



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA OKSİDATİF STRESİN
YOĞUNLAŞTIRILMIŞ SOLUK HAVASINDAKİ 8-İZOPROSTAN
DÜZEYİ İLE ARAŞTIRILMASI**

Dr. Emrah BAŞTUĞ

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2011



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HİPERTİROİDİLİ HASTALARDA OKSİDATİF STRESİN
YOĞUNLAŞTIRILMIŞ SOLUK HAVASINDAKİ 8-İZOPROSTAN
DÜZEYİ İLE ARAŞTIRILMASI**

Dr. Emrah BAŞTUĞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Yrd. Doç. Dr. Tőrker TAŐLIYURT

TOKAT

2011

TEŐEKKŐR

Gaziosmanpaşa Őniversitesi Tıp Fakøltesindeki ihtisas sœrem iœinde, bilgi ve becerilerimin geliŐmesinde emei geœen değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Tőrker TAŐLIYURT, Doç. Dr. Abdulkerim YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Berna Murat YELKEN, Yrd. Doç. Dr. Faruk KUTLUTŐRK, Yrd. Doç. Dr. Őmmœgöl ŐYETŐRK, Yrd. Doç. Dr. Pelin AYTAN, Yrd. Doç. Dr. Bœnyamin KISACIK, Yrd. Doç. Dr. Beytullah YILDIRIM, Yrd. Doç. Dr. Banu ŐZTŐRK, Yrd. Doç. Dr. Yusuf ŐSTŐN'e en iœten Őœkranlarımı sunarım.

Rotasyon yaptığım kliniklerdeki değerli hocalarım Doç. Dr. Orhan ŐNALAN, Yrd. Doç. Dr. AyŐe YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Handan İNŐNŐ, Yrd. Doç. Dr. Sibel DORUK, Yrd. Doç. Dr. Hœseyin Őener BARUT ve asistan arkadaşlara teŐekkœr ederim.

Başta İç hastalıkları sorumlu hemşiresi Alev ÖZER olmak üzere tüm hemşire arkadaşlara teşekkürü bir borç bilirim.

Bu zorlu süreçte omuz omuza verdiğimiz asistan arkadaşlarıma, kendisinden çok şey öğrendiğim Dr. İsmail CEM YILDIR'a, zor günlerinde bana zaman ayıran ve her şartta yardımımıza koşan Dr. Süheyla UZUN KAYA'ya, duruşuyla her zaman bizlere örnek olan Dr. Süleyman YÜCE'ye, tezin başlangıcından sonuna kadar her aşamasında yanımda olan can dostum Dr. Abdulkadir Geylani ŞAHAN'a, bu sürece beraber başladığımız kader arkadaşım Dr. Binnur ŞENGEZER'e, aramıza sonradan katılmasına rağmen çalışkanlığıyla, fedakarlığıyla herkesin kalbinde taht kuran kardeşim Dr. Hakan ŞIVGIN'a, kendisi ile geçirdiğim her andan büyük keyif aldığım arkadaşım, sevgili dostum Mustafa SAĞCAN'a, yaptığı şakalar, sıcakkanlılığı ve cana yakınlığıyla kardeşim Dr. Mustafa BARUT'a, şartlar ne olursa olsun her arkadaşının yanında olacağını bildiğim ve hepimizin sevdiği farklı kişiliği ile kardeşim Hasan GÜVEN'e, Dr. Fatma SAKINCI'ya, Dr. Yeliz BİLİR'e, Dr. Nilgün SAVAŞ'a, Dr. Harun AYSAL'a teşekkür ederim.

Beni her zaman destekleyen eşim Gülay ve biricik oğullarım Göktuğ ve Orhun'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Hipertiroidi, tiroid hormon yapımının artışıyla oluşan klinik tablodur. Tirotoksikoz, kanda tiroid hormonlarının (T₃, T₄) artmasıyla, metabolizmanın hızlanması sonucu oluşan hastalıktır. Enerji metabolizması ve ısı oluşumu normale nazaran daha çok uyarıldığından bazal metabolizma hızı artmaktadır. Hipertiroidide oluşan hipermetabolik durum lipid peroksidasyonuna zemin hazırlamaktadır ve oksidatif metabolizmada artış olmaktadır. Moleküllerin oksidatif hasarı sonucunda ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri, nörodejeneratif bozukluklar, diabetes mellitus, kalp damar hastalıkları ve farklı kanser tiplerini içeren birçok hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır. Serbest radikallerin, tiroid hastalıklarının patogeneğinde ve hastalığın ilerleyen safhalarında gözlenen komplikasyonlarından

sorumlu olduğu bildirilmiştir. Soluk havasında, oksidatif stresi gösteren en iyi markerlardan biri olan 8-izoprostan ölümü, noninvaziv tekrarlanabilir yöntem olarak hipertiroidide oksidatif stresin belirteci olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda hipertiroidili olgularla, ötiroid olguların yoğunlaştırılmış soluk havasında 8-izoprostan düzeylerini karşılaştırarak hipertiroidide artmış olan oksidatif stresi, noninvaziv bir metodla araştırmayı amaçladık. Bu nedenle, 42 hipertiroidili hasta ve 42 ötiroid birey çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya hipertiroidisi olan toplam 42 hasta alındı (yaş ortalaması 46.1). Hipertiroidili grubun 30'u kadın hasta (yaş ortalaması 43.4), 12'si erkek hasta (yaş ortalaması 52,8) idi. Kontrol grubu olarak ötiroid toplam 42 birey alındı (yaş ortalaması 44.0). Kontrol grubunun 30'u kadın (yaş ortalaması 42,4), 12'si erkek birey (yaş ortalaması 48,7) idi. Hipertiroidili grubun, ötiroid kontrol grubuna göre 8-izoprostan düzeylerinin ileri derecede anlamlı olarak yüksek (sırasıyla 6.0867, 1.5631; $p<0.001$) olduğu izlendi. Hipertiroidili grubun cinsiyet farklılığı açısından 8-izoprostan düzeyleri karşılaştırıldığında ise, aralarında (sırasıyla 3.7658, 3.9728; $p=0.626$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi. Hipertiroidili ve ötiroid grubun kendi arasında yaş ve 8-izoprostan düzeyleri karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi (sırasıyla $p<0.740$, $p<0.165$). Hipertiroidili grubun TMNG, Toksik adenom, Graves subgruplarının 8-izoprostan düzeyleri incelendiğinde ise aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ($p<0.541$). Hipertiroidili grubun FT4 ve 8-izoprostan düzeyleri arasındaki korelasyon analizi incelendiğinde ise, aralarında istatistiksel olarak korelasyon olmadığı belirlendi (korelasyon katsayısı -0.19).

Sonuç olarak, çalışmamızda hipertiroidili hastalarda soluk havasında 8-izoprostan seviyesi, yaş ve cinsiyet farklılığı olmaksızın belirgin şekilde artmıştır. Serbest radikallerin tiroid hastalıklarının patogenezinde ve hastalığın ilereleyen safhalarında gözlenen komplikasyonlardaki rolü düşünüldüğünde, oksidatif stresin en önemli markerlarından biri olan 8-izoprostanın, noninvaziv bir yöntem ile hipertiroidili hastalarda ileri derecede anlamlı olarak arttığını göstermemizin gelecekteki çalışmalarla birlikte bu molekülün tiroid parametrelerine ilave olarak hastalığın prognozunun ve tedavisinin izlenmesinde bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda, çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular ile hipertiroidili hastaların aktif döneminde artan

oksidatif stresin, hipertiroidi tedavisinde ilave antioksidan ajanların kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidi, oksidatif stres, 8-izoprostan

ABSTRACT

Hyperthyroidism is a condition caused by overproduction of thyroid hormones. Thyrotoxicosis is defined as the clinical syndrome of hypermetabolism resulting from increased free thyroid hormone (T_3 , T_4) serum levels. Basal metabolism rate is increased because energy metabolism and caloric biosynthesis are relatively more induced. The hypermetabolic state in hyperthyroidism facilitates lipid peroxidation and causes an increase in oxidative metabolism. Free oxygen radicals are produced from oxidative metabolism and may cause neurodegenerative diseases, diabetes mellitus, cardiovascular diseases and different types of cancer. Free oxygen radicals are also reported to be responsible for thyroid disease pathogenesis and complications in advanced disease. 8-isoprostane is a valuable marker which shows oxidative stress in exhaled breath condensate. Thus, it could be used in a noninvasive, reproducible test in hyperthyroidism as an indicator of oxidative stress.

We aimed to compare 8-isoprostane levels in exhaled breath condensate between patients with hyperthyroidism and euthyroid patients using a noninvasive technique. Therefore, 42 patients with hyperthyroidism and 42 euthyroid patients were included in our study.

42 patients with hyperthyroidism were recruited for the study (mean age 46,1). 30 patients were female (mean age 43,4) and 12 patients (mean age 52,8) were male. 42 euthyroid patients (mean age 44.0) were selected for the control group and 30 of them (mean age 42.4) were female; 12 of them (mean age 48,7) were male. In the first group 8-isoprostane levels were significantly higher, compared to the control group (6,0867 and 1,5631 respectively; $p < 0,001$). No statistically significant gender difference were found in 8-isoprostane levels (3,7658 and 3,9728 respectively; $p = 0,626$). Hyperthyroid and euthyroid group's were compared between the age and 8-isoprostane levels, there was no significant difference found between them ($p < 0,740$, $p = 0,165$). The subgroups of hyperthyroid group TMNG, toxic adenoma and Graves, 8-isoprostane levels were examined, there is no statistically significant difference between them ($p < 0,541$). Hyperthyroid group examined the correlation analysis

between FT4 and 8-isoprostane levels, the statistical correlation between them was not identified (correlation coefficient -0.19).

In conclusion, 8-isoprostane levels are significantly increased in patients with hyperthyroidism, regardless of age and gender. Free oxygen radicals have an important role in thyroid disease pathogenesis and in complications developed in advanced disease. 8-isoprostane is a valuable marker in detection of oxidative stress. Therefore, noninvasive tests which shows the increased levels of 8-isoprostane in hyperthyroidism could be useful in prognosis, follow-up and patient management. Further investigations are needed to confirm our findings and evaluate the use of additional antioxidane therapy in oxidative stress caused by hyperthyroidism.

Key words: Hyperthyroidism, oxidative stress, 8-isoprostane

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid bezi embriyoloji, anatomi ve fizyolojisi	2
2.1.1. Hormon Sentezi	2
2.1.2. Tiroid Hormonlarının Transportu ve Metabolizması	5
2.1.3. Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi	9
2.1.4. Tiroid Bezinde Otoregülasyon	10
2.1.5. TSH Salgısını Düzenleyici Etkiler	10
2.1.6. İyot Metabolizması	11
2.2. Tiroid hastalıklarında laboratuvar	12
2.2. 1. Laboratuvar Testleri	12
2.2.2. Görüntüsel Yöntemler	13
2.3. Tirotoksikozlar ve hipertiroidizm	15
2.3. 1. Semptom ve Bulgular	17
2.3.2. Sistemlere Göre Semptomlar	19
2.3.3. Tirotoksikoz Tanısı	21

Sayfa

2.3.4. Graves Hastalığı	22
2.3. 5. Toksik Adenom	22
2.3.6. Toksik Multinodüler guatr (TMNG)	23
2.3.7. Hücre Yıkımı Ağırlıklı Tirotoksikozlar	24
2.3.8. Diğer Sebepler Bağlı Tirotoksikozlar	27
2.4. Yoğunlaştırılmış soluk havası	29
2.4.1.Tarihçe	29
2.4.2.Yöntem	30
2.5. İzoprostanlar	32
2.6. Tiroid fonksiyonları ve oksidatif stres	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	35
3.1. Olguların seçimi	35
3.2. Çalışma grupları	35
3.3. Yoğunlaştırılmış soluk havasının toplanması ve 8-izoprostan ölçümü	35
3.4. Tiroid hormonlarının ölçümü	36
3.5. İstatistiksel analiz	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	47
6. KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR

ATP: Adenozin tri fosfat

Anti TG: Anti tiroglobulin antikor

BT: Bilgisayarlı tomografi

Ca⁺²: Kalsiyum iyonu

DIT: Diiyodotirozin

EBC: Exhaled breath condensate, yoğunlaştırılmış soluk havası

EGF: Epidermal büyüme faktörü

EIA: Enzim immunoassay

FT3: Serbest T3

FT4: Serbest T4

GSH-Px: Glutasyon peroksidaz

H₂O₂: Hidrojen peroksit

IGF 1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

LTB4: Lökotrien B4

LTC4: Lökotrien C4

MDA: Malondialtehit

MIT: Monoiyodotirozin

MR: Manyetik rezonans

NSAİİ: Non steroid anti inflamatuvar

O₂-: Süperoksit

PGE2: Prostoglandin E2

PGF2: Prostoglandin F2

PRTH: (Pituitary Resistans Thyroid Hormones), Hipofizer Tiroid Hormon Cevapsızlık Sendromu

PTU: Propiltiourasil

ROS: Reactive oxygen species; reaktif oksijen türleri

T3: Triiyodotronin

T4: Tiroksin

TBARS: Tiyobütirik asitle reaksiyonlaşan maddeler

TBG: Tiroksin bağlayıcı globülin

Tec-99: Teknesyum 99

TG: Tiroglobulin

TGF B: transforme edici büyüme faktörü

TMNG: Toksik multinodüler guatr

TRAb: Tiroid reseptör antikoru

TRH: Tiroid releasing hormon

TSH: Tiroid stimulan hormon

USG: Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
1. EBC makinası	31
2. 8-izoprostan kimyası	32
3. Araşidonik asitin enzimatik ve non enzimatik ürünleri	32
4. Oksidatif stres oluşumu	33
5. Hipertiroidizmin neden olduğu miyopati	34
6. Hipertiroidi-ötiroid grubun 8-izoprostan normallik testi box plot grafiği	38
7. Hipertiroidi grubun 8-izoprostan histogram grafiği	39
8. Ötiroid grubun 8-izoprostan histogram grafiği	40
9. Cinsiyet farklılığı açısından hipertiroidili grubun 8- izoprostan normallik testi box plot grafiği	41
10. Kadın hipertiroidi grubun 8-izoprostan histogram grafiği	42
11. Erkek hipertiroidi grubun 8-izoprostan histogram grafiği	43
12. TMNG, Toksik Adenom, Graves hastalarının 8-isoprostan normallik testi box plot grafiği	44

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
1. Serum tironin bağlayıcı proteinleri	7
2. Tiroksin ve metabolitlerinin plazma konsantrasyonu, yapım ve klirensi	7
3. Hipertiroidi ve ötiroid grubun 8-izoprostan düzeyi analizi	38
4. Cinsiyet farklılığı açısından hipertiroidili grubun 8-izoprostan düzeyi analizi	41
5. TMNG, Toksik Adenom, Graves hastalarının 8-izoprostan düzeyi analizi	44
6. Hipertiroidili grubun FT4 ve 8-izoprostan düzeyi arasındaki korelasyon analizi	45
7. Hipertiroidili grubun yaş ile 8-izoprostan düzeyi arasındaki analiz	45
8. Ötiroid grubun yaş ile 8-izoprostan düzeyi arasındaki analiz	46

GİRİŞ VE AMAÇ

Yoğunlaştırılmış soluk havası (Exhaled breath condensate: EBC), birçok biyolojik belirtecin ölçülmesi amacıyla akciğerlerden örnek almak için kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. EBC, bir soğutma sistemi aracılığı ile ekshale edilen havanın soğutulmasıyla oluşur ve hedef doku dozunu değerlendirmek için bir belirteç olarak kullanılabilir (1). 8-izoprostan F2 sınıfı izoprostanlardandır. Sağlıklı insanlardan alınan EBC örneklerinde gösterilmiş olup, oksidatif stresin fizyolojik sınırlarında bile görünür (2).

Tiroid hormonları birçok memeli türünde dokulardaki bazal metabolik oranı ve enerji metabolizmasını hızlandırmaktadır (3). Oksijenli solunum yapan canlılarda, serbest oksijen radikalleri kaçınılmaz bir şekilde oluşur (4). Normal metabolizma sırasında da oluşabilen süperoksit (O_2), hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi serbest oksijen radikalleri ve bunların etkisiyle oluşan lipid peroksitleri ve diğer benzer türevler; protein, karbonhidrat, lipid ve DNA gibi yapısal moleküllerde hasar oluşturur (5). Serbest radikallerin bu toksik etkileri antioksidan sistemler tarafından kontrol altında tutulur. Radikal oluşumunun artması ve/veya antioksidan sistemlerde yetersizlik hücre harabiyetine yol açar. Bu olay, oksidatif stres olarak tanımlanır (6).

