektedir (2,86,87).

Bu kısımda önce kullandığımız metodları daha sonra da bulgularımızı tartışacağız.

4.1. KULLANILAN METODLARLA İLGİLİ TARTIŞMA

Daha önce de işaret edildiği gibi diabetli hastalarda ilk tesbit edilen glikozillenmiş protein hemoglobindir. HbA_{1-C} nin tayini metodları arasında Kolon Kromatografisi (48), Agar jel elektroforezi (88), izoelektrik odaklama (89), Kolorimet-

rik metod (90), immunoassay metodları (91) ve Affinite kromatografisi (92) sayılabilir. Bunlardan kolorimetrik metod hariç diğerleri yalnızca hemoglobin glikozilasyonu tayinine sahiptir ve hemoglobinin glikozillenmiş daha alt fraksiyonlarının belirlenmesinde kullanılır. Biz de çalışmamızda Mikrokolon Kromatografik (temperatüre bağımsız, kantitatif metod) metodunu kullandık. Bu metodu diğerlerine tercih etmemiznin sebebi rutin şartlarda daha kolay uygulanabilir olması, temperatüre bağımsız olduğundan hata oranının daha az olması, çalışılmasının kolay ve pratik olması ile laboratuvarımız rutin şartlarında yapılabilmesidir (2,46,87).

Serum fruktozamini tayininde ise kolorimetrik metodu tercih ettik. Çünkü bu metodun kromatografik ve elektroforetik metodlara birtakım üstünlükleri vardır. Bunlar arasında, numunelerin uzun süre saklanması halinde sonuçların etkilenmemesi, sonuçların tekrarlanabilmesi, kolay standardize edilebilmesi ve fazla zaman alıcı olmaması sayılabilir (2,46,87).

Vücutta glukozun hücreye girebilmesi için insüline ihtiyaç vardır. Fakat genelde bu doğru değildir. Bazı dokular vardır ki glukoz girişi için insüline ihtiyaç duyarlar (kaslar, yağ dokusu, hipofiz, meme bezleri ... gibi). Bazı doku ve organlarda ise glukoz hücre membranından kolayca geçer ve bir hormon aracılığına ihtiyaç duymaz (beyin, retina, barsak mukozası, eritrositler, kan damarları ... gibi). Karaciğer hücreleri ise hem glukozu serbest geçirgen hem de insülin etkisi altındadır (93).

Çalışmamızdaki hemoglobin elektroforezini sellüloz asetat plak kullanarak gerçekleştirdik. Elektroforezde değişik destek ortamları kullanılmakla beraber sellüloz asetat daha kolay bulunabildiği ve uygulama imkanları laboratuvarımıza uygun olduğu için tercihen kullandık. Ayrıca sellüloz asetat'ın hemoglobin bantlarını iyi ayıran bir özelliği de vardır. Sellüloz asetat elektroforezinde bantların şeffaflaştırılması, dansitometrik okunması ve gerektiğinde belli bir süre korunması mümkün olmaktadır (33,69).

Hb konsantrasyonu tayinini ise Contraves otoanalizörü ile gerçekleştirdik. Bu otoanalizörün hastanemiz Hematoloji laboratuvarında bulunması, araştırmamızda analiz ettiğimiz hemoglobin parametresinin yanında güvenilir sonuç vermesi bu analizi kolay ve ucuz olarak gerçekleştirmemize imkan vermiştir.

4.2. BULGULARLA İLGİLİ TARTIŞMA

Hipertiroidik grupta HbA_{1-C} ve AKŞ değerlerindeki yükselmeye karşılık Hb konsantrasyonu, albumin ve total protein değerlerindeki düşme literatüre göre beklenen bir sonuçtur (2, 3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,86). Yüksek kan glukozu konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak doku proteinlerinde non-enzimatik protein glikozilasyonunun artacağı da tabiidir (2,86).HbA_{1-C} seviyesinde yüksek bir glikozillenme tesbit etmemiz bunu desteklemektedir. Ayrıca serum fruktozamin ile albumin ve total pro-

tein değerleri arasında istatistiki açıdan önemli bir pozitif korelasyon tesbit etmemiz yukarıdaki düşünceyi doğrulamaktadır (Şekil 3, Şekil 4).