Tiroid hormonları ile indüklenen oksidatif stres artışının fizyopatolojik sonuçları henüz tam olarak açıklanamamasına rağmen bu biyokimyasal değişimin hipertiroidizmin bazı komplikasyonlarından sorumlu olduğu düşünülmektedir (7). Tiroid hormonlarının metabolik yoldaki etkileri iyi bilinmektedir ancak, bugüne kadar yapılan çalışmalarda tiroid hormon fazlalığının antioksidan sistem üzerine etkileri net olarak ortaya çıkarılamamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçların varlığı, insanlar üzerinde yapılan çalışma sayılarının sınırlı olması konunun daha kapsamlı bir şekilde araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Biz bu çalışmamızda hipertiroidili hastalarda oksidatif stresi, yoğunlaştırılmış soluk havasındaki, oksidatif aktivite ve oksidatif stresin göstergelerinden biri olan 8-izoprostan düzeyini ölçerek araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ EMRİYOLOJİ, ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Tiroid glandı, primitif farinks ve nöral krest olmak üzere, iki kaynaktan köken alır. Tiroid glandın gövde kısmı primitif farinks endoderminin epitel hücrelerinden gelişir. Bu hücreler tiroid dokusunun foliküler elemanlarının büyük bir kısmını oluşturur.

Tiroid glandı; birinci ve ikinci faringeal cep arasında, farinks ön yüzünde, orta hatta, endodermden kaynaklanan bir divertikül şeklinde ortaya çıkar. Median tiroid divertikülü zamanla büyüyerek, tiroglossal duktus olarak isimlendirilen yapıyı oluşturur. Embriyonun yedinci haftasında glandın lobları oluşur. Tiroglossal duktusun distal ucu pyramidal lobu oluşturur. Normalde tiroglossal duktusun epiteli dejenere olarak atrofiye uğrar. Bazen bu epitel dokusu atrofiye uğramaz ve duktus boyunca herhangi bir yerde kist, fistül veya ektopik tiroid dokusu gelişebilir. Yedinci haftanın sonunda tiroid yarımay şeklini alır ve gelişmekte olan trakeadaki düzeyine lokalize olur.

Tiroid folikülleri, embriyolojik gelişimin sekizinci haftasında oluşurlar. Bu foliküller üçüncü ayda kolloid içerirler. Dördüncü ayın sonunda ise bölünme ve

dallanma ile yeni foliküller oluşur. Kalsitonin salgılayan parafoliküler hücreler veya C hücreleri nöral krestten oluşmaktadır. Bu hücrelerin fonksiyonu Ca^{+2} metabolizmasında rol oynayan kalsitonin hormonunu salgılamaktır (8).

Tiroid bezi boyunda, trakeanın anterior yüzünde, larinksin hemen aşağısında, krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında yer alır. Erişkin insanda yaklaşık 20 (15-25) gr ağırlığında olup, sağ ve sol olmak üzere iki lobdan ve bunları birleştiren istmustan oluşur. Tiroid superior ve inferior tiroid arterlerinin oluşturduğu zengin bir damar ağına sahiptir (9).

Tiroid bezinin mikroskopik görüntüsü, zengin bir bağ dokusu ve bu doku içerisine yerleşmiş sferik foliküllerden oluşmaktadır. Foliküllerin içi temelde tiroglobulin moleküllerinin oluşturduğu, aköz protein yapıda kolloidle doludur (10).

2.1.1. Hormon Sentezi

Tiroid hormon sentezi için sağlıklı bir insanda günde yaklaşık 110-150 µg inorganik iyoda ihtiyaç vardır ve iyodun başlıca kaynağı diyetdir (11, 12).

Tiroid hormonları tirozin amino asitlerine iyodun bağlanması ile oluşurlar. Bezde en fazla sentezlenen hormon tiroksin (T_4), en etkin hormonu ise triiyodotreonin (T_3)'dir. Her iki hormonun yapısında da kimyasal köprülerle birbirine bağlı iki tirozin aminoasidi bulunur. İyot atomları tirozin moleküllerine iç halkada 3-5, dış halkada 3-5' noktalarından bağlanarak sentezi tamamlarlar.

Tiroid folikül hücrelerinde hormon sentezi belirli bir polariteyi izlemektedir. Bu polarite hücrenin bazal bölgesinde başlar, apikal yöne doğru ilerler, membranın dış yüzünde sonlanır (10).

Tiroid hormonlarının sentez ve salgılanması, TSH'nın kontrolü altında birbirini izleyen dört aşamada gerçekleşir (12). Sentezin ilk aşaması iyodun hücre içine alınmasıdır. İyot hücreye difüzyonla alınır. Ancak ihtiyacın arttığı durumlarda aktif pompalar devreye girer. Enzim aktivasyonu ve adenosin trifosfat (ATP) kullanılarak transport hızlandırılır. Transportun bazal membranda *Na-K-ATP'ase* aracılı Na transportuna bağlı olduğu saptanmıştır. Aktif transportla bezdeki iyot konsantrasyonu plazma konsantrasyonunun yaklaşık 100 katına çıkabilir. Aktif iyot transportu tiroid bezi dışında ince barsak, tükrük bezleri, deri, meme ve plasenta dokularında da görülür. Ancak en yüksek transport, her zaman tiroid bezinde gerçekleşmektedir.

İyotlu bileşiklerin folikül hücresine alınmasını takiben iyot hızla okside olur ve organik yapıya katılır. Organifiye olmamış iyot ise ekstrasellüler sıvıya geri verilir.

İyot transportu perklorat, perteknetat gibi bir değerli anyonlarla yarışmalı olarak baskılanabilir. Perklorat hücrede inorganik iyotla yer değiştirme özelliği nedeniyle, organifikasyon defektlerinin saptanmasında kullanılmaktadır. Perteknetat (99-m-TCD4) radyoaktif özelliğiyle, tiroid bezi görüntülemesinde uygulamaya girmiştir. Her iki anyonun iyot transportunu inhibe etmesi önemlidir (10).

Sentez olayında ikinci önemli aşama iyotun hızla okside olmasıdır. Oksidasyon işlemi, tiroid peroksidaz (TPO) enzimi aracılığı ile hidrojen peroksit kullanılarak meydana gelir. Okside olmuş iyot, tirozin amino asidine bağlanmaya hazır demektir. Bu olaya organifikasyon adı verilir. Tirozine bağlanan her iyot, farklı hormon formlarını oluşturur. Böylece hormon öncülleri olan monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) meydana gelir. Monoiyodotirozin (MIT) bir iyodun, diiyodotirozin (DIT) iki iyodun tirozine bağlandığını belirtir. MIT ve DIT hormonun inaktif formlarıdır.

Üçüncü aşamada, yine TPO enziminin aracılık ettiği bir reaksiyonla iyodinize olmuş tirozin amino asitlerinin eşleşmesi (coupling) gerçekleşir ve iyodotironinler oluşur. İki DIT'in birleşmesi ile T_4 , bir DIT ve bir MIT'in birleşmesi ile T_3 meydana gelir (12).

Son aşamada serbestleşen iyodotironinler dolaşıma verilir. T_3 hormonu folikülde sentezlendiği gibi, dolaşım sistemiyle ulaştığı pek çok dokuda, T_4 'ün metabolize olmasıyla da oluşabilir. Tiroidden salgılanan başlıca hormon T_4 'dür. T_3 'ün ise %20'si tiroid bezinden salgılanırken, çoğu tiroid dışı dokularda T_4 'ün 5'deiyodinaz enzimi ile 5' iyodunu kaybetmesi sonucu oluşmaktadır (12).

T_3 ve T_4 hormonlarının sentez hızı, TSH uyarısına ve peroksidaz enzimlerinin reaksiyon hızına bağlıdır. Hipofizden salgılanan TSH, tiroid foliküler hücrelerinin bazolateral membranındaki TSH reseptörlerine bağlanarak tiroid bezi üzerine etki eder (44). TSH'nın reseptörlerine bağlanması ile aktive olan adenilat siklaz ve fosfolipaz C, hücre içi sinyal yolları ile tiroid hormon sentezi ve doku gelişimini regüle eder (13).

Foliküler hücrelerde tiroid hormonlarının sentezi için tirozin amino asidi gereklidir. Amino asidler serbest halde hormon yapısına katılamazlar. Hücre içinde tiroglobulin sentezi tamamlandıktan sonra, tirozin molekülü bağlanır. İyodun aminoaside katılımı, organifikasyon ve aminoasidlerin eşleşmesi ise daha sonra gerçekleşir. Bu nedenle iyodinasyon, organifikasyon ve eşleşme tiroglobulin moleküllerinin varlığını gerektirir. Tiroid hücrelerinde sentezlenen proteinlerin % 50'si belki bu nedenle tiroglobulin molekülüne aittir (13).

Tiroglobulin, içerisindeki tirozil kalıntılarının iyotlanarak tiroid hormon sentezinin gerçekleştiği makromoleküler bir glikoproteindir. T₄ ve T₃ iyodotironinleri ve DIT, MIT iyodotirozinleri, tiroglobulin molekülü içinde sentezlenir ve depolanırlar. Tiroglobulin folikül hücrelerinin granüllü endoplazmik retikulumunda sentezlenir. Sentez sonrası moleküller hücrenin apikal bölgesine taşınır ve egzozitozla lümeneye verilir. Tirozil ünitelerinin iyodinasyonu ve eşleşme olayları, hiperoksidaz enziminin kataliziyle bu bölgede gerçekleşir. Hormonlar tiroglobuline kovalent bağlarla bağlıdır. Belirtilen olgunlaşmadan sonra tiroglobulinler folikül lümeninde depolanırlar (13).

Tiroglobulin moleküllerinin normal serumda çok düşük düzeylerde olması gerekir. Ölçülebilir düzeyde tiroglobulin konsantrasyonu, bazı tiroid hastalıklarında görülür. Özellikle tiroid tümörlerinde, TSH düzeyindeki artışa bağlı olarak büyük artışlar saptanabilir. Neoplazik dokunun tümüyle çıkarılması, ameliyat sonrası serum tiroglobulin düzeyinde azalma, cerrahi uygulamanın başarısını gösterir. Tümörün yeniden büyümesi veya metastaz, tiroglobulin düzeyinin yükselmesi ile takip edilir.

Sentezi tamamlanan tiroid hormonları folikülde, çok yüksek düzeylerde depolanırlar. Öyle ki depo hormonuyla vücut 2-3 ay kadar, yeni hormon sentezi yapılmaksızın kendini idare eder. Bu nedenle sentezin durması halinde bile, yetersizlik belirtileri ancak birkaç ay sonra ortaya çıkar. Bu durum tiroglobulin moleküllerinin hormonu koruyucu etkisiyle de açıklanabilir (10).

2.1.2. Tiroid Hormonlarının Transportu ve Metabolizması

Sağlıklı bir erişkinde tiroid bezinden salgılanan T₄ miktarı 80 ng/gün, T₃ ise 6 ng/gün'dür. T₄'ün tamamı tiroidden salgılanırken T₃'ün sadece %20'si tiroidden salgılanır. Günlük yapımın yaklaşık %80'i T₄'ün periferik dokularda 5' monodeiyodinasyonu ile meydana gelir. T₄'ün T₃'e dönüşümü deiyodinaz enzimleri

aracılığıyla, öncelikle karaciğer ve böbrekte gerçekleşir. Deiyodinasyon tirozinin 5' bölgesinde gerçekleştiğinde T_4 'den oluşan T_3 hormonu aktiftir. Oysa deiyodinasyon iç halkanın 5. atomunda oluyorsa metabolit inaktif (r- T_3) reverse triiyodotironin ortaya çıkmaktadır (10).

Tiroid hormonları deiyodinasyon yoluyla her aşamada bir iyot kaybederek iyotsuz tironin çekirdeğine dönüşürler. Deiyodinasyon yolu T_4 ve T_3 yıkımının % 70'inden sorumludur. Hipertiroidide bu durum, tiroid içinde ve plazmada T_3/T_4 oranının yükselmesine neden olur. Erken dönem tiroid yetersizliğinde ve iyot eksikliğinde T_4 yapımı azalır, T_3 yapımı ve plazma T_3/T_4 oranı artar. T_4 'ün yaklaşık %40'ı ise iç halkadaki bir iyodun uzaklaştırılması (5' monodeiyodinasyon) ile inaktif reverse T_3 (r T_3)'e dönüşür. T_3 'ün yapımını azaltan durumlar, r T_3 'ün artmasına yol açar. Bu nedenle dolaşımdaki T_3 konsantrasyonu, endokrin bezin aktivitesi dışında 5'-deiyodinaz enzimlerinin de aktivitesini göstermektedir (13).

Tiroid hormonlarının deiyodinasyonunu katalize eden 3 tip 5' deiyodinaz enzimi vardır: Tip I deiyodinaz en sık görülür ve başlıca karaciğer, böbrek ve daha az olarak tiroid, iskelet ve kalp kasında bulunur. En önemli fonksiyonu plazmaya T_3 sağlamaktır. Tip I deiyodinaz tirotoksikozda yükselirken, aktivitesi propiltiourasil (PTU) tarafından önlenir. Tip II deiyodinaz en çok beyin ve hipofizde bulunur ve santral sinir sisteminde sabit bir hücre içi T_3 düzeyi sağlar. Tip III deiyodinaz plasentanın korionik membranlarında, santral sinir sistemindeki glial hücrelerde ve fetal dokularda bulunur ve buralarda T_4 'ü reverse T_3 (r T_3 ; 3,3',5'-triiodotironin)'e, T_3 'ü 3,3'-diiodotironin (3,3'- T_2)'e çevirerek inaktive eder. Böylece fetüs ve santral sinir sistemini tiroid hormon fazlalığından korur.

Tip II deiyodinaz tiroid hormonlarının eksikliğinde artarken, açlık, sistemik hastalık, akut travma gibi durumlarda ve PTU, propranolol, amiodaron, glukokortikoid gibi ilaçların kullanımında azalır. Hem T_4 hem T_3 , Tip II ve Tip III deiyodinaz yoluyla geri dönüşümsüz olarak deiyodinize olabilir. T_4 'ün % 40'ı, T_3 'ün neredeyse tamamı bu yolla inaktive olur. Bu nedenle, deiyodinazlar tiroid hormonlarının etkilerini arttırma ve sonlandırma kapasitesine sahiptirler ve tiroid hormon metabolizmasında önemli rol alırlar (14).

T_4 ve T_3 metabolizmasındaki diğer önemli bir yol, karaciğerde glukuronat ve sülfat ile konjugasyonudur. Konjugatlar deiyodinasyona uğrarlar veya safraya itrah

edilirler. Bu bileşikler enterohepatik dolaşıma girerler, ancak geri emilimleri tam değildir ve feçes yoluyla atılırlar. T₄, T₃ ve metabolitlerinin feçes yoluyla atılması T₄ yıkımının % 20'sini oluşturur. T₄ ve T₃'ün yaklaşık % 20'si ise, yan zincirinin oksidatif deaminasyon ve dekarboksilasyonu ile tetraiyodo ve triiyodo-tiroasetik asit haline metabolize olur (12).

Tiroid hormonları kana verildikten hemen sonra özel taşıyıcı proteinlere bağlanırlar. Tiroid hormonlarının proteinlere bağlanması dolaşımdaki hormon miktarının yüksek tutulmasını, hormonların böbrekler ile kaybının azalmasını ve hedef organlarda tiroid hormonlarının homojen dağılımını sağlar (14).

Tiroid hormonlarının bağlandıkları proteinler üç tiptir; tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin [eski ismi tiroksin bağlayıcı prealbümin (TBPA)] ve serum albümini. Bu proteinlerin tümü karaciğerde yapılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Serum Tironin bağlayıcı proteinleri

Proteinler	Mol ağırlığı	Plazma konsantrasyonu	T ₄ kapasitesi
TBG	60.000	2 mg/dl	20 mg/dl
Transtiretin (TBPA)	50.000	25 ng/dl	250 mg/dl
Albümin	69.000	49 g/dl	Yüksek

Plazma TBG konsantrasyonu düşük olsa da tiroid hormonlarına afinitesi yüksek olduğundan T₃ ve T₄'ün yaklaşık %75-80'ini bağlar. Buna karşılık albüminin afinitesi düşüktür fakat yüksek plazma konsantrasyonu nedeniyle T₄'ün % 5-10'unu, T₃'ün %25-30'unu bağlar. Transtiretin T₄'ün %15-20'sini taşırken, bağladığı T₃ miktarı ihmal edilecek düzeyde çok azdır. T₃'ün TBG'ye bağlanması T₄'e göre 10-20 kat daha zayıftır; bu T₃'ün etkisinin hızlı başlaması ve çabuk ortadan kalkmasını açıklar.

Dolaşımdaki T₄'ün % 0,03'ü ve T₃'ün % 0,3'ü proteinlere bağlı olmayan serbest ve dokular tarafından kullanılabilen aktif fraksiyondur (11-13).

Bağlı hormonun dolaşımdaki yarı ömrü T₄ için 1 hafta, T₃ için 1-3 gün olarak belirlenmiştir. TBG'nin T₄'e karşı yüksek afinitesi T₄'ün ekstrasellüler sıvı kompartmanlarına dağılımını sağlar. T₄'ün dağılım hacmi yaklaşık 10 L'dir. T₄'ün

serumdaki normal konsantrasyonu 8 mg/ml, tiroid dışı havuzdaki miktarı ise yaklaşık 800 mg'dir. Böylece T₄'ün bir günde, dağılım hacmi içindeki klirens oranı 80 mg kadardır. Bu değer günlük T₄ üretim hızına eşit sayılır (Tablo 2).

Tablo 2. Tiroksin ve metabolitlerin plazma konsantrasyonu, yapım ve klirensi

İyodotironin	Plazma konsantrasyonu (mg/dl)	Metabolik klirens hızı (L/gün)	Yapım hızı (mg/gün)
T ₄	8.000	1	80
T ₃	100	25	25
r-T ₃	30	100	30

TBG'nin T₃'e afinitesindeki düşüklük hormonun daha büyük hacimde (40 L) dağılımını kolaylaştırır. Günlük döngü (turn-over) hızı T₄'e oranla %60'dır. Bu nedenle T₃ öncelikle intrasellüler bir hormon olarak kabul edilmektedir. Tablo 2'de görüldüğü gibi T₃'ün günlük yapım hızı 25 mg, metabolik klirens hızı 25 L/gündür. Oysa r-T₃ klirensi çok hızlıdır (100 L/gün).

Özetle tiroid hormonlarının taşınmasında ana taşıyıcı TBG'dir. TBPA, T₃'ü taşımaz, T₄'ü taşıması %20 oranındadır. Albümin ise kandaki total T₄'ün sadece % 10'unu taşır. Transport olayı proteinin hormona afinitesiyle ilgili kinetik parametrelerle belirlenir. Plazmada serbest T₄ düzeyi hormon aktivitesi, TBG konsantrasyonu ise T₄ salgısı hakkında bilgi verir.

Bağlayıcı proteinlerin tiroid hormonlarına afinitesi özellikle T₄ yönündedir. Bu nedenle tiroksinin hücrelere geçiş hızı yavaştır. Kandaki tiroksinin yarısı, yaklaşık 6 günde proteinlerden serbestleşir. Oysa T₃'ün serbestleşmesi ve girişi yaklaşık bir gün içinde tamamlanır. Çünkü bağlayıcı proteinlerin T₃'e afinitesi düşüktür.

Tiroid hormonları, hücre membranlarını geçerek sitoplazmaya katıldıklarında hücre proteinlerine bağlanır. Bağlanma olayı kandaki gibi T₄'e karşı yüksek, T₃'e karşı düşük orandadır. T₃'ün hücredeki etkisi T₄'e oranla yaklaşık dört kat daha hızlıdır. Hormonların hücre içi etkisi reseptörler aracılığıyla olur. Reseptöre bağlanma % 90 oranında T₃, %10 oranında T₄'e aittir. Deiyodinyasyon olayı reseptöre

bağlanma aşamasında gerçekleşir. Bu nedenle hücredeki T_4 'ün T_3 'e dönüşümü sayesinde, T_3 düzeyi arttırılabilir (10).

Tiroid bezinin asıl ürünü olan T_4 , daha potent olan T_3 için bir prohormon olarak düşünülebilir. T_4 'ün etkili olabilmesi için deiyodinazlarla T_3 'e dönüşmesi gerekmektedir. Günlük oluşan T_3 'ün yaklaşık %80'i T_4 'ün monodeiodinasyonu sonucu meydana gelmektedir. T_3 'ün nükleer T_3 reseptörlerine bağlanma afinitesi daha fazla olduğundan biyolojik olarak daha aktiftir (14).

Tiroid hormonlarının bir kısım etkileri, mitokondrium veya plazma membranı ve endoplazmik retikulum düzeyinde gerçekleşir. Ancak asıl etkilerini tiroid hormon reseptörlerine (TR) bağlanarak gösterirler (12). Nükleer hormon reseptör ailesinin üyesi olan bu reseptörler alfa ve beta olmak üzere iki izoform halinde bulunurlar. Bu reseptörlerin konsantrasyonları farklı dokularda değişiklik gösterir. **TR alfa** özellikle beyin, böbrek, kalp, gonadlar ve kasta eksprese edilirken, **TR beta** karaciğerde ve negatif feedback mekanizmasının çalışmasını sağlayacak şekilde hipofiz bezinde eksprese edilirler. Kalp kasında her iki reseptör de vardır. Tiroid hormonları her iki reseptöre de benzer afinite ile bağlanırlar fakat T_3 'ün iki reseptöre afinitesi de T_4 'ün yaklaşık 10-15 katıdır.

Sadece tiroid hormonlarının serbest kısımları dokulara ulaştığından metabolik durum, plazmadaki total hormon konsantrasyonlarından ziyade serbest hormon düzeyleriyle korelasyon gösterir (11). Tiroid hormonları büyüme, gelişme ve metabolizma gibi birçok hücrel ve fizyolojik aktivitenin düzenlenmesinde rol alırlar. Özellikle fetal dönemde ve erken çocuklukta olmak üzere erişkin yaşa gelene kadar mental ve fiziksel gelişim üzerinde önemli etkileri vardır. Erişkinde tiroid hormonlarının esas etkileri oksijen kullanımı, protein, karbonhidrat, lipid ve vitamin metabolizması üzerinedir (16).

2.1.3. Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi

Vücutta metabolik olayların devamı için, tiroid hormonlarının kontrollü olarak salgılanması gerekir. Tiroid fonksiyonları hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ve tiroid içi otheregulasyon mekanizmaları ile düzenlenir (11, 13). Bunun dışında limbik sistem aracılı hipotalamik uyarılar, hipofiz bezindeki nörohumoral değişimler, atmosferik ısı değişimleri gibi çevresel faktörler ve tiroid hormonlarının salgılanmasında etkili faktörler tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol alabilir.

Tiroid bezinde hormon sentezlenmesi, depolanması ve salgılanması hipotalamus-hipofiz-tiroid bezi ekseninde sıkı kontrol altındadır. Hipotalamusun supraoptik ve paraventricüler peptiderjik nöronlarında yapılan tiroid releasing hormon (TRH), ön hipofizdeki tirotrop hücrelere etki ederek TSH salgılanmasını ayarlar. TRH, TSH sentezini hem transkripsiyon hem de translasyon düzeyinde artırır. TRH, TSH'ın yalnız sentezini değil aynı zamanda glikolizasyonunu da düzenleyerek biyoaktif TSH oluşmasına katkıda bulunur. Tiroid hormonları, TRH üzerine negatif feedback etki gösterirler. TSH salgılanmasının ayarlanmasında TRH ve tiroid hormonları başlıca düzenleyici faktörler olmasına rağmen somatostatin, dopamin ve farmakolojik dozlarda glukokortikoidler de TRH'ya TSH cevabını etkilerler (12).

TSH, ön hipofiz tirotrop hücrelerinden salgılanan 28.000 mol ağırlığında glikoprotein yapıda bir hormondur. TSH, tiroid folikül hücrelerinde bulunan ve G-protein reseptör ailesinin bir üyesi olan TSH reseptörüne bağlanır ve adenilat siklaz aracılığı ile tiroid fonksiyonlarını uyarır. Bu nedenle, tiroid bezinin gelişme ve vaskularizasyonundan sorumlu en önemli hormon TSH'dır. TSH başlıca iyodun taşınması, organifikasyonu, tiroglobulinin folikül lümenine ekzositozu, kolloidin endositozu, lizozom olgunlaşması ve tiroid hormon sekresyonunu etkiler ve uzun sürede tiroid hiperplazisi ve büyümesine yol açar (12).

2.1.4. Tiroid Bezinde Otoregülasyon

Tiroid hormonlarının sentez ve salgısında temel düzenleyici hormon TSH'dır. Bunun yanında tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde tiroid içi mekanizmalar (otoregülasyon) da önemli rol oynar. Tiroid içi organik iyot miktarı ile iyodun tiroide transportu arasında tersine bir ilişki vardır. Tiroiddeki organik iyot miktarı artan iyot alımına bifazik cevap verir; başlangıçta artar, daha sonra azalır. İyot alımının artmasıyla organik iyot miktarındaki azalma Wolff-Chaikoff etkisi olarak bilinir ve tiroid içinde yeterli inorganik iyot birikimine bağlıdır. Sentezin baskılanması, bezin iyot etkisinden kaçışı gibi düşünülebilir. Tiroid bezindeki iyot miktarı TSH'a karşı duyarlılığı da düzenler. İyot azlığında bezin TSH'a karşı duyarlılığı yüksektir. Bu şartlarda TSH tiroid bezinde morfolojik değişimler yaparak bezin gelişmesini ve büyümesini sağlar.

Farmakolojik dozlarda iyot kullanılmasının en önemli klinik etkisi hormon salgılanmasını azaltmasıdır. İyodun bu etkisinden ciddi tirotoksikozun tedavisinde faydalanılmaktadır (12).

2.1.5. TSH Salgısını Düzenleyici Etkiler

TSH salgısının düzenlenmesi TRH, somatostatin, tiroid hormonları, katekolaminler ve dopamin tarafından sağlanmaktadır. Hipotalamik hormonlardan TRH uyarıcı, somatostatin baskılayıcı özellikleriyle TSH salgısını dengelerler.

Tiroid bezini innerve eden servikal sempatik trunkus, iyot metabolizmasını doğrudan etkileyerek hormon yapımını değiştirebilir. Katekolaminler adenilsiklazı aktive ederek TSH'nın etkisini kolaylaştırır. Serotonin tiroid hormonlarının sentezinde stimulan etki oluşturur. Tiroid bezinde belki bu nedenle, serotonin içeren mast hücreleri sayıca çok fazladır. Katekolaminlerin TSH salgısı üzerindeki etkisi norepinefrin (NE) için uyarıcı, dopamin için ise baskılayıcı yönde bulunmuştur (10).

TRH uyarısıyla artan TSH salgısı hipofiz bezinde dopamin konsantrasyonu yükseldikçe azalır. Benzer şekilde TSH uyarısıyla artan tiroid hormonları (özellikle T_3) negatif geri bildirim kuralıyla TSH salgısını baskılar. Bu noktada ilginç olan hipofiz dolaşımında bulunan dopaminin de T_3 hormonuyla kontrol edilmesidir. Son yıllarda yapılan araştırmalardan TSH salgısının lokal olarak dopaminin kontrolü altında olduğu sonucu çıkarılabilir. Ancak sentez ve salgısının temel inhibitörü T_3 hormonudur. Tiroid hormonları TSH'nın kontrolü altındadır. Tiroid hormonları kanda yükseldikçe TSH salgısı baskılanır ve hormonun aşırı salgılanması engellenir. Hipofiz bezinde aktif 5' deiyodinaz enzimi, hipofiz dolaşımındaki T_4 hormonunu T_3 'e çevirmektedir. Hipofizer dolaşımında T_3 konsantrasyonu yükseldikçe TSH salgısı baskılanmaktadır. Bu görüşe göre, TSH baskılanmasından birinci derecede sorumlu hormon T_3 'dür.

Özetle, TSH salgısının baskılanmasında üç önemli nokta vardır;

- Tiroid bezinden salgılanan T_4 miktarı
- Periferde T_4 'den oluşan T_3 miktarı
- Hipofizde T_4 'ün T_3 'e dönüşüm hızı

Her ne kadar TSH tiroid bezinin gelişimi ve işlevini etkileyen başlıca hormon ise de tiroid bezinde farklı gelişme faktörleri de tiroid sentezini etkilemektedir.

Bunlar arasında IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü 1), EGF (epidermal büyüme faktörü), TGF-beta (transforme edici büyüme faktörü), endotelinler ve sitokinler bulunmaktadır. Örneğin akromegalide yükselmiş olan IGF-1'in guatr oluşumunda rolü vardır (10).

2.1.6. İyot Metabolizması

Normal sağlıklı bir insanın günlük iyot ihtiyacı ortalama 110-150 µ/gün'dür. İyot barsaklardan emildikten sonra tiroid ve böbrekler yoluyla temizlenir. Tiroid bezinde bulunan iyot miktarı tüm vücut iyodunun %90 (8000 mg)'dır. Organik yapıya katılmayan iyot kana geri verilir. Ekstrasellüler sıvıda bulunan iyot 250 mg, plazmadaki iyot ise 1-1,5 mg/dl'dir. İyot dengesi idrardaki konsantrasyonla izlenebilir. Böbrekten atılım yaklaşık 500 mg/gün olmalıdır. Günlük atılım 1000 mg'dan fazla olduğunda, iyot fazlalığından söz edilebilir. Diyetle alınan iyot miktarı günde 60mg'dan daha az olursa guatr oluşumu kaçınılmazdır (17, 18-20).

2.2. TİROİD HASTALIKLARINDA LABORATUVAR

2.2. 1. Laboratuvar Testleri

Total T₃ (T₃), Total T₄ (T₄), Serbest T₃ (FT₃), Serbest T₄ (FT₄) ve TSH serumda ölçülebilen tiroid hormonlarıdır. Serbest formlar, tiroid fonksiyonunu yansıtan kandaki hormon fraksiyonudur. Bunların ölçümü doğrudan tiroid fonksiyonunu yansıtacaktır. TBG-ilaç etkileşimi T₃ ve T₄ değerlerinde değişiklik yapabilecekken, FT₃ ve FT₄ değerleri etkilenmeyecektir (21).

TSH ise bize negatif feedback etki ile tiroid fonksiyonunu yansıtacaktır. Yani TSH normalden düşük ise FT₃ ve FT₄ yüksek olacak; TSH normalden yüksekse FT₃ ve FT₄ normalden düşük olacaktır. Ancak TSH ölçümünün ultrasensitif, yani 3. jenerasyon TSH olması gerekir. Son zamanlardaki hemen bütün ticari kitleler bu özelliği taşımaktadır. TSH ile tiroid hormonları arasındaki bu negatif ilişki bazı durumlarda bozular. FT₃ ve FT₄ düşük olduğu halde TSH'nın artmaması, santral hipotiroidide (hipofizer ve hipotalamik hipotiroidi) görülürken; FT₃ ve FT₄ artmış olmasına rağmen TSH'nın yüksekliği hipofiz TSH-adenomları ve tiroid hormonuna

rezistans durumunda görülür. Birincisinde hastada hipertiroidi vardır, ikincisinde ise kişi ötiroid veya hafif hipotiroiddir. FT₃ ve FT₄'ün normal, ancak TSH'nin patolojik düzeyde olduğu diğer iki durumda subklinik tirotoksikoz ve subklinik primer hipotiroididir. Subklinik tirotoksikoz, tirotoksikozun en hafif şeklidir. TSH normalin alt sınırından düşük, FT₃ ve FT₄ serum düzeyleri normaldir. FT₃ ve FT₄ normal TSH ılımlı olarak normalin üst sınırını aşmış ise bu durum subklinik hipotiroididir. Primer hipotiroidinin en hafif şeklidir (22, 23).

Tiroid glandı, otoimmün hastalıkların sık görüldüğü organlardan birisidir. Bu nedenle tiroid otoantikörleri ayırıcı tanıda çok önemlidir. Anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) kabaca antimikrozomal antikorla aynı anlamı taşır. Yüksekliğinde tiroisitlerin patolojik apoptozunda yol göstericidir. Otoimmün hücre yıkılmasında önemlidir. Başta Hashimoto hastalığı olmak üzere, Graves hastalığı, sessiz tiroidit ve postpartum tiroiditte kandaki düzeyi artırır. Anti-tiroglobulin (Anti-TG) antikor ise daha nonspesifiktir. Otoimmün tiroid hastalıklarında artar, ancak diğer tiroid patolojilerinde de nonspesifik olarak daha düşük titrelerde (kolloid guatr, De Quervain hastalığı) yükselebilir. TSH-reseptör-Ab (TRAb), stimulan ve blokan özellikte olabilir. İkinci jenerasyon stimulan TRAb'lar doğrudan ölçülebilmektedirler. TRAb'ın Graves'deki yükselme oranı % 90'nın üzerindedir. Kanda T₃ ve T₄'e karşı dolaşan antikorlar da oluşabilmektedir. Ancak bunların rutin ölçümü yapılmamaktadır (23, 24).

TG'nin periyodik ölçümleri, differansiye tiroid kanserlerinde, hastalık veya metastaz takibinde marker olarak kullanılmaktadır (23, 25).