Vakalarımızda glikozillenmiş hemoglobin tayin etmemizin sebebi, bu parametreyi karbonhidrat metabolizmasının ve glikozillenmenin bir ls olarak almak ve hipertiroidi ile arasında nasıl bir ilişki olduğunu ortaya koymaktı. Çünkü glikozillenmiş proteinler uzun süreli hipergliseminin kararlı bir indeksi olarak kabul edilmektedir (52,67,73).

HbA_{1-C} değerlerinde hipertiroidik grubumuzda normallere göre istatistiki açıdan ($p < 0.010$) nemli bir yükselme görülmüştür. Henry C. Ford ve ark. (2) yaptıkları çalışmalarında HbA_{1-C} seviyesinin yüksek olduğunu bildirmektedirler. Bu araştırıcıların bulguları ile bizim bulgularımız uyumludur.

Serum fruktozamin değerlerinde hipertiroidik grubumuzda normallere göre istatistiki olarak önemli bir düşme ($p < 0.025$) gözlenmiştir.

Henry C. Ford ve ark. (2) nın hipertiroidik grupta yaptıkları çalışma, serum fruktozamin değerlerinde önemli bir düşme göstermektedir. D. Lloyd ve ark. (86) nın diabeti olmayan, tedavi görmeyen 50 hipertiroidik hastada yaptıkları çalışmada serum fruktozamin değerlerinde normallere göre önemli bir düşme gözlemişlerdir. Her iki araştırmanın bulguları ile bizim bulgularımız uyum içindedir.

R. Cirillo (87) ve ark. 31 tedavi edilmemiş Hipertiro-

idik, 18 kısa süreli hipotiroidik ve 7 tedavi edilmemiş uzun süreli hipotiroidik hastada yaptıkları çalışmada ise hipertiroidik grupta fruktozamin değerinde fazla bir değişiklik görmezken kısa ve uzun süreli hipotiroidik hasta grubunda ise normallere göre önemli bir yükselme bulmuşlardır. Bu araştırmacıların hipertiroidiye ait bulguları hem bizim hem de yukarıdaki iki araştırmanın sonuçlarına uymamaktadır. Hipotiroidide serum fruktozamin değerlerini bizim normal bulmamıza karşılık bu araştırmacılar yüksek bulduklarını bildirmektedir. Bu farklı sonuçlar, vakalar iyi izole edilmişse, bu son araştırmacıların çalışma bölgesinin bir özelliği olabilir.

Yukarıda da belirtildiği gibi HbA_{1-C} değerleri çalışmamızda yüksek bulunurken serum fruktozamin değerleri düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar Henry C. Ford ve ark. (2) ile D. Lloyd ve ark. (86) nin bulguları ile uyumlu görülmektedir. Glikozillenmenin paralel olması beklenirken HbA_{1-C} ile fruktozamin arasındaki bu ters görüntü şöyle izah edilebilir:

Kan şekerini yükseltici etkiye sahip olan tiroid hormonları hücre içerisinde glikozillenmeyi artıracak şekilde şeker seviyesini artırırken hücre dışında bu durum pek etkin olmamaktadır. Özellikle şeker kullanımında insüline bağımlı olmayan uzun ömürlü hücre içi proteinleri glikozillenmeye uğrarlar. Non-enzimatik olarak teşekkül eden glikozillenme olayının serumdaki protein elemanları hızlı bir metabolizmaya sahip olduklarından (2,7,88) ve kan şekeri de ileri derecede bir yükselme

göstermediğinden fruktozamin değeri beklenenin tersine düşük olarak bulunmaktadır.

AKŞ seviyesinde hipertiroidik grupta kontrollere göre normal sınırlar içinde kalmak şartıyla bir yükselmeye rastlanmıştır. Bugün artık birçok araştırmacı tarafından ispatlanmıştır ki hipertiroidizmde karbonhidrat metabolizmasının artmasına paralel olarak kan glukoz seviyesi de artmaktadır. Örneğin Henry C. Ford ve ark. (2), Weissel M. ve ark. (3), Baker JR. ve ark (7,11), Poli T. ve ark (10), D. Lloyd ve ark. (86), M. Laville ve ark. (94), Gerald H. Shulman ve ark. (95), Bo Ahrem (96)... ve daha birçok araştırmacı hipertiroidizmde kan glukoz seviyesini yüksek olarak bulduklarını söylerlerken R. Cirillo ve ark. (87) ise kan şekeri seviyesinde bir düşmenin olmadığını söylemişlerdir. Bizim bulgularımız da çoğunluk araştırmacınının bulgusuna uymaktadır. Paul R. ve ark. (97) ile G. Sherntaner ve ark. (98) yaptıkları çalışmada normal insülin salınımına rağmen serbest glukoz seviyesinin hipertiroidizmde yükseldiğini söylemişlerdir. Bu araştırmacıların söyledikleri de bizim hipertiroidik grup bulgularımızla uyumludur.