2.2.2. Görüntüsel Yöntemler

Ultrasonografi (USG) görüntülemesi, tiroid patolojilerinde doppler USG olarak uygulanmalıdır. USG ile tiroid gelişme kusuru, ektopik tiroid dokusu, tiroid ölçüleri ve volümü, tiroid morfolojisi (hipoekoik, izoekoik, hiperekoik tiroid), nodül tanısı, nodüler guatlarda nodüllerin sayısı, çap ve ekojeniteleri, vaskülarite özellikleri (avasküler, internal vasküler, periferik vasküler), çevre halosu özellikleri (halolu, halosuz, halosu düzenli, düzensiz) saptanabilir. Ultrasonografiyle nodül çapı "mm" düzeyinde ölçülebilir. Periyodik kontroller ile nodülün büyüüp büyümediği kontrol

edilir (26). İnce iğne aspirasyon biyopsilerinin (İİAB), USG eşliğinde yapılması başarı oranını artırmaktadır. Yaygın hipoekojenite ve/veya heterojen eko dağılımı genelde tiroititleri düşündürmektedir (23, 27).

Manyetik rezonans (MR) ve Bilgisayarlı tomografi (BT) intratorasik guatlarda, intratorasik büyümenin değerlendirilmesinde, daha geniş şekilde de tiroid kanserlerinde lokal yayılmanın belirlenmesinde ve metastaz araştırılmasında kullanılır.

Sintigrafik yöntemler, tiroid uptake ölçümü ve görüntü amacıyla uygulanırlar. Uptake doğrudan iyot-131 (I^{131}) verilerek yapılabileceği gibi, tiroid sintigrafisi uygulamasında gamma-kamera ile de rölatif uptake olarak saptanabilir.

Uptake ölçümü tirotoksikozların ayırıcı tanısında ve hipertiroidi radyoyot tedavi dozu hesaplamasında önemlidir. Teknesyum 99 (Tec^{99m})'lu tiroid sintigrafisi en sık uygulanan sintigrafik yöntemdir. Sintigrafî amacıyla I^{131} de kullanılabilir. Tiroid sintigrafisinin başarılı ve kaliteli olabilmesi için iyot içeren ilaçların 1-2 ay önceden, L-Tiroksin kullanmakta ise 4 hafta önce kesilmesi gereklidir. Tiroidin büyüklüğü, aktivite dağılım özelliği (diffüz heterojen) ve 10-15 mm'den büyük nodüllerin fonksiyonu (hiperaktif, normoaktif, hipoaktif) ölçülebilir. 10 mm'den küçük nodüller genelde sintigrafik olarak görüntülenemez. I^{131} tüm vücut tarama, differansiye tiroid kanserlerinde metastaz araştırılmasında uygulanmaktadır. Dimerkapto süksinik asit (DMSA), thalium-201, kemik sintigrafisi, tec-tüm vücut sintigrafisi ve tec-Metoksi izobütil izonitril (MIBI) yine kanserlerde kullanılmaktadır (28).

Tiroid biyopsisi, İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi ve true-cut koparma biyopsisi olmak üzere iki şekilde uygulanabilir. True-cut, 7-8 cm'lik ince true-cut iğneleri ile yapılır ve deneyim gerektirir. Büyük tiroidlerde bez eksenine paralel yönde uygulanır ve histopatolojik materyal vermesi bakımından önemlidir. Ancak günümüzde pek uygulanmamaktadır. Buna karşın İİAB nodül değerlendirmesinde bazen de diffüz tiroid büyümesinde (tiroititler) yaygın olarak kullanılmaktadır. 22-g iğne ve 10 ml injektörle yapılır. USG eşliğinde yapılması başarı oranını artıracaktır. 8-10 mm'den küçük nodüllerde, USG eşliğinde bile uygulamak güçtür. Aspirasyon esnasında nodül dışına kaçarak nodül dışından örnek alma olasılığı yüksektir, kanser taramasında yalancı negatiflik olasıdır. Diğer taraftan multinodüler guatlarda da, çok

sayıda nodül varsa tüm nodüllerden alınamayacağı için tanı oranı düşecektir. Aspirasyon materyalinin sitolojik değerlendirilmesi deneyimli bir sitolog tarafından yapılmalıdır. Başarılı sitolojik değerlendirme yapılabilmesi için her birinde 15-20 tiroisit içeren en az 6 küme olmalıdır. Yayınlarda yetersiz materyal %7-25 arasında bildirilmiştir. Bu durumda 3-4 hafta sonra yeniden biyopsi yapılır. %10-25 oranında şüpheli veya selüler sitoloji bildirilmiştir. Bunların % 35- 60'ında cerrahi sonucu tümör (foliküler adenom veya kanser) olduğu belirlenmiştir. Yalancı negatiflik %10-15, yalancı pozitiflik ise % 2-10 olarak bildirilmiştir (23, 27).

2.3. TİROTOKSİKOZLAR VE HİPERTİROİDİZM

Tiroid polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık ¼'de tirotoksikoz bulunmaktadır. Kanda ihtiyaçtan fazla tiroid hormonu bulunması durumunda tirotoksikozdan bahsedilmektedir. Ancak bu tarif tartışılabilir. Temelde kandaki yükseklik tirotoksikozun tam ifadesi değildir. Örneğin gebelik ve östrojen kullanımında kandaki tiroid hormon miktarı artar, ancak kişi tirotoksikoz değildir. Esas olan kandaki yüksekliğin yanı sıra dokulara gerekenden fazla tiroid hormon akışıdır. Ne var ki dokulara akan tiroid hormonunun aşırı olup olmadığını belirleyen rutin kullanıma yönelik yöntemler yoktur. Bu sebeple şimdilik kandaki ölçümle yetinmek zorundayız. Dokulara akan tiroid hormonunun fazlalığını belirleyen rutin kullanımdaki iki test: Serum TSH düzeyi ölçümü ve TRH'ya TSH cevabıdır. Ancak TSH salgısını modifiye eden ikincil ve üçüncül etkenler sebebiyle, TSH ölçümü tirotoksikozu belirlemede bazen yetersiz kalabilmektedir (29,30).

Kandaki tiroid hormon fazlalığı, tiroid glandının aşırı hormon sentez ve salgısından kaynaklanıyorsa, buna hipertiroidi diyoruz. Şu halde her tirotoksikoz hipertiroidi değildir. Tiroid dokusu harabiyetinde kana bol miktarda tiroid hormonu geçmesi veya aşırı dozda L-tiroksin alınması ile, kandaki total ve serbest tiroid hormonu miktarı artar, klinik olarak tirotoksik belirtiler ortaya çıkar, yani gerçek bir tirotoksikoz oluşur, ancak bu bir hipertiroidi değildir. O zaman tirotoksikozları hipertiroidiyle birlikte olan ve hipertiroidiyle birlikte olmayan tirotoksikozlar olarak ikiye ayırabiliriz. Birkaç istisna dışında hipertiroidiyle birlikte olanlar yüksek uptake,

hipertiroidisiz tirotoksikozlar ise düşük uptake gösterirler. Bu ayırım tedavi yaklaşımı bağlamında da önemlidir (29,30).

Tirotoksikozlar klinik şiddet bakımından derecelidir. Subklinik, hafif klinik şiddette, orta klinik şiddette, ağır klinik şiddette ve tiroid fırtınası olarak derecelenebilir (31).

Subklinik tirotoksikozda klinik yoktur. Ancak, serum hormon ölçümlerinde sadece TSH düşüklüğü, buna karşın FT₃ ve FT₄ normal olması ile tanı konur. Hafif tirotoksikozda (mild), tirotoksikozu düşündürecek bazı şikayet ve bulgular vardır. İyi bir anamnez ve fizik muayene ile bulgular ortaya konabilir. Ancak kesin tanı laboratuvar hormon ölçümleri ile gerçekleşir. Orta ağırlıkta (moderate), tirotoksikoz klinik olarak çok nettir. Klinisyen daha hastayı gördüğünde çoğu kez tirotoksikozdan şüphelenir. Fizik muayene bunu destekler. Çalışılan laboratuvar ölçümleri klinik tanıyı desteklemek bağlamında gereklidir. Ağır hipertiroidi (severe), genelde Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr (TMNG), daha az oranda da toksik adenomda görülür. Hasta zayıf, bitkin, halsiz ve çok güçsüzdür. Çoğu kez iştahsızdır. Graveste çoğu kez oftalmopati bulunur. Serum hormon ölçümlerinde FT₃ ve FT₄ çok yükselmiştir. Tiroid fırtınası (thyroid storm) ise artık oldukça nadir görülen, çok ağır bir hipertiroidi tipidir. Başta Graves olmak üzere TMNG ve daha az olarak da toksik adenomda görülebilir. Hasta ileri derecede güçsüzdür, buna karşın huzursuz, hiperaktif, ajite ve dehidratedir. Subfebril bir ateş çoğu kez bulunur (32).

Laboratuvarında tiroid hormonları (FT₃, FT₄) hipertiroidili tirotoksikozlarda genelde kliniğe paralellik gösterir, buna karşın hücre yıkımı ağırlıklı (tiroditler) tirotoksikozlarda paralellik gözlenmez; bunlarda laboratuvar değerleri daha ağır bir tirotoksikoz gösterirken, klinik olarak belirlenen tirotoksikoz daha hafiftir (31).

Graves hastalığı genelde subklinik olmadan doğrudan hafif, orta veya ağır formda başlar. Ancak antitiroid tedavi sırasında subklinik form ortaya çıkar ve birkaç ay uzunca süre devam eder (31).

Toksik adenomda, adenom büyüdükçe hormon salgısı artar. Başlangıçta serum tiroid hormon parametrelerinde değişme adenom varlığına rağmen olmaz. Nedeni adenomun çok küçük olmasıdır. Ancak zamanla TSH baskılanır ve uzunca süre subklinik hipertiroidi yaşanır. Daha sonra, adenomun T₃ sentez salgı oranı

yüksek olduğundan T₃ artmaya başlar ve klinik hipertiroidi olur. Son olarak T₄ de artar (31).

Ancak bu gidiş koşul değildir. Adenom büyüdükçe beslenmesi bozulacağından geniş erime alanları oluşabilir. Bu sebeple toksik adenomların kabaca 1/3'de büyükçe toksik adenom varlığına rağmen tiroid fonksiyonları normal veya subklinik düzeyde kalabilir (31).

TMNG, daha çok ileri yaşların hastalığıdır. Daha az oranda orta yaşlarda da görülebilmektedir. Bunun gidişi kabaca toksik adenoma benzer. Önemli fark, dejeneratif erime ve hipertiroidinin spontan kaybolmasının burada görülmemesidir. Yıllar geçtikçe, toksik nodüllerin çapları ve sayıları arttıkça hipertiroidinin de şiddeti artar. Toksik adenomda çok ağır hipertiroidler pek görülmezken, TMNG'larda görülebilir (31).

Hashimoto hastalığı, De Quervain hastalığı ve sessiz tiroiditin, tirotoksik form ve safhalarında subklinik veya hafif klinik şiddet daha sıkçadır. Orta şiddette tirotoksikoz nadir olarak görülebilir. Ağır şiddet ise hemen hiç görülmez veya görüle bile başka bir patogeneze aramak gerekir (31).

Amiodaron kullanımı tiroid patolojilerinden birisidir. Hücre yıkımı ağırlıklı tirotoksikoz sıkça görülendir. Ancak daha nadir olarak da Graves hastalığı benzeri, yüksek uptake'li bir tirotoksikoz da görülebilmektedir. İlkinde tirotoksikoz şiddeti tıpkı Hashimoto hastalığında olduğu gibi subklinik veya hafif klinik düzeyde olabilirken, ikinci tipte orta şiddette tirotoksikozlar da görülebilmektedir. Yüksek doz iyot alımındaki tirotoksikoz da farklı klinik formda olabilir. Graves tipi daha sıktır; Graves hastalığından fark olarak uptake yüksek olmayabilir (31).

2.3. 1. Semptom ve Bulgular

Semptomlar tirotoksikozun şiddetine göre ve patogeneze göre değişmektedir. Örneğin aşırı tiroid hormonu kullanımında deri, saç ve tırnak değişiklikleri, tiroid hormonu fazlalığının direkt etkisi sonucudur; buna karşın Graves hastalığı gibi otoimmün sebepler de etkindir (alopesi areata ve vitiligo gibi) (29,30).

Sinirlilik son derece subjektif bir şikayettir. Ancak orta ve ağır tirotoksikozlarda kişi son derece sinirli, tahammülsüz ve adeta kavgaya hazır

durumdadır. Gergin ve streslidir. Otoimmün tiroid patolojilerinde temelde bu stres otoimmün mekanizmayı olumsuz doğrultuda etkileyebilmektedir (31).

Halsizlik ve kas güçsüzlüğü bütün tirotoksikozlarda sebep ne olursa olsun genel bir bulgudur. Ancak orta ve ağır klinik formlarda bu çok daha belirgindir. Aşırı terleme, sıcak intoleransı, tremor için de aynı şeyler söylenebilir (31).

Hiperaktivite tüm tirotoksikozlar için geçerlidir, ancak orta ağırlıkta olanlarda çok daha belirgindir. Ağır hipertirooidilerde kas güçsüzlüğü çok fazla olduğundan çabuk yorulma ve kesilme sebebiyle hiperaktivite kısıtlanır (31).

İştah bütün tirotoksikozlarda, ağır hipertirooidiler hariç artmaktadır. Ağır hipertirooidilerde genelde iştah azalır. İştahın artmasına rağmen hastalar çoğu kez zayıflarlar. Bu özellik, zayıflamaya sebep olan malignitelerden önemli farktır. Malignitelerde zayıflama ve iştahsızlık bir aradadır (31).

Hafif ve subklinik tirotoksikozlarda nadir de olsa kilo alımı görülebilmektedir. Bu tiroid hormonunun iştah merkezini uyarması ile ilgili bir durumdur. İlimli yüksek tiroid hormonu fazlalığında iştah merkezi uyarılır. Buna karşın katabolik etki daha minimal artmıştır. Enerji balansı pozitif tarafa kayar ve hasta şişmanlar. Buna nodül boyutunu küçültme veya tiroid volümünü küçültme bağlamında verilen L-tiroksin tedavisinde sıkça rastlarız. TSH'da ilimli baskılama yapan küçük ilaç dozları verdiğimiz hastalar kilo aldıklarını ifade ederek kliniğe başvururlar, bu durum belli oranda doğrudur. İlacın yüksek dozlarında ise, örneğin tiroid kanserlerine uygulanan dozlarda bu şikayet daha azdır (31).

Menstrüel siklus değişiklikleri orta ve ağır tirotoksikozlarda daha sıktır. Premenapozal dönemdeki kadınlarda ise özellikle daha sıkça menstrüel değişikliklere ilişkin şikayetler görülmektedir (31).

Taşikardi hipertiroidili olsun, hipertiroidisiz olsun tüm tirotoksikozlarda ortak bir bulgudur. Gençlerde daha belirgin ve sık bir bulgudur. Yaşlılarda görülen tirotoksikozlarda, örneğin TMNG'da görülmeyebilir. Yaşlanmış kalp tiroid hormonunun uyarıcı etkisine yeterince taşikardik cevap veremeyebilir. Buna karşın tirotoksikozlarda çeşitli tip erken vurular ve atrium fibrilasyonu yaşlılarda çok daha sık görülmektedir. Atrium fibrilasyonu, subklinik hipertiroidi dahil her tip tirotoksikozda görülmekle beraber, toksik adenom ve TMNG en sık görüldüğü tirotoksikoz tipleridir (31).

Sistolik hipertansiyon ve nabız basıncının artması orta ve ağır tirotoksikozlarda daha sıktır (31).

Saç dökülmesi, orta ve ağır tirotoksikozlarda daha belirgindir. Sıcak, kaygan ve nemli deri, her türlü tirotoksikozda görülebilmektedir (31).

Kas güçsüzlüğü her türlü tirotoksikozda görülebilmekle beraber, ağır hipertiroidilerde hasta iştahsızlık sebebiyle yeterince yemek yiyemediğinden çok daha belirgindir ve hastaya çömelip ayağa kalkmasını söylediğimizde, bunu yapamaz ve sağa sola tutunarak, destek alarak ayağa kalkabilir (31).

2.3.2. Sistemlere Göre Semptomlar

Deri ve eklemleri

Deri sıcak, nemli ve incedir. Dermografizm, kaşıntı ve ürtiker sık olarak gözlenir. Saçlar kolay kopar ve incelmıştır. Şiddetli tirotoksikozlarda bu daha belirgindir. Graves hastalığında, özellikle ağır formlarda, alopecia areata görülebilir. Tırnaklar kolay kırılabilir özellik kazanır, uzunlamasına çizgiler oluşur. Tırnak kısmen tırnak yatağından ayrılmıştır (onikoliz). Graves hastalığında el son falankslarda şişme, tiroid akropati ve pretibial ödem görülebilir (33).

Kardiyovasküler Sistem

Çarpıntı ve sinüs taşikardisi bu sistemle ilgili ön planda görülen semptom ve bulgulardır. Tiroid hormonları kalpte pozitif inotropik ve kronotropik etki göstermektedir; ayrıca sempatik aktiviteyi artırır. Taşikardi tüm bunların sonucudur. Erken vurular, özellikle supraventriküler atımlar sıktır. Yaşlılarda ventriküler tipte görülebilir. Atrium fibrilasyonlarının en sık sebeplerinden birisi tirotoksikozlardır. Fibrilasyona meyilli vakalarda, subklinik tirotoksikoz bile fibrilasyonu davet edebilir. Gençlerin çoğunda, yaşlıların da kabaca yarısından fazlasında tirotoksikoz düzeldiğinde atrium fibrilasyonu normale döner. Genel bir vazodilatasyon vardır. Bu sebeple kardiyak debisi artmıştır. Tüm vücutta olduğu gibi, kardiyak oksijen kullanımını artmıştır; bu daha önceden koroner sorunu olanlarda anjina

pektorise sebep olabilir. Bazen de, özellikle kardiyak rezervi düşük olanlarda, efor hatta istirahat dispnesine yol açabilir. Bacaklarda kardiyak nedenli ödem bulunabilir. Tuz ve su retansiyonu olur. Ağır vakalarda, çok sıcak ortamda ise sıvı bilançosu aşırı terleme sebebiyle negatife kayabilir. Elektrokardiyografide (EKG), QT kısalması, ST elevasyonu, PR prolongasyonu görülebilir. Özellikle şiddetli tirotoksikozlarda kardiyomiyopati olabilir. Ağır Graves hastalarında daha sık görülmektedir. Kalpte prekordiumda sistolik sufl duyulabilir. Ekokardiyografi (EKO)' de mitral kapak prolapsusu nadir değildir (33,34).

Gastrointestinal Sistem

İştah artmıştır. Hasta aşırı beslenir. Ancak buna rağmen zayıflama şikayetiyle çoğu kez doktora başvurmaktadır. Barsak ve sindirim sistemi motilitesi artmıştır. Buna bağlı olarak defekasyon sayısı artmıştır. Daha az sıklıkla da postprandial diare görülebilir. Atrofik gastrit görülebilir, ancak bu doğrudan tirotoksikozla değil, onun da sebebi olan otoimmün patogeneze bağlıdır. Karaciğer enzimlerinde ılımlı bir artma görülebilir ve bu tirotoksikoz tedavi edilmez ise aylarca sürebilir (33).

Sinir Sistemi

Huzursuzluk ve tahammülsüzlük, çabuk yorulma, güçsüzlük diğer şikayetlerdendir. İnce tremor ellerde çok belirgindir. Ağır tirotoksikozlarda diğer vücut bölümlerinde de fark edilebilir. Refleksler canlanmış, refleks gevşeme zamanı kısalmıştır (hipotiroidinin tam tersi). Sempatik aktivite artmıştır. Bu ağırlıklı olarak ketakolaminlere cevabın artmasından kaynaklanmaktadır. Buna bağlı olarak birçok belirti ortaya çıkar, örneğin göz kapaklarında spazm, göz açıklığının artması ve parlak bakma da bu patogeneze ilgilidir (30,33).

Hemopoetik Sistem

Graves hastalığında ılımlı bir lökopeni, lenfositoz oldukça sık görülmektedir. Anemi nadirdir. Otoimmün trombositopeni nadir de olsa görülebilir (33).

Kas ve İskelet Sistemi

Graves hastalarının %1'nde Miyastenia Graves (MG); MG olgularının da %3'nde Graves görülebilmektedir. Ancak MG'in %1'lik düşük görülme oranına karşın, MG dışında protein bilançosundaki negatiflik sonucu, kas güçsüzlüğü, proksimal kaslar başta olmak üzere kas erimesi çok daha sıktır. Nitekim tirotoksikozlardaki çabuk yorulma ve kesilme bu kas yetmezliği sonucudur. Orta ve şiddetli tirotoksikozlarda çok daha sıktır. Hasta ötirod sınırına yaklaştıkça düzelir. Graves hastalığında zaman zaman, geçici ağır potasyum eksikliği görülebilir, buna bağlı olarak adeta paraplejiyi çağrıştıran iki bacakta güçsüzlük ortaya çıkabilir. Membran *Na-K ATPase* aktivitesiyle ilgilidir. Potasyum yerine bulunduğu süratle düzelir. Kemiklerde resorbsiyon artmaktadır. Ancak klinik öneme sahip osteoporozlar, tirotoksikozun şiddetinden çok süresiyle ilgilidir. Elbette ağır bir Graveste de, osteoporoz gelişecektir. Ancak sebep ne olursa olsun orta ağırlıkta bir tirotoksikozun çok uzun süre kemikleri etkilemesi daha ağırlıklı osteoporoz nedenidir. Nitekim toksik adenom ve özellikle TMNG'da osteoporoz çok daha sıktır (33).

2.3.3. Tirotoksikoz Tanısı

Orta ve şiddetli tirotoksikozlarda tanı kolaydır, hafif tirotoksikoz gözden kaçabilir. Subklinik tirotoksikozda ancak laboratuvar ölçümleriyle tanı konabilir (31).

Tirotoksikozla ilgili laboratuvar yaklaşımı üç farklı şekilde olabilir;

- 1- Herhangi bir hastada klinik olarak tirotoksikoz düşünmemize karşın tirotoksikozu elimine etmek istediğimizde, sadece TSH istenmelidir. TSH baskılanmamış ise, çok nadir birkaç sebep dışında hasta ötiroittir, tirotoksikoz ekarte edilmiş olur.
- 2- Klinik olarak tirotoksikoz beklentisi varsa FT₄ ve TSH istenmelidir.
- 3- Klinik olarak tirotoksikoz aşık ise, FT₃, FT₄ ve TSH istenmelidir. Sadece TSH istenildiği ilk şıkta, TSH baskılanmış ise anti-TPO, anti-TG de istenmelidir (31).

TSH baskılanmış ise bir tiroid patolojisi var anlamındadır, USG mutlaka istenmelidir. TSH baskılanmasında tiroid uptake ölçümü de endikedir. Uptake yüksek

ise hipertiroidili bir tirotoksikoz, düşük ise hipertiroidisiz bir tirotoksikoz söz konusu olacaktır. Diğer taraftan tec-sintigrafisi, toksik adenom ve TMNG tanısı konulabilen tek yöntemdir (31).

TSH baskılanmış, FT₃ ve FT₄ yüksek; tec-uptake yüksek ve sintigrafide yüksek uptake ve diffüz tutulum var ise Graves ön planda düşünülmelidir. Tanıyı desteklemek için TSH-Reseptör antikoru (TRAb) istenmelidir. TRAb yüksek ise tanıyı destekler, negatif ise reddettirmez (31).

TSH baskılanmış, FT₃ ve FT₄ yüksek, ancak orantısız olarak FT₄, FT₃'ten daha fazla artmış ve uptake düşük ise tiroditlere bağlı bir tirotoksikoz akla gelmelidir. Ayırıcı tanı bağlamında önemli bir noktadır (31).

Sintigrafide hiperaktif bir nodül var ise toksik adenom, nodüller varsa TMNG düşünülmelidir. Ancak çok nadir olmayarak tiroditlerde sağlam kalmış fokal alanlar sintigrafide sıcak nodül gibi görünürler. Bu alanların USG'deki işaret edilen nodüller ile uymamaları ve çok daha kesin olarak T₃ baskılama sintigrafisinde bunların yok olmaları, gerçek toksik nodül olmadıklarını gösterecektir. Gerçek toksik nodüller T₃ baskılama sintigrafisi ile yok olmadıkları gibi, daha da belirginleşirler (31).

2.3.4. Graves Hastalığı

Graves hastalığı (Basedow-Graves hastalığı), diffüz toksik guatr: Guatr, hipertiroidi ve Graves oftalmopatisi triadıyla kendini gösteren bir hastalıktır; daha az oranda da triada graves dermopatisi ilave olabilmektedir. Ancak, guatr her olguda belirgin olmayabileceği gibi, oftalmopati de her olguda olmayabilir. Bununla beraber oftalmopati varlığı, kolay tanı koymada önemli bir semptom ve bulgudur. Graves hastalığı tirotoksikozların hipertiroidili grubunda yer alır. Otoimmün patogenezi bir hipertiroididir. Antikorlar TSH reseptörüne bağlanarak, tiroid glandını aşırı hormon sentez ve salgısına zorlamaktadır. Klinik olarak en sık tirotoksikoz nedenidir (31)

İnsidans yılda %0.03'dür. Toplumun %0.5-1'inde Graves hastalığı bulunmaktadır. Tiroid hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların %23.5'u tirotoksikozlu hastalar, %14.5'i ise Gravesli hastalardır. Tirotoksikozlu hastaların ise % 61.4'ü Graves hastalarıdır. Kadında erkeğe oranla 7-10 kat daha sık görülmektedir. İnsidans zirvesi 40'lı yaşlardır. 10 yaşın altında çok nadirdir (35,36).

2.3. 5. Toksik Adenom

Toksik adenom isminden de anlaşılacağı gibi bir foliküler adenomdur. Özelliği hiperfonksiyone ve otonom olmasıdır. Tirotoksikozların %1, hipertiroidilerin %5-10'u oluşturmaktadır. Kadınlarda ve iyot eksikliği bölgelerinde daha sık görülmektedir. Tiroid kliniğine başvuran hastaların %1'inde otonom nodül saptanmıştır. Bu rakam % 3'ler civarındadır, bunda belki ülkemizin orta derecede iyot eksikliği bölgesi olması etkindir. Hastalığın insidansı 40-60 yaş arasında zirve yapmaktadır, ancak nadir de olsa çocukluk ve gençlik yaşlarında da görülebilmektedir. Genelde tek otonom nodül vardır. Ancak daha az olasılıkla birden fazla olabilir. Birden fazla olduklarında TMNG ile karışırlar. Esasta bu iki antiteyi ayıran kesin kriterler yoktur (37,38).

2.3.6. Toksik Multinodüler guatr (TMNG)

Çok sayıda hiperfonksiyone otonom nodüllerle karakterize, hipertiroidi sebebi olan bir guatr şeklidir. Hiperfonksiyone nodüllerin sayısı genelde 2, çoğu kez de 3'ten fazladır. Az sayıda, 2-3 adet gibi, hiperfonksiyone nodül olan olguları, toksik adenomdan ayırmak gerçekten güçtür. Ayırıcı tanı, çok kesin olmayan klinik ve laboratuvar veriler veya postoperatif histopatolojik kriterlerle yapılabilir. Hastalık endemik guatr bölgelerinde çok daha sık görülmektedir. Tiroit hastalıkları kliniğine başvuran hastaların %2'si TMNG'dır. 60 yaş üzeri değerlendirildiğinde bu oran en az 2 misline çıkacaktır (39,40).

Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde hiperfonksiyone nodüllerin son derece heterojen oldukları görülmektedir. Genelde kapsülsüzdürler. Mikro ve makrofoliküler özellik gösterirler. Aynı nodül içinde de foliküllerin büyüklüğü bağlamında tek düzelik bulunmaz. Bu bakımdan ötiroidik multinodüler guatrları anımsatırlar; ancak bu durumda hipertirodi sebebi olan hiperaktif otonom nodüller gelişmiştir. TMNG'da tiroid içinde, normal dokudan sınır olarak ayrılamayan hiperplazik alanlar, hiperplazik nodüller ve adenomlaşmış nodülleri bir arada saptamak olasıdır. Bu görüntü hiperplazik bir alanın, zamanla hiperplazik nodül

tipine dönüştüğü, daha sonra da adenomatöz özellik kazandığı ve bunun bir gelişim süreci olduğunu düşündürmektedir (39,40).

2.3.7. Hücre Yıkımı Ağırlıklı Tirotoksikozlar

Tiroid folikül lümeninde kolloid içinde tiroid hormonları depolanır. Buradan TSH'nın etkisiyle kolloid fagosite edilerek, folikül hücresinin bazal membranından interstisiyel alana, oradan da dolaşıma verilir. Bu işlev, TSH'nın etkisinde, vücut ihtiyacına göre düzenlenmiş, tamamen fizyolojik bir olaydır. Tiroiditlerde hücre ve folikül yıkımı olduğunda, folikül parçalanır, kolloid interstisyuma saçılır, içindeki depolanmış T_3 , T_4 ve hormon ön maddeleri olan MIT ve DIT kana geçer. Normalde ılımlı hücre yıkımı, Hashimoto hastalığında genelde görüldüğü gibi, kandaki tiroid hormon seviyesini ve hastaya yansıyan tiroid fonksiyonunu çok etkilemez, hasta ötiroid kalır. Ancak çok sayıda folikülün abondan yıkılmasında, bol miktarda kolloid interstisyuma saçılır, buradan da kana geçerek bir tirotoksikoza sebep olur. Burada tiroid glandının hiperfonksiyonu söz konusu olmadığından, hipertiroidi deyimini kullanmıyoruz (38, 41, 42).

Kolloid içinde T_3 'e oranla çok daha fazla T_4 bulunmaktadır. Bu sebeple bunlar kana geçtiğinde, kanda T_3 'ü daha az, T_4 'ü daha fazla yükseltecektir. Ayrıca kana geçen MIT ve DIT, T_4 ve T_3 ölçümleri içinde yer alacağından, ölçülen değerleri

yalancı anlamda yükseltirler; bunların hormonal etkileri bilindiği gibi yoktur. Bu sebeple laboratuvar değerlerini yorumladığımızda daha yüksek değerlere daha ağır bir tirotoksikoz beklerken, klinik muayenede saptanan daha hafif bir tirotoksikozdur. Yani laboratuvar ile klinik arasında bir diskordans bulunmaktadır (31).

Klinik tirotoksikoz, kana saçılan tiroid hormonlarının metabolize olması için geçen sürenin biraz üstünde, genelde 3-6 hafta kadar sürer. Ancak bu süre patogeneze göre uzayabilmektedir. Özellikle Hashimoto hastalığı tirotoksikozu, tekrarlayan folikül yıkım atakları ile daha uzun sürebilir. Benzer bir durum sessiz tiroiditte de görülebilir. Buna karşın de Quervain hastalığında süreç daha klasik, yukardaki gibidir. Tirotoksik safhayı 2-8 hafta kadar hipotiroidik safha takip eder. Hipotiroidi olguların çoğunda subklinikdir. Klinik ağırlıkta hafif veya orta ağırlıkta da olabilir. Hipotiroidi safhasını ise 3-6 ay kadar süren bir iyileşme safhası takip eder. Bu safhada kanda tiroid hormon parametreleri normaldir. Ancak sintigrafik iyileşme 1 yıla kadar uzayabilir. Tiroid antikorları etiyolojiye göre değişir. Hashimoto hastalığındaki yükseklik devam edecektir; buna karşın diğer sebeplere bağlı olanlarda hastalık esnasında yükselmiş ise 1-2 yıl içinde normalleşir. De Quervain, sessiz tiroidit, postpartum tiroiditte ise %5-15 devamlı bir hipotiroidi kalabilir (31).

Bunların fizik muayenede ortak özellikleri guatr kıvamının sert olmasıdır. Bu sertlik, genelde Hashimoto hastalığında elastik-sert kıvamdan, de Quervain hastalığında kaya gibi sert olmaya kadar değişebilir (31).

Laboratuvar olarak T_3/T_4 oranı 20'nin altında, FT_3/FT_4 oranı ise 1.5-1.8 altındadır. USG'de; heterojen eko dağılımı, bazı olgularda da hipoekojenite görülür. Sintigrafi ve uptake tetkikinde; düşük uptake, heterojen aktivite dağılımı görülecektir. Sintigrafi tanıda çok yardımcıdır. İyot ve iyotlu maddeler ile kontamine olmamış bir guatrlıda yukarıdaki sintigrafik özellikler, hücre ve folikül yıkımı ile ilgili tirotoksikoz lehine önemli bir kanıttır (31).

Hücre yıkımı ağırlıklı tirotoksikozda Hashimoto hastalığındaki tirotoksikoz, sessiz tiroidit ve de Quervain hastalığı ilk sırayı alır (31).

Hashimoto Hastalığında Tirotoksikoz (Hashitoksikoz)

Hashimoto hastalığı değişken klinik tabloyla seyreden bir hastalıktır. Hasta tiroid fonksiyonu açısından, ötiroid, subklinik veya klinik hipotiroidik, subklinik

veya klinik tirotoksik olabilir. Hashimoto hastalarında tirotoksikoz da oldukça sıktır. Genelde subklinik tirotoksikozdur. Ancak klinik tirotoksikoz da nadir olmayarak görülebilir. Genç ve orta yaşlarda daha sıktır. Yaş ilerledikçe, hashimoto hastalarında subklinik ve klinik hipotiroidiye meyil artmaktadır (38, 41, 42, 43).