Hipertiroidik grupta hemoglobin konsantrasyonu düşük olarak bulunmuş, bu bulgu istatistikî açıdan ileri derecede önemlidir. Mark E. Weinblatt ve ark. (99) yaptıkları çalışmada ise hemoglobin konsantrasyonunda normallere göre bir değişme görmediklerini söylemişlerdir. Bizim bulgumuz bu sonuçla uyumlu değildir. Hb konsantrasyonunun normallere göre düşük çıkma-

sını protein katabolizmasının baskın olmasıyla (2,3,5,86) izah edebiliriz. Bölgesel farklılık da bunda ilave bir etken olabilir.

Hb elektroforezinde normallere göre her iki grupta da fraksiyon sayısı ve yüzdesi itibarıyla önemli derecede bir fark bulunmamıştır. Yaptığımız taramada bu konuda bir literatüre de rastlayamadığımızdan sonucu bildirmekle yetiniyoruz.

Hipertiroidik grubumuzda protein değerlerinde (albumin, total protein) önemli derecede bir düşme bulduk. Bizim bu bulgularımız araştırmacıların (2,86) bulgularıyla uyumludur. Şekil 5 ve Şekil 6'dan da görüldüğü gibi çalışmamızda Serumfruktozamin ile albumin ve total protein değerleri arasında bulduğumuz pozitif korelasyon da hipertiroidizmde artan protein katabolizmasının bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Hipotiroidik grup bulgularımızda ise Hb konsantrasyonu hariç diğer bulgularımızda kontrollere göre önemli bir değişme gözlenmemiştir.

D. Lloyd ve ark. (86) ile R. Cirillo ve ark. (87) kısa ve uzun süreli tedavi görmemiş hipotiroidik hastaların serum fruktozamin değerlerinde normallere göre bir yükselme bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise yukarıda da söylediğimiz gibi normallere göre bir değişme gözlenmedi. Bunun nedeninin bölgesel olabileceğini belirttik.

G. H. Shulman ve ark. (95) ile K. Hermansen ve ark. (100) hipotiroidizmde glukoz turnover oranının düşük olduğunu ve hat-

ta hipoglisemi geliŖebileceđini söylerlerken R. Cirillo ve ark. (87) yaptıkları çalışmada serum glukoz seviyesinin normallerle fazla bir değişme göstermediğini söylemişlerdir. Bizim çalışmamız da R. Cirillo ve ark. nın bulguları ile uygunluk göstermektedir. Yani hipotiroidide hipoglisemi bulunmamıştır.

5. S O N U Ç

Bu çalışmada, hipertiroidik ve hipotiroidik hastalar-
daki karbonhidrat metabolizmasının bir göstergesi olarak,
HbA_{1-C} ve Serum Fruktozamini değerleri belirlendi.

HbA_{1-C}, kan şekeri düzeyinin 1-3 ay gibi uzun bir za-
man sürecindeki ortalama değerini verirken, Serum Fruktozami-
ni tayini de hastanın 1-3 haftalık glisemik durumu hakkında
bilgi verir. Bu nedenle Serum Fruktozamini ve HbA_{1-C}'nin kan
şekeri düzeyinin hafızası olarak da kabul edilebileceği te-
yid edildi.

Biz bu çalışmamızda, HbA_{1-C} ve Serum Fruktozaminine
ilaveten; Hb konsantrasyonu, Hb elektroforezi, Total Prote-
in, Albumin ve AKŞ analizlerini de yaparak, bunlar arasında
bir ilginin olup olmadığı araştırıldı. Hipertiroidik vaka-
larda, artan HbA_{1-C} seviyesine karşın; azalan bir Hb konsan-
trasyonu, Serum Fruktozamini, Total Protein ve Albumin değer-
leri görüldü. Serum Fruktozaminindeki düşmenin, hipertiroi-
dizmdeki artan protein katabolizmasına bağlı olabileceği
kanaatine varıldı.

Ancak bulgularımızın; glikozillenmiş proteinlerin
(HbA_{1-C} ve Serum Fruktozamin) elektroforetik metodlarla a-
raştırılması sonucu elde edilecek bulgularla desteklenmesi
gerektiği kanaatindeyiz.

6. Ö Z E T

Üniversitemiz Araştırma Hastanesi iç Hastalıkları ve Genel Cerrahi Kliniklerinin Hipertiroidi ve Hipotiroidi teşhisleri RIA laboratuvar bulgularıyla kesinlik kazanmış 42 Hipertiroidik, 12 Hipotiroidik ve 35 sağlıklı kişi üzerinde yapılan çalışmada:

Hipertiroidizmde karbonhidrat metabolizmasının artmasına karşın serum protein seviyelerinin düşmesini izah etmek için non-enzimatik olarak meydana gelen HbA_{1-C} ve Serum Fruktozamin seviyelerini ve buna bağlı olarak da albumin, total protein, Hb elektroforezi, Hb konsantrasyonu, AKŞ analizlerini yaparak aralarında bir korelasyonun olup olmadığını araştırdık.

Kontrollere kıyasla hipertiroidik grupta glikozillenmiş Hb miktarındaki artmaya karşın Hb konsantrasyonu, glikozillenmiş protein, albumin ve total protein miktarlarında da normallere göre istatistiki açıdan önemli derecede düşme bulunmuştur. Hipotiroidizmde ise kontrol gruplarına göre yaptığımız analizlerde istatistiki açıdan sadece hemoglobinin konsantrasyonundaki düşme önemli bulunmuştur. Hipertiroidik grup bulgularımızda serum fruktozamin-total protein ve serum fruktozamin-albumin değerleri arasında yapılan istatistiki çalışmalarda pozitif bir korelasyon tesbit edildi. Hemoglo-

bin elektroforezinde ise normallere göre ne hipertiroidik grupta ve ne de hipotiroidik grupta istatistiki açıdan bir önemlilik bulunmadı.

Hipertiroidide HbA_{1-C} yüksek bulunurken Fruktozaminin düşük bulunmasını, tiroid hormonlarının hücre içinde glukoza aşırı derecede yükseltici etkinliğine ve plazma proteinlerinin katabolizmasının artmış olmasına bağladık.

K A Y N A K L A R

- 1- ZILVA, J.F., PANNAL, P.R., (Çeviri) ÖZGÜNEN, T. (1978): "Tanı ve Tedavide Klinik Biyokimya", 128-142, Güven Kitabevi Yayınları, Ankara.
- 2- FORD, H.C., CHEM LIM, W., CROOKE, M.J. (1987): "Hemoglobin A₁ and serum fructosamine levels in hyperthyroidism", Clin Chim. Acta., 166: 317-321.
- 3- WEISSEL, M., KAINZ, H., HÖFER, R. (1986): "Changes in Biochemical parameters during complete thyroid hormone deficiency of short duration in athyreotic patients", Journal of Nuclear Med., 27: 1528-1532.
- 4- JOHNSON, R.N., METCALF, P.A., BAKER, J.R. (1982): "Fructosamine : a new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control", Clin Chim. Acta., 127: 87-95.
- 5- ARMBRUSFER, D.A. (1987): "Fructosamine: Structure, Analysis and Clinical usefulness", Clin Chem., 33:12, 2153-2163.
- 6- FLÜCKIGER, R., WOODTLI, T., BERGER, W., (1987): " Evaluation of the fructosamine test for the measurement of plasma protein glycation, Diabetologia, 30:648-652.
- 7- BAKER, J.R., O'CONNOR, J.P., METCALF, P.A., LAWSON, M.R., JOHNSON, H. (1983): "Clinical usefulness of estimation

of serum fructosamine concentration as a screening test for diabetes mellitus, British Medical Journal, 287:863-867.