Sessiz Tiroidit

Painless veya silent tiroidit olarak da isimlendirilebilir. Hastalık genelde birden başlar. Çoğu kez başlangıç hafif, hafif-orta şiddette bir tirotoksikozdur. Hastalığın seyrinde klinik ve laboratuvar olarak, tirotoksik, hipotiroidik ve iyileşme safhaları bulunmaktadır (38, 44).

Post Partum Tirotoksikoz

Postpartum dönemde çeşitli otoimmün hastalıklarda alevlenme görülmektedir. Bu bağlamda tiroid otoimmün hastalık panelinde de bir artış, bir alevlenme görülebilmektedir. Bunun sebebi, gebelik süresince baskılanmış immün sistemin doğumdan sonra normale dönmesi, hatta bazılarında normal aşıyan bir rebound göstermesidir. Otoimmün hastalık patogeneziine sahip kişilerde bu rebound esnasında tüm otoimmün hastalıklarda bir alevlenme görülebilecektir. İnsidans %5 civarındadır. Postpartum tirotoksikozlar, doğum sonrası 3. ve 4. aylar civarında en sık görülür, ancak daha erken veya daha geç de olabilir (41, 45).

De Quervain Tiroiditi (Subakut Granulomatoz Tiroidit)

Tanısı genelde zor olmayan tiroidittir. Hastalık genelde boyun ön bölgesinde birden ortaya çıkan bir ağrıyla başlar. Ağrı genelde çok şiddetlidir. Çeneye vurduğunda diş ağrısı, kulağa yayıldığında otit ağrısı gibi algılanabilir. Göğüs ön bölümüne yayılabilir. Ancak az sayıda olguda ağrı künt ve daha hafif olabilir. Muayeneye gelmeden önce aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) alanlarda da ağrı daha hafif veya hiç olmayabilir. Halsizlik, kırıklık vardır. Dalgalı bir ateş görülebilir. 37-38 derece civarında günün belli saatlerinde yükselen bir dalgalanma gösterir. Çarpıntı şikayeti vardır (31).

Muayenede ağrı sebebiyle zor yapılan tiroid palpasyonu ile tiroid glandının taş gibi sertleştiği görülür. Taşikardi vardır. Labortauvar değerlendirilmesinde FT₄ ve FT₃ yükseldiği, TSH'nın baskılandığı saptanır. FT₃/FT₄ oranı 1.5-1.8 altındadır (31).

Sedimantasyon genelde 100 mm/saat civarındadır. Ancak daha az sayıda olguda orta derecede de yükselmiş olabilir. Sintigrafik uptake çok düşük olup % 1'ler civarındadır. Sintigrafide tiroid imajı yok denecek kadar yetersizdir (31).

Bu tirotoksik safha, 3-6 hafta kadar sürer. Sonra hipotiroid safhaya geçer. Tedavi olmayanlarda ağrı devam ettiğinden hipotiroidik tablo çoğu kez gözden kaçırılır. Ancal laboratuvar olarak TSH yükselmesi, daha sonraki günlerde de FT₄ düşmesi ile ortaya konabilir. Sintigrafide de uptake hafifçe artmış, tiroid imajı kısmen de olsa görülebilir duruma gelmiştir. Bu safha da 2-4 hafta kadar sürer ve iyileşme süreci başlar. İyileşme sürecinde, tedavi edilmeyenlerde bu safhada ağrı eskiye oranla hafiflemiş ve künt bir vasıf kazanır. Ancak ilerleyen haftalarda daha da azalarak kaybolur. Buna karşın palpasyonla tiroid bezinin sertliği çok daha uzun sürer, aylarca devam edebilir. Çarpıntı, halsizlik kalmamıştır. Sedimantasyon normalleşmiştir. Sintigrafik görünüm ve uptake giderek artar. Sintigrafide tama yakın iyileşme bir yılı bulabilir. Hastaların yaklaşık olarak % 5 kadarında kalıcı hipotiroidi olabilir (31).

Diğer Sebeplere Bağlı Tirotoksikozlar

Amiodaron kullananlarda, interferon kullananlarda ve yüksek doz iyot alanlarda da geçici klinik veya subklinik tirotoksikozlar olabilir. Bunlar geçicidir. Betabloker kullanımı çoğu kez yeterli olur (31).

2.3.8. Diğer Sebepler Bağlı Tirotoksikozlar

Santral Hipertiroidi

Fizyolojik anlamda olmayan TSH artımı sonucu oluşan hipertiroididir. Negatif geri bildirim koşulları çalışmamaktadır. (46). Bu durumun iki temel sebebi bulunmaktadır:

1. TSHoma:

Nadir bir hastalıktır. 1960' larda ilk defa tarif edilmiş olup, bugüne kadar bildirilen hasta sayısı 500'ün altındadır. Hastalığın ana hatlarını uyumsuz TSH salgısı belirler. Yani FT₃ ve FT₄ artmış, TSH baskılanmamıştır, yüksek veya normaldir (47).

Adenomun TSH salgı kapasitesi ile büyüme ağırlığı paralel değildir. Genelde TSH salgı kapasitesi daha düşüktür. Bu sebeple klinik olarak saptanabilecek hipertiroidi oluşuncaya kadar, tümör çapı 10 mm üstüne çıkmaktadır. Nitekim %90 olguda tümör makroadenomdur, yani 10 mm'den büyüktür. Bunların %70'nde suprasellar invazyon yapmıştır. Hipofizdeki tümör %72 olguda sadece TSH, ancak %28 olguda TSH'ya ilaveten diğer hipofizer hormonları da salgılayabilir, bunlar: %16 olguda hCG, %11 olguda PRL, %1 olguda da gonadotropinlerdir (46, 47, 38).

Adenomun oluşması ile ilgili çalışmalarda açık bir sonuç yoktur. TRH sinyal yolu proteinlerinden birinde otomatik uyarı üreten bir mutasyon veya TSH salgısını baskılama sisteminde fonksiyonu yok eden bir mutasyon öngörülmektedir. Pit-1 yolunda mutasyon öngörüsü ağırlıktadır. Ancak tüm olgularda bu gösterilememiştir (46, 48).

TSHoma hücreleri immun boyalarla incelediğinde iki tip hücre görülmektedir. Bir grup TSH üretebilmekteyken, diğer bir grup hücre ise sadece TSH-alfa subuniti üretebilmekte, TSH-beta subunitini üretememektedir. Beta subunit için pit-1 gerekmemekte, alfa subuniti için gerekmemektedir (38, 46).

Tedavide β-bloker kullanımı çoğu kez yeterli olur.

2. Hipofizer Tiroid Hormon Cevapsızlık Sendromu (PRTH: Pituitary Resistans Thyroid Hormones)

Hipofiz ve hipotalamusta tiroid hormon (TH) rezistansı bazı dokuları kandaki tiroid hormon düzeyine duyarsızlaştıracaktır. Bu kan T₃ ve T₄ düzeyi ile hipofiz arasındaki negatif feedback ilişkisini bozacaktır. Hipofizden TSH salgısı, ancak daha yüksek kan T₃ ve T₄ düzeyleriyle baskılanabilecektir. T₃ ve T₄'ün bu yüksek kan düzeyi hipertiroidiye sebep olacaktır. Bunlarda jeneralize TH rezistansı da olabilir, ancak hipofizdeki rezistans daha ağırlıktadır. Kan T₃ ve T₄ düzeyi yüksek, TSH normal veya yüksek olacaktır. Buradaki TSH'nın baskılanmamış olması, uyumsuz TSH salgısı anlamındadır. Sellar ve suprasellar bölgede tiroid hormon reseptör beta-2 mutasyonu (THR-beta2) görülür (38, 46, 48).

Klinik olarak hipertirodi ortaya çıkacaktır. Olguların %65-90'nda diffüz bir guatr, %75 olguda taşikardi, %68 olguda hiperkinetik bir davranış, %60 olguda da emosyonel bozukluklar olur. Göz açıklığında artma ve parlak bakış bulunur, ancak Graves hastalığına özgü oftalmopati yoktur (38, 46).

Hipertiroidik bir klinik, yüksek T₃ ve T₄, normal veya yüksek TSH değeri ile birlikte TSH alfa/TSH oranının 1'den küçük olması ve hipofiz MR'da tümör saptanmaması PRTH tanısı koyduracaktır. TRH uyarısına cevap görülür, yüksek doz T₃ ile TSH cevabı görülmez. GRTH (generalize resistans tiroid hormon) ise PRTH'dan farkı, kliniğin ötiroid veya hipotiroid olmasıdır (46).

Tiroid Hormon Kullanımına bağlı Tirotoksikoz (T₄ factitia, T₃ factitia)

Tiroidi hormonlarının kullanımında sıklıkla tirotoksikoz görülebilmektedir. Kullananların yaklaşık yarısında subklinik tirotoksikoz bulunur. Tiroid hormon kullanan hastaların bir bölümünde, kullanım sebebi TSH baskılanmasıdır. O zaman bu sonuç doğaldır. Ancak TSH baskılanması için verilmeyenlerin de oldukça büyük bölümünde TSH baskılanmış bulunur. Klinik tirotoksikoz ve FT₃ veya FT₄'ün biri veya her ikisinde yükseklikle beraber klinik tirotoksikoz belirtilerinin varlığı da ilaç kullananlarda çok nadir değildir. Şikayetlerin şiddeti, ilacın dozuyla ilgilidir. Çok yüksek dozlar, genelde hastanın kullanımı yanlış anlamasından doğmaktadır. L-tiroksin (L-T₄), L-tirodotironin (L-T₃) veya bunların kombine preparatları (L-T₄/ L-T₃= 4/1) kullanılmaktadır (31).

L-T₄ factitiada TSH baskılı FT₄ ve FT₃ yüksektir. L-T₃ factitiada ise, TSH yine baskılı, FT₄ düşük, ancak FT₃ son derece yüksektir. Serum tiroglobulin düzeyi düşüktür. Doppler USG'de hastalığa özgü bir değişiklik bulunmaz, belki kanlanma azalmıştır. I¹³¹uptake veya Tec-uptake son derece düşüktür. Sintigrafide tiroid imajı yoktur. Ayırcı tanıda bu bu sintigrafi bulgusuyla beraber anamnezde yüksek doz tiroid hormonu kullanımı önemlidir (38).

İyod Basedow

Özellikle iyot eksikliğine bağlı endemik bölgelerde, yaygın iyot profilaksisi uygulandığında, tirotoksikoz olgularının arttığı net olarak saptanmıştır. Özellikle bu artış ilk yıllarda daha belirgindi. Sonra fark giderek azalmıştır. Bir diğer gözlem de

ameliyat bölgesinin temizliğinde tendürdiyodun sık kullanıldığı yıllarda, ameliyathane personeline Graves hastalığının daha sık görülmesi, daha inatçı seyretmesi ve antitiroid tedaviye kısmen dirençli olmasıdır. İnsan çalışmalarında ve hayvan deneylerinde yüksek doz iyodun immün sistemi modifiye ettiği gösterilmiştir. Ancak hastalığa yatkın kişilerde tirotoksikozaya sebep olduğu düşünülmektedir. Düşük uptake değeri, idrar iyodunun artmış olması tanı koydurucudur (38).

2.4. Yoğunlaştırılmış Soluk Havası

2.4.1. Tarihçe

Yoğunlaştırılmış soluk havası ile ilgili çalışmalar ilk kez 1980 yılında Rusya'da Sidorenko ve ark. tarafından yayınlanmıştır (49). Non-invaziv bir metod olması, tekrarlanabilir olması gibi özellikleri sonraki çalışmalarda da solunum yollarından örneklem yapmak için tercih edilen bir metod olmasını kolaylaştırmıştır. Bu yöntemle ekshale edilen hava, soğutucu bir alet ile sıvı ve katı faza dönüşmekte ve inflamatuvar belirteçler incelenebilmektedir (50). Yoğunlaştırılmış soluk havası (EBC; Exhaled breath condensate) ile volüm, pH, H₂O₂, Na,K, Cl, NO₂, NO₃, elektrolitler, eser elementler, LTB₄, LTE₄, PGE₂, PGD₂-methoxime, thromboxane B₂, sistenillökotrienler, 8-izoprostan, IL-6, aldehydler (malondialdehyd, hekzanal, heptanal, nonanal), 3-nitrotirozin, nitrozotioller, glutatyon, vitronektin, endotelin-1 ve fosfolipidler çalışılabilir (51).

2.4.2. Yöntem

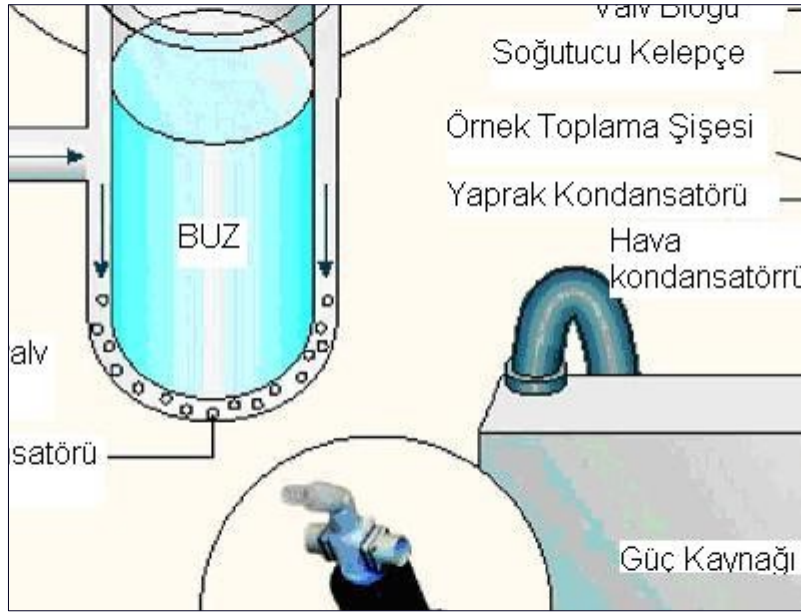
EBC örnekleme toplamak, soğutmayla yoğunlaştırma temeline dayanan basit bir methodur. El yapımı bir ağızlık, tek yönlü bir valv, hava soğutucusu ünitesinde bir miktar buz veya sıvı nitrojen bulunan, yoğunlaşma ünitesinde yoğunlaşan sıvının birikeceği çift duvarlı bölmeden yapılan bir alettir (52,53).

Bu işlem için kullanılan iki standart metod vardır:

1- EcoScreen (Hoeberg, Almanya): Soğuk hava değişiminden modifiye edilen bir elektrikli buzdolabı sistemidir. Solunum fonksiyon laboratuvarları için tasarlanmıştır. Uzun kolu olması, hastanın karşısına bir sandalyeye oturup, soğutulmuş çembere

üflemesine izin verir. Toplama zamanı sırasında 5-15 dakika (-10 °C) soğuk bir ısı sağlar. Kolay taşınabilir değildir.