- 8- CEFALU, T.W., PARKER, T.B., JOHNSON, C.R. (1988): "Validity of serum fructosamine as index of short-term glyce-mic control in diabetic out patients, Diabetes care., 11:8, 662-668.
- 9- BAKER, J.R., JOHNSON, R.N., SCOTT, D.J. (1984): "Serum fruc-tosamine concentrations in patients with type II (non-insülin-dependent) diabetes mellitus during changes in monogenent, British Medical Journal, 288: 1484-1485.
- 10- POLI, T., LAPOLLA, A., PLEBANI, M., FRANCHIN, A., FEDELE, D. (1987): "Glycated serum protein determination:Compa-ri-son between thiobarbituric acid and fructosamine as-says, Acta Diabetol, 24:241-247.
- 11- BAKER, J.R., SMOLL, C., JOHNSON, R.N. (1987): " Relation-ship between fructosamine and plasma lipid concentrati-ons in patients with diabetes mellitus, Clin. Chem. 33: 4, 629.
- 12- CHALAS, J., LELUC, R. (1987): "Dosage de la fructosamine sur appareil centrifuge Cobas-Bio importance du blanc reactif, Ann. Biol. Clin., 45: 300-303.
- 13- LIM, Y.S., STALEY, M.J. (1985): " Measurement of plasma fructosamine evaluated for monitoring diabetes, Clin. Chem., 31:5, 731-733.

- 14- ERKOÇAK, A. (1982): " Özel Histoloji", s. 109-115, Ankara Ün., Tıp Fak., Basımevi, Ankara.
- 15- GÜNDÜZ, M. (1977): "Fizyopatoloji (Genetik, Endokrin, Kan)", s. 93-118, Ege Üniversitesi Matbaası, İzmir.
- 16- MENTEŞ, N.K. ve MENTEŞ, G. (1988): (Martin, D.'den çeviri): "Harper'in Biyokimyaya Bakışı" (Review of Physiological Chemistry, San-Françisco), Cilt 2, s. 676-683, Ege Ün., Basımevi, Bornova-İzmir.
- 17- DEMİRSOY, A. (1985): "Yaşamın Temel Kuralları" cilt 1, Kısım II, s. 368-372, Hacettepe Ün., Yayınları, Ankara.
- 18- ODAR, İ.V. (1986): "Anatomi" cilt 2, s. 220-224, Hacettepe TAŞ Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara.
- 19- NOYAN, A. (1988): "Fizyoloji", s. 1007-1033, Metaksan Ltd. Şti., Ankara.
- 20- GÖRPE, A., GÖRPE, U. (1987): "Pratik Endokrinoloji" s. 59-103, Ermete Matbaası, İstanbul.
- 21- URGANCIOĞLU, İ., HATEMİ, H., KAPICIOĞLU, T., SEYAHİ, V. (1982): "Endokrinoloji", s. 56-145, Dergah Tıp Yayınları, İstanbul.
- 22- KAZANCIGİL, A. (1986): (Guyton A.C.'den çeviri): " Tıbbî Fizyoloji", (Textbook of Medical Physiology, Copright, W. B. Saunders Company 7. edition), s. 329-347, Güven Kitabevi Yayınları, Ankara.
- 23- MENTEŞ, N.K. ve MENTEŞ, G. (1976): (Martin D.'den çeviri) "Fizyolojik Kimyaya Bakış" (Review of Physiological

- Chemistry, San-Françisco), s. 587-597, Ege Ün., Matbaası, İzmir.
- 24- GÖKHAN, N., ÇAVUŞÇUOĞLU, H. (1986) (Arthur C. Guyton'dan çeviri): " Tıbbî Fizyoloji (Textbook of Medical Physiology 7. Edition), Cilt 2, s. 1293-1306, Merk Yayıncılık, İstanbul.
- 25- DEMİRAĞ, B., DOĞRU, Ü., İMAMOĞLU, A. (1984): " Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları" Feryal Matbaacılık, Ankara.
- 26- Chatteraj, S. C. and WATS, N.B. (1986): "Endocrinology Tietz Textbook of Clinical Chemistry", cilt 2, s. 997-1171, Saunders, Company, London.
- 27- MOLVALILAR, S. (1987): "Tiroid ve Endokrin Hastalıkları" s. 54-57, Bayda Yayınevi, İstanbul.
- 28- NEYZİ, O. (1984): "Tiroid Bezi Hastalıkları", Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları; Neyzi, O. (ed.), KOÇ, L., s. 102-105, Bayda Yayınevi, İstanbul.
- 29- SMİTH, E., HİLL, R., LEHMAN, I., LEWKOWİTZ, R. (1983): "The thyroid in: Principles of biochemistry, seventh edition, s. 417-433, Kosaido Printing Co., Ltd., Tokyo.
- 30- PEKUS, M. (1982): (Robert, B. and fourteenth edition) "The Merck Manual of Diagnosis and Therapy" "The Merck Manual, s. 747-805, Merk Yayıncılık, İstanbul.
- 31- KAYAALP, O. (1986): "Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbî Farmakoloji" cilt 3, s. 2297-2326, Ulucan matbaası, Ankara.

- 32- Committee on drugs (1978): "Treatment of congenital Hypothyroidism, Pediatrics, 62:413-416.
- 33- TIETZ, N.W. (1976): "Fundamentals of Clinical Chemistry" s. 824-847, Saunders Company, London.
- 34- Alterations in thyroid in protein calorie malnutrition (1986), Nutr. Rev. 44:270-273.
- 35- GEOLA, F.L., CHOPRA, I.J. and GEFNER, D.L. (1980): "Patterns of 3, 3', 5' triiodothyronine monodeiodination in hypothyroidism and nonthyroid illness, J. Clin. Endocrinol Metab., 50:336-340.
- 36- DİGEORGE, A.M. (1987): "Disorders of the thyroid gland in; Nelson Textbook of Pediatrics, Behrman, R.E., Vaughan, V.C., Nelson, W.E. (ed.), s. 1193-1194, Saunders Company, Philadelphia
- 37- FISHER, D.A., HOBEL, C.J., GARZA, R. and PIERCE, C. (1970): "Thyroid function in the preterm fetus, Pediatrics, 46: 208-215.
- 38- SEZER, E. (1976): "Endokrin ve Metabolik Hastalıkları", s. 86-113, Sermet Matbaası, İstanbul.
- 39- KAZANCIGİL, A. (1980): " İç Hastalıkları, Semptom, Teşhis, Tedavi", cilt I, s. 318-330, Güven Kitabevi Yayınları, Ankara.
- 40- HOLLINSHEAD, W.H. (1985): "Textbook of Anatomy", s. 133, New York.

- 41- BOSTANCI, N. (1979): " Tiroid ve Paratiroid Hastalıkları " s. 1-194, Bozok matbaası, İstanbul.
- 42- STRYER, L. (1981): "Biochemistry", s. 844-845, Saunders Company, San-Françisco.
- 43- INGBAR, S.H. (1975): "The thyroid gland in; Williams text-book of endocrinology, Wilson, J. (ed.), Seventh edition, s. 708-725, V. B. Saunders Company, Philadelphia.
- 44- KAPLAN, L.A. and PENCE, A.J. (1984): "Clinical Chemistry" s. 433-769, Mosby Company, Toronto.
- 45- RICHARD RAUEL, M.D. (1984): "Clinical Laboratory Medicine" s. 342-343, Printit in the United States of America.
- 46- BAKAN, E.B. (1985): "Diabetli Hasta Nötrofillerinde Fago-sitik indeks ile Plazma Membran Proteinlerinin Glikozil-lenmesi Arasındaki İlişki", Doktora Tezi, Erzurum.
- 47- KUNKEL, H.G., WALLENUM, G. (1955):" New hemoglobins in nor-mal adult blood science, 122: 228.
- 48- ALLEN, D.V., SCHROEDER, W.A., BALOG, J. (1958):"Observati-ons on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal hemoglobin a study of the effects of crystalli-sation and chromatography in the heterogeneityand iso-leucine contest, J. AM. Chem Soc., 80:1628-1632.
- 49- HUIŞMEN- D.J., DOZY, A.M. (1962): "Studies on the hetero-geneity of hemoglobin V. Binding of hemoglobin with oxi-dized glutathion, J. Lab. Clin Med., 60:302-319.

- 50- RAHBAR, S. (1968): "An Abnormal hemoglobin in red cells of diabetics, Clin Chim. Acta., 22:292-298.
- 51- RAHBAR, S., BLUMENFELD, O., RANNEY, H.M. (1969): "Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus, Biochem Biophys Res. Commun, 36: 838-843.
- 52- BUN, H.F. (1981): "Non-enzymatic glycosylation of proteins: Relevance to diabetes, AM. J. Med., 70:325-330.
- 53- MONNIER, V.M., CERAMI, A. (1982): "Non-enzymatic glycosylation and browning in diabetes and aging: Studies on lens proteins, Diabetes 31 (3):57-63.
- 54- McVERY, B.A., FISHER, C., HOPP, A. (1980): "Production of pseudo diabetic renal glomerular changes in mice after repeated injections of glycosylated proteins, Lancet 1: 738-740.
- 55- ROBINS, S.P., BAILEY, A.J. (1972): " Age-related changes in collagen: the identification of reducible lysine-carbohydrate condensation products, Biochem Biophys Res. Commun, 48:76-84.
- 56- TAUZER, M.L., FAIRWEATHER, R., GALLOP, P.M. (1972): "Collagen crosslinks: isolation of reduced N-hexosyl-hydroxylysine from borohydride reduced calf skin insoluble collagen, Arch. Biochem. Biophys. 151:137-141.
- 57- ROSENBERG, H., MODRAK, J.B., HASSING, J.M. (1979): "Glycosylated collagen," Biochem Biophys Res. Commun, 91: 498-501.