2- R-Tüp (Charlottesville, VA, USA): Toplama zamanı daha azdır ve taşınabilirdir. Kullanıldıktan sonra atılabilir bir polipropilen toplama çemberinin etrafında alüminyum soğutucu bir boru vardır. Soğutucu borunun ısısı, araştırmacı tarafından seçilir. Alet, tükrük kontaminasyonunu engeller. Filtre kullanılması enfeksiyöz partiküllerin taşınmasını engeller. Altı yaş ve üzeri çocuklar kooperedir ve zorluk veya ağrı olmadan uygulanabilir (54)



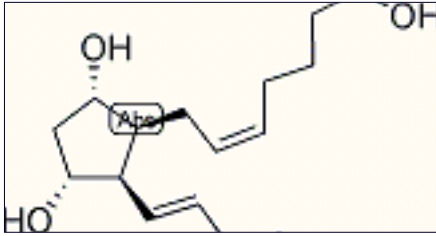
Şekil : EBC Makinası

Örnekler sıklıkla bir burun klipsi takılarak ve yoğunlaşma ünitesi girişine yeni bir ağızlık takılarak, tidal volümde solutulma ile elde edilir. Burun klipsi kullanımının amacı oral hava ile burun havasının kontaminasyonunu engellemektir. Hava giriş ve çıkış aynı yerden olmaktadır. Hava girişi sonrası ağızdan nefes alırken dış taraftan tek taraflı valv açılarak tidal volümde soluma sağlanır. İçerdeki hava yoğunlaşınca çift duvarlı yüzeyden akarak alt taraftaki haznede biriktirilmektedir. Bu şartlarda verilen örnekleme 10-15 dakikada toplansa da EBC toplanmasının çok fazla değişkenlik gösterdiği bilinmektedir (55, 56). Bu durum dakika ventilasyonu, solunum sayısı, tidal volüm değişkenlikleri, ortam sıcaklığı, hava yolu türbülansı ve yoğunlaştırıcının etkinliği gibi etkenlere bağlı olarak etkilenir (56). Bu EBC yoğunlaştırıcılarının bazıları üreticilerin öngörüsüne göre genellikle yoğunlaştırılmış

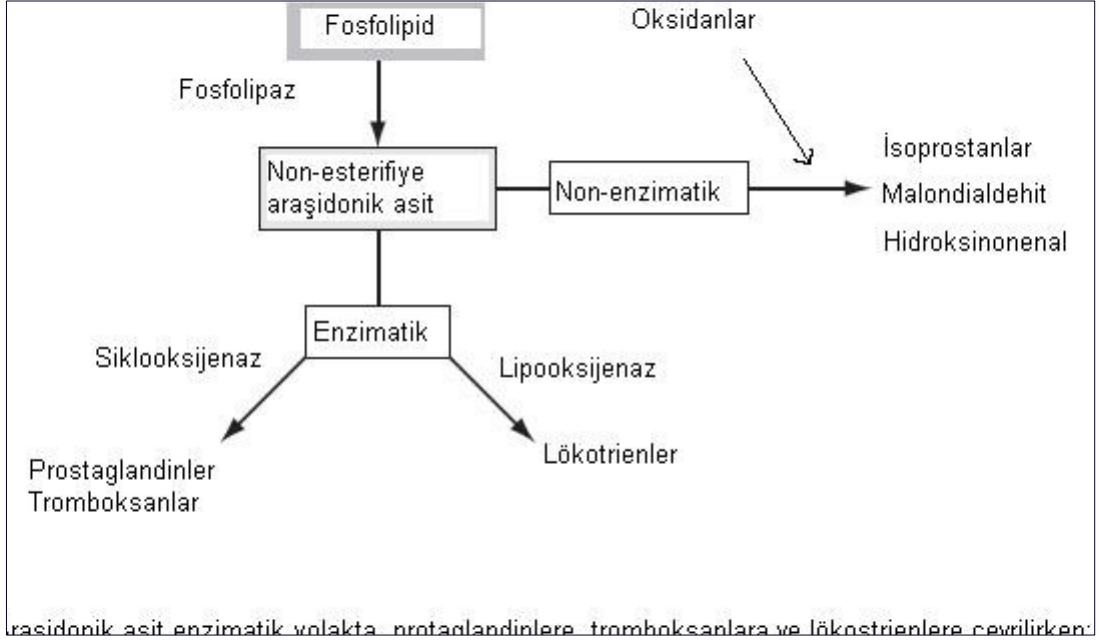
sıvının sıcaklığı $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'dir. Fakat bazı yoğunlaştırıcılar ile, bazen de kısmi olarak donmuş şekilde (ortalama $0\text{ }^{\circ}\text{C}$) veya sıvı halde örnek elde edilir. Ancak bu hızlı dondurucu özellikli olan EBC yoğunlaştırıcılarının yoğunlaştırılan sıvıyı dondurarak yoğunlaştırması özellikle unstabil moleküller üzerine (sisteinil lökotrienler) ek bir katkısı gösterilememiştir. Farklı çalışmalarda bu kondansatörlerin farklı seviyelerde inflamatuvar markerlerin düzeylerini etkilediği (sıvı, donmuş ve yarı sıvı) belirtilen çalışmalar bulunmaktadır. Bu makinaların bütün avantaj ve dezavantajları yanında önemli olanın örneklerin saklama şartlarına uygun olarak saklanacak bölgeye ya da laboratuvara bir an önce yetiştirilmesidir.

2.5. İzoprostanlar

Araşidonik asit enzimatik yolda, prostaglandinlere, tromboksanlara ve lökotrienlere çevrilirken; enzimatik olmayan yolda (redoks reaksiyonlarla) izoprostanlar, malondialdehitler ve hidroksinonealler oluşur. 8-izoprostan F2 sınıfı izoprostanlardandır. Sağlıklı insanlardan alınan EBC örneklerinde gösterilmiş olup, oksidatif stresin fizyolojik sınırlarında bile görünür (57, 58). 8-izoprostan nonenzimatik yoldan, oksidan ajanlara ikincil olarak arşidonik asitten oluşur (Şekil 3).



Şekil 2: 8-İzoprostan kimyası

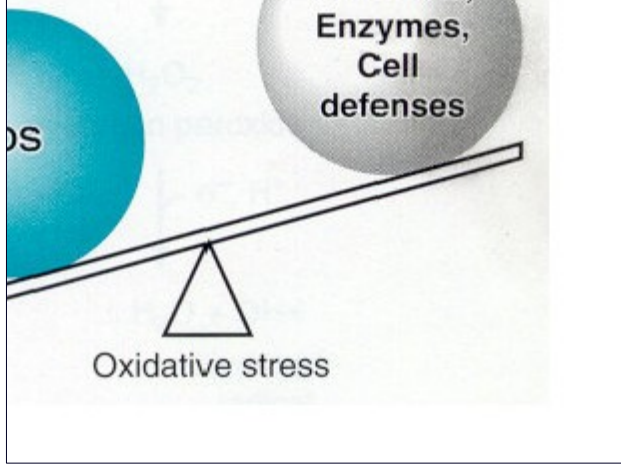


Şekil 3: Araşidonik asitin enzimatik ve non-enzimatik ürünleri

İzoprostanlar oksidatif stresi en iyi gösteren markerlardır. Kimyasal olarak stabildir. Normal dokularda ve vücuttaki sıvılarda bulunurlar ve normal düzeyleri tanımlanmıştır (59). Hayvan deneylerinde oksidatif hasara bağlı olarak seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Diyetteki lipid miktarı ile düzeyinde değişiklik olmaz, biyokimyasal olarak antioksidan ilaçların kullanımına bağlı olarak düzeyleri izlenebilir (60).

2.6. Tiroid fonksiyonları ve Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türlerinin biyomoleküllerle tepkimeye girmesi sonucunda oluşan toksik etkiler nedeniyle gelişen patolojik duruma ‘oksidatif’ stres’ denir (61, 62).



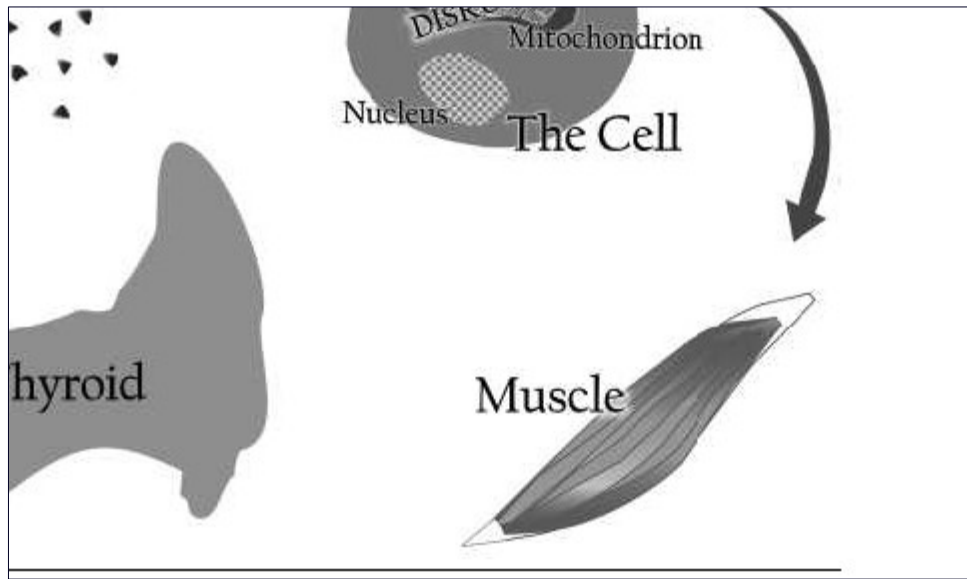
Şekil 4: Oksidatif stres oluşumu

Tiroid hormonları bir çok memeli türünde dokularadaki bazal metabolik oranı ve enerji metabolizmasını hızlandırmaktadır (63). Tiroid hormonları enerji metabolizması üzerindeki bu etkisini oksijen tüketimini; oksidatif fosforilasyonu içeren bazı mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivite ve sayısında bir çok değişiklik yaparak, mitokondriyal solunumu artırarak göstermektedir (63). Tiroid hormonu ile indüklenen hipermetabolik durumun sebep olduğu hızlanmış mitokondriyal elektron transportu ubikinon bölgesinde süperoksit oluşumunda artış ile sonuçlanır. Oluşan süperoksit radikalleri lipid peroksidasyonunun serbest radikal sürecini hızla başlatan hidroksil radikallerini de içeren birçok reaktif türlerinin oluşumuna öncülük eder (63). ROS'un (reactive oxygen species; reaktif oksijen türleri) dolaylı olarak lipid peroksidasyonundaki santral rolü, miyopati ve kardiyomiyopati gibi doku hasarlarına neden olmuştur. İleri sürülen hipotetik mekanizma ile sonuçlanan hipertiroidizmin neden olduğu miyopati Şekil 5 'de gösterilmiştir.

Moleküllerin oksidatif hasarı sonucunda ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri, nörodejeneratif bozukluklar, diabetes mellitus, kalp damar hastalıkları ve farklı kanser tiplerini içeren bir çok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Oksijenin reaktif yapısı ve ara ürünlerinin bazı tiroid hastalıkları gibi endokrin bezlerin otoimmün hastalıklarına katıldığı düşünülmektedir. Bunlar içerisinde en sık görüleni tiroid stimüle edici antikörlerle tiroid uyarıcı hormon reseptörlerinin sürekli stimülasyonu sonucu, aşırı tiroid hormonu sentezi ile karakterize Graves hastalığıdır. Bu hastalığın patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığı düşünülmektedir (64). Bazı araştırmacılar

da endemik kretinizim bölgelerinde eritrositlerde glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktivitelerinin azaldığını bulmuşlar ve serbest radikallerin endemik kretinizim gelişiminde de rol oynayabileceğini ileri sürmüşleridir (65). Yapılan araştırmalar artan tiroid hormon düzeylerinin normale dönmesi ile lipid peroksidasyon düzeylerinin azalma gösterdiğini ve antioksidan vitaminlerin bu etkiyi hızlandırdığını göstermiştir (66).

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



Şekil 5: İleri sürülen mekanizma ile sonuçlanan hipertiroidizmin neden olduğu miyopati, hipertiroidizmle artan ROS ürünlerinin hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleri ile etkileşimlerinin sonucunda, lipid peroksidasyonu formasyonları ve mitokondriyal hasar ve hücre disfonksiyonu

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Olguların Seçimi

Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonunun 14.9.2010 ve 10-BADK-012 sayılı onayı ile, olguların yazılı onamları alınarak, Gaziosmanpaşa Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğine başvuran ve hipertiroidi tanısı alan 42 olgu ve nonspesifik yakınmalarla

polikliniğe başvuran 42 ötiroid kontrol grubunda gerçekleştirildi. Son 1 ay içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirenler, son 1 ay içinde astım nedeni ile acile başvurusu olanlar, son 3 ay içinde astım nedeni ile hastaneye yatış öyküsü olanlar, gastroözefageal reflü semptomu olanlar, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) öyküsü olanlar, sigara içenler, malignite öyküsü olanlar, allerjik rinit öyküsü olanlar, son 1 ay içinde NSAİİ ve lökotrien antagonisti kullanım öyküsü olanlar, gebeler, 18 yaşından küçükler, 65 yaşından büyükler, diabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği tanısı almış olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan olguların tiroid fonksiyon testlerine bakıldı ve yoğunlaştırılmış soluk havasında 8-isoprostan düzeyleri ölçüldü.

3.2. Çalışma Grupları

TSH < 0.27 µIU/L ve FT4 > 1.7 µIU/L saptanan ve klinik ve laboratuvar olarak hipertiroidi tanısı alan olgular “hipertiroid” grup, TSH 0.27- 4.2 µIU/L ve FT4 değerleri normal saptanan olgular “ötiroid” grup olarak adlandırıldı.

Hipertiroidi tanısı alan hastalar ile ötiroid grup yaşlarına göre 3 gruba ayrıldı; yaşı 40 ve altında olanlar, 41-50 yaş arası olanlar, 51 yaş ve üzeri olanlar. Hipertiroidi ve ötiroid grubun yaş açısından üç alt grubu kendi arasında 8-izoprostan düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Ayrıca hipertiroidi tanısı alan hastalar klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerine göre Graves, TMNG ve toksik adenom olmak üzere üç alt gruba ayrıldı. Bu üç alt grup 8-izoprostan düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Yine hipertiroidili hastaların FT4 düzeyi ile 8-izoprostan düzeyi arasında korelasyon analizi yapıldı.

3.3. Yoğunlaştırılmış Soluk Havaasının Toplanması ve 8-izoprostan ölçümü

Çalışmaya alınan tüm olgulardan oda havasında solurken iki yollu ağızlığın bağlantılı olduğu ve geri solumayı engelleyen valvi ve tükrük haznesi olan sistemde (EcoScreen, Hoechberg, Almanya) normal tidal volümle 10-15 dakika süre ile burun

klipsi takılı olacak şekilde solutularak, soluk havası toplandı. Toplanan havanın biriken sıvı kısmı epondorf tüplere konulduktan hemen sonra -70 °C’de saklandı.

8-izoprostan ölçümü, 8-izoprostan kitleri (Cayman Chemical 8-isoprostan) kullanılarak enzim immünoassay (EIA) metoduyla ölçüldü.

3.4. Tiroid Hormonlarının Ölçümü

Olguların laboratuvar ölçümlerinde FT₄ ve TSH için Roche’un Cobas® kitleri ve bu kitlere uyumlu Cobas e 601® cihazı kullanılmıştır. Bu kitlerin 2,5 ve 97,5 persantil dilimlerine karşılık gelen normal değerleri FT₄ için 0,93-1,7 ng/dl, TSH için ise 0,27-4,2 µIU/ml olarak saptanmıştır.

Hastalar FT₄ ve TSH değerlerine göre klinik olarak hipertiroidi ve ötiroidi olarak yorumlandılar.

3.5. İstatistiksel analiz

Çalışma sonucunda elde edilen bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi. Her iki grup arasındaki fark analiz edilmeden önce verilerin normal dağılıma sahip olup olmadıklarına bakıldı. Normallik testi Kolomogrov-Smirnov(a), Shapiro-Wilk yöntemiyle transforme edildi, transforme edilen verilerin normal dağılıma sahip oldukları görüldü. Veriler SPSS programıyla bağımsız 2 grup Mann-Whitney U testi yapılarak analiz edildi ve sonuçlar yorumlandı.

Hipertiroidili grubun TMNG, Toksik adenom, Graves subgruplarının verileri ile hipertiroidi ve ötiroid yaş grupları arasındaki veriler Kruskal Wallis testi yapılarak analiz edildi ve sonuçlar yorumlandı.

Hipertiroidili grubun FT₄ ve 8-izoprostan düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldı ve sonuçlar yorumlandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya hipertiroidisi olan toplam 42 hasta alındı (yaş ortalaması 46.1). Hipertiroidili grubun 30’u kadın hasta (yaş ortalaması 43.4), 12’si erkek hasta (yaş ortalaması 52,8) idi.

Kontrol grubu olarak ötiroid toplam 42 birey alındı. (yaş ortalaması 44.0) Kontrol grubunun 30'u kadın (yaş ortalaması 42,4), 12'si erkek birey (yaş ortalaması 48,7) idi.

Yorumlanan verilere göre, çalışmaya katılan kişilerin hasta-kontrol grubu olup olmaması ile 8-izoprostan düzeyi incelendiğinde, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($p<0.001$).