- 58- SCHNIDER, S.L., KOHN, R.R. (1980): "Glucosylation of human collagen in aging and diabetes mellitus" J. Clin. Invest. 66:1179-1181.
- 59- BAILEY, A.J., ROBINS, S.D., TANNER, M.J.A. (1976): "Reducible components in the proteins in human erythrocyte membrane," Biochem Biophys Acta., 434:51-57.
- 60- MILLER, J.A., GRAVALASE, E., BUNN, H.F. (1980): "Non-enzymatic glycosylation of red cell membrane proteins: Relevance to diabetes", J. Clin. Invest. 65:896-901.
- 61- DOLHOFER, R., WIEL AND, D.H. (1980): "Increased glycosylation of serum albumin in diabetes mellitus", Diabetes, 29:417-422.
- 62- DAY, J.F., THORBE, S.R., BAYNES, J.W. (1979): "Non-enzymatically glycosylated albumin: in vitro preparation and isolation from normal human serum", J. Biol. Chem., 254:595-597.
- 63- SHIN, Y.S., STERN, C., RÜCKER, A.V. (1984): "Glycated hemoglobin and glycated albumin: evaluation of different methods in diabetic control", J. Clin Chem Clin Biochem. 22 (1):47-51.
- 64- YUE, D.K., MORRIS, K., McLENNAN, S. (1980): "Glycosylation of plasma protein and its relation the glycosylated hemoglobin in diabetes", Diabetes 29:296-300.
- 65- McFARLAND, K.F., CATALANO, E.W., DAY, J.F. (1979): "Non-enzymatic glycosylation of serum proteins in diabetes

- mellitus", Diabetes, 28:1011-1024.
- 66- LADENSON, J.H., CHAN, K.M. (1985): "Glycated hemoglobin and diabetes:a case and an overview of the subject", Clin Chem., 31(6):1067-1070.
- 67- Roche Diagnostica (1988), Kat. no. 0711217, Fructosamine Test, İsviçre.
- 68- YEĞİN, M.M. (1982): "Biyokimya Ders Notları" s. 60-62, Atatürk Ün., Tıp Fak. yayınları, Erzurum.
- 69- ARAS, K. (1968): "Electrophoresis ve Autoanalyzer", s. 1-38, Ankara Ün., Basımevi, Ankara.
- 70- The Theory of Electrophoresis, s. 1-23, Helena Laboratories, Fransa.
- 71- ARAS, K., ERSEN, G. () : "Klinik Biyokimya, s. 415-418, Hacettepe TAŞ Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara.
- 72- YENSON, M., (1986): " Klinik Biyokimya Laboratuvar Çalışmaları", s. 249-299, Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş., İstanbul.
- 73- HbA_{1c} (Nottemperatüre-dependent) (1989), Cat. no. 11045, BioSystems, Barcelona-İspanya.
- 74- Serum Fructosamine (1988), kat. no., 11046, BioSystems, Barcelona-İspanya.
- 75- Total T₃ (1989), Coat-A-Count. DPC.
- 76- Total T₄ (1989), Coat-A-Count, DPC.
- 77- IRMA-Count, TSH (1989). With Monoclonal Anti-TSH, Antibodies. DPC.

- 78- Albumin (1989); Lancer-Ireland.
- 79- Total proteins (1989); Cromatest, Barcelona-İspanya.
- 80- Glukoz (enzymatique) (1989); BioMerieux, Fransa.
- 81- Ürea (1989); BioMerieux, Fransa.
- 82- Creatinine (Colorimetric-kinetic Method) (1989); Cromatest-
Barcelona, İspanya.
- 83- SNECODOR, G.W. ve COCHRAN, W.G. (1971): "Statistical Methods", 4. bas., s. 102-108, The Iowa State University Pres, Iowa.
- 84- VELİCANGİL, S. (1972): "Tıbbi Biyometri ve Tatbikatı", 3. bas. s. 159, 175-178, Sermet Matbaası, İstanbul.
- 85- DÜZGÜNEŞ, O., KESİCİ, T., GÜRBÜZ, F. (1983): "İstatistik Metodları-I" s. 25-84, Ankara Ün., Basımevi, Ankara.
- 86- LLOYD, D. and MARPLES, J. (1985): "Serum Fructosamine and Thyroid function", Clin. Chem., 4 (10):1986.
- 87- CİRİLLO, R., BALZANO, S., COSSU, E., BARTALENO, L., SOLI, NAS, M.P., FALCONE, M., BALESTRIERI, A. and MARTINO, E. (1988): " The effect of altered thyroid function on serum Fructosamine concentrations", Clin Biochem., 21: 179-181.
- 88- ALLEN, R.C. STOSTNY, M., HALALETT, D., (1979): "A comparison of isoelectric focusing and electrochromatography for the separation and quantification of hemoglobin A_{1-C}", Radola JB ed. Electrophoresis New York NY. de Gruyter, 663-668.

- 89- DRYSDALE, J.W., RIGHETTI, P.G., BUNN, H.F. (1971): "The separation of human and animal hemoglobins by isoelectric focusing in polyacrylamide gel", *Biochim Biophys. Acta.*, 229:49-50.
- 90- KOENIG, R.J., BLOBSTEIN, S.H., CERAMI, A. (1977): "Structure of carbohydrate of hemoglobin A_{1-c}", *J. Biol Chem.*, 252: 2992-2997.
- 91- JAVID, J., PETTIS, P.K., KOENIG, R.J. (1978): "Immunologic characterization and quantification of HbA_{1-c}", *Br. J. Hematol.* 38:329-337.
- 92- MALLIA, A.K., HERMANSON, G.T., KROHN, R.I. (1981): "Preparation and use of boronic acid affinity support for separation and quantitation of glycosylated hemoglobins", *Anal Lett.*, 14:649-661.
- 93- BHAGAVAN, N.V. (1978): "Biochemistry", s. 324, 340-341, JB Lippicott Co., Philadelphia.
- 94- LAVILLE, M., RIOV, J.P., BOUGNERES, P.F., CANIVET, B., BEYLOT, M., COKEN, R., SERUSCLAT, P., DUMONTE, C., BERTHENENE, F. and MORNEX, R. (1984): "Glucose metabolism in experimental hyperthyroidism: Intact in vivo sensitivity to insulin with abnormal binding and increased glucose turnover", *J. of Clin Endocrinology and Metabolism*, 58 (6): 960-964.
- 95- SHULMAN, G.I., LADENSON, P.W., WOLFE, M.H., RIDGWAY, E.C., and WAFE, R.R. (1985): "Substrate cycling between glu-

- coneogenesis and glycolysis in euthyroid, hypothyroid and hyperthyroid man", J. Clin Invest., 76: 757-764.
- 96- AHREN, Bo. (1986): "Hyperthyroidism and glucose intolerance", Acta Med. Scand., 220:5-14.
- 97- PAUL, R.B.M., KOMJATI, M. and WALDHAUST, W.K. (1985): "Glucose metabolism in noninsulin-dependent Diabetic patients with experimental hyperthyroidism", J. of Clin. Endocrinology and Metabolism, 60 (6): 1063-1068.
- 98- SCHERNTHANER, G., PRAGER, R., WEISSEL, M. and HÖFER, R. (1984): "Decreased insulin receptor binding in hyperthyroidism", Clin Wochenschr, 62: 1074-1080.
- 99- WEINBLATT, M.E., FORD, P., KOCHEN, J., DIMAYÍO, M. (1987): "Polycythemia in hypothyroid infants", AJDC, 141:1121-1123.
- 100- HERMANSEN, K., JOHANNSEN, L.G.K. and RASMUSSEN, O.B. (1985): "Hypoglycaemic coma in severe primary hypothyroidism", Acta Med Scand., 217-218.

T E Ő E K K Ü R

Çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa ÜNALDI'ya, diğer hocalarıma ve bütün arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Mustafa YÖNTEM