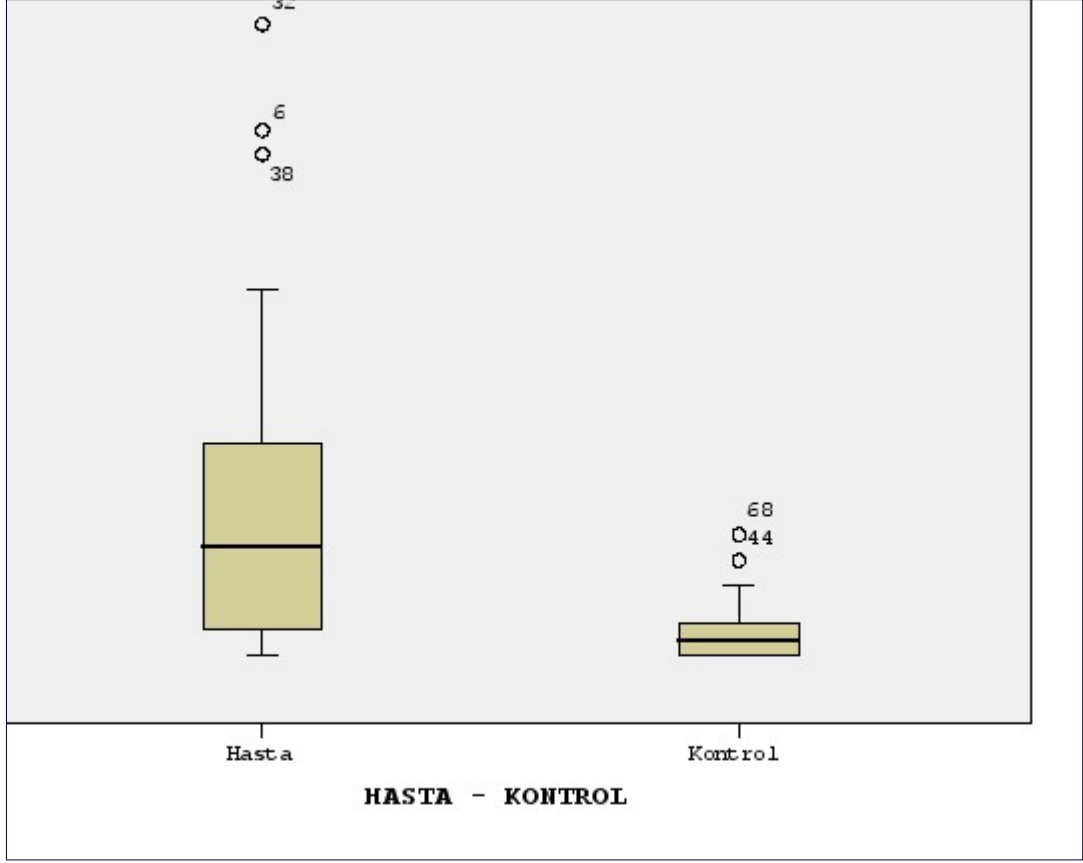
Hipertiroidili grubun cinsiyet farklılığı açısından 8-isoprostan düzeyleri incelendiğinde ise, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlendi ($p= 0.626$).

Hipertiroidili grubun TMNG, Toksik adenom, Graves alt gruplarının 8-izoprostan düzeyleri incelendiğinde ise aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ($p<0.541$).

Hipertiroidili grubun FT4 ve 8-izoprostan düzeyleri arasındaki korelasyon analizi incelendiğinde ise, aralarında istatistiksel olarak korelasyon olmadığı belirlendi (korelasyon katsayısı -0.19).

Hipertiroidili grubun yaşı 40 ve altında olanlar, 41-50 yaş arası olanlar, 51 yaş ve üzeri olanlar olmak üzere üç alt grubu kendi arasında 8-izoprostan düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ($p<0.740$).

Ötiroid grubun yaşı 40 ve altında olanlar, 41-50 yaş arası olanlar, 51 yaş ve üzeri olanlar olmak üzere üç alt grubu kendi arasında 8-izoprostan düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ($p<0.165$).



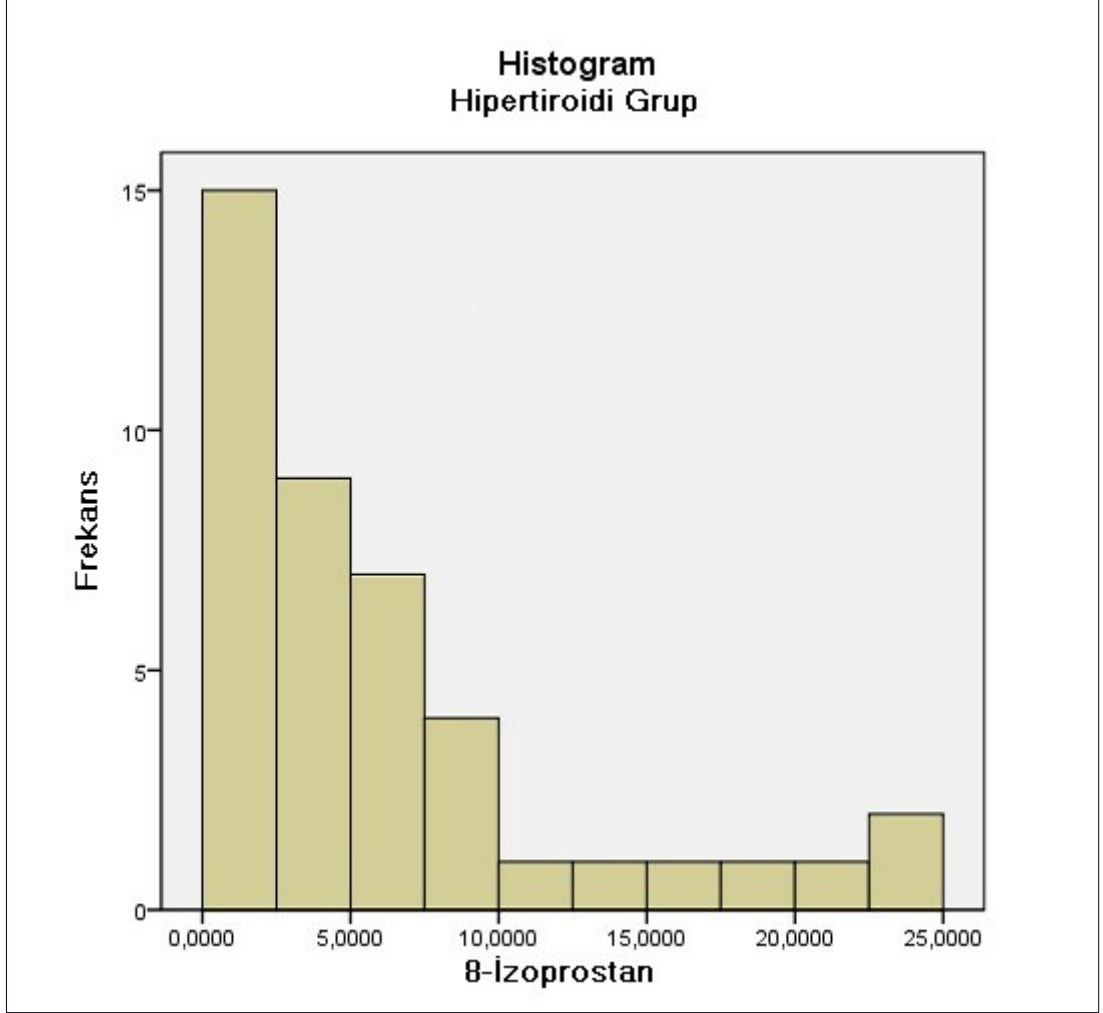
Şekil 6: Hipertiroidi ve ötiroid grubun 8-isoprostan normallik testi box plot grafiği

Tablo 3: Hipertiroidi ve ötiroid grubun 8-isoprostan düzeyi analizi

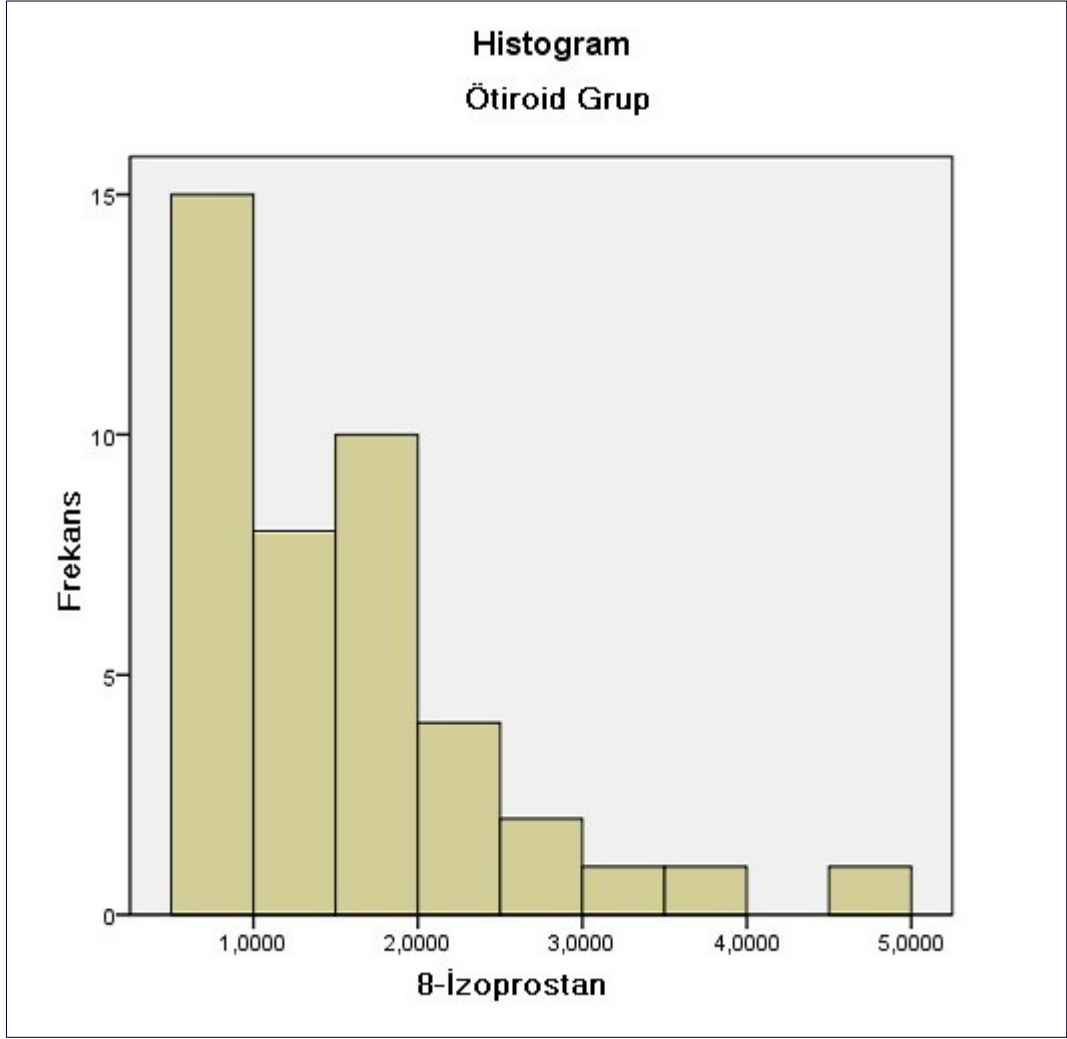
GRUP	n	8-isoprostan Ortalama	Standart Sapma	p değeri
Hipertiroidi Grup	42	6.0867	6.3135	
Ötiroidi Grup	42	1.5631	.8797	.000*

($p < 0,001$)

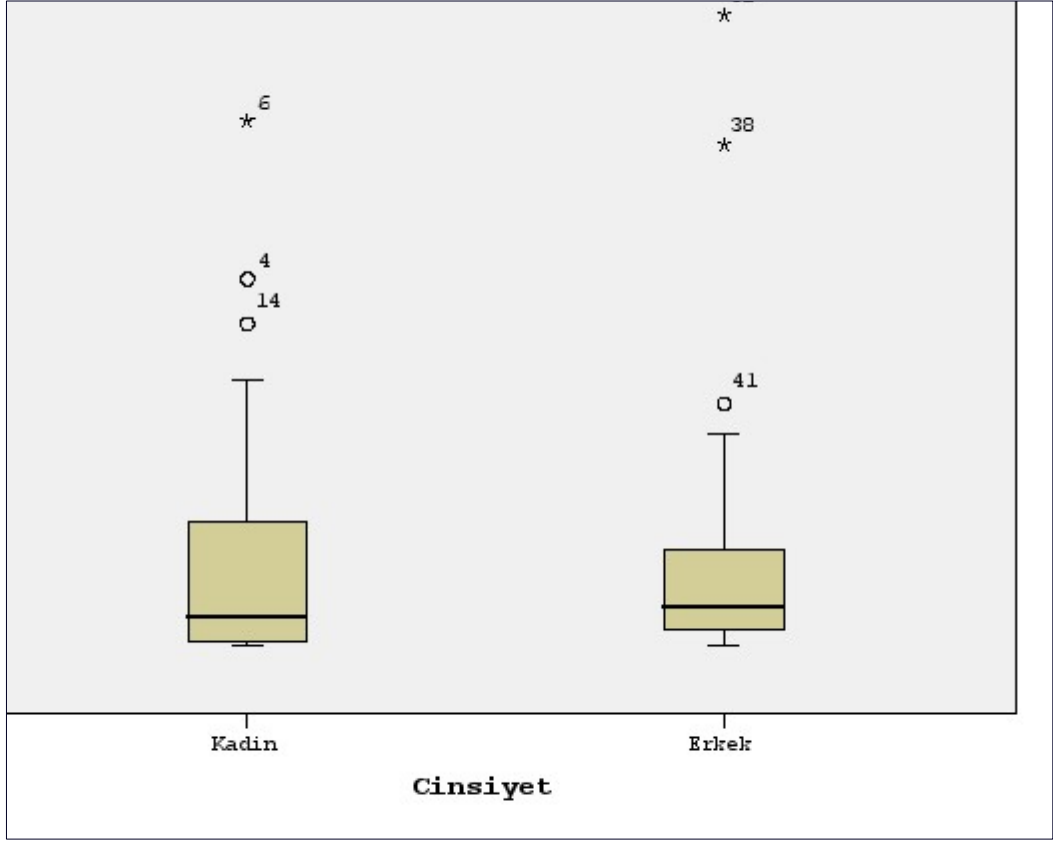
Araştırmaya katılan kişilerin hipertiroidi ve ötiroid olup olmamasıyla, 8-izoprostan düzeyi incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($p = .000$).



Şekil 7: Hipertiroidi grubun 8-izoprostan histogram grafiği



Şekil 8: Ötiroid grubun 8-izoprostan histogram grafiği

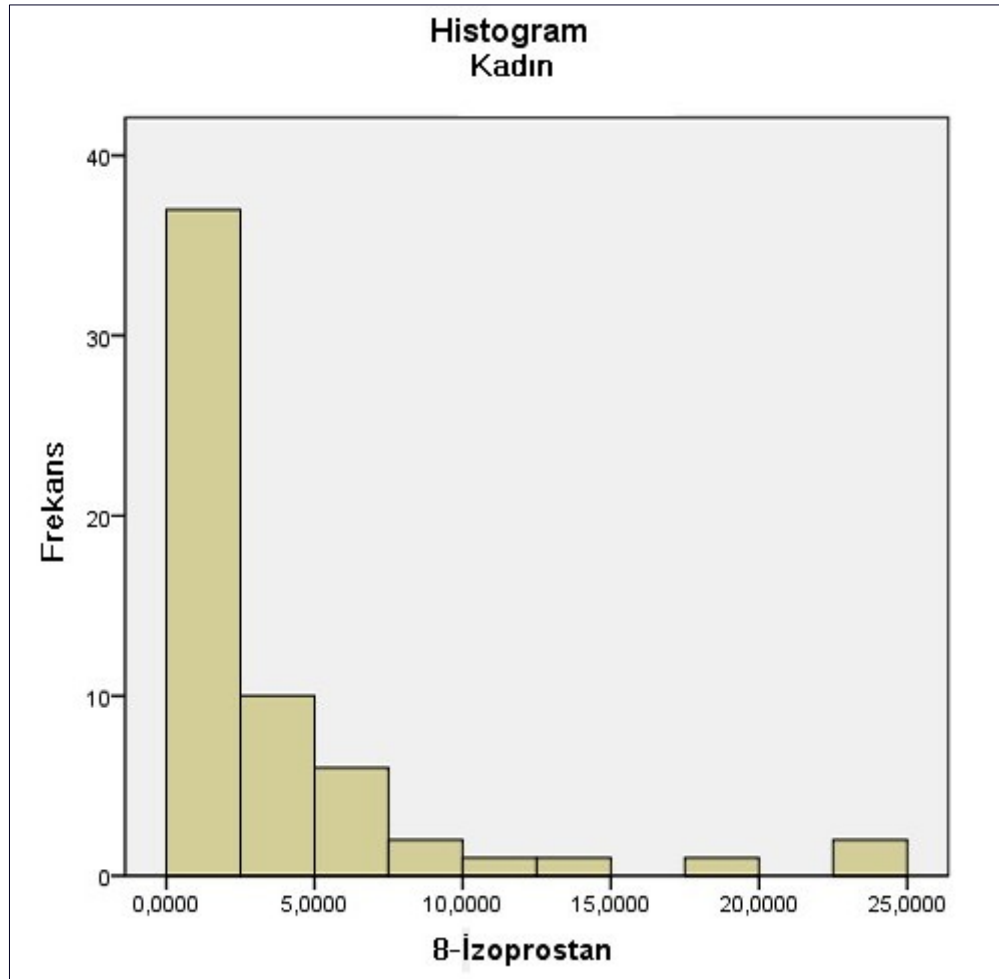


Şekil 9: Cinsiyet farklılığı açısından hipertiroidili grubun 8- isoprostan normallik testi box plot grafiği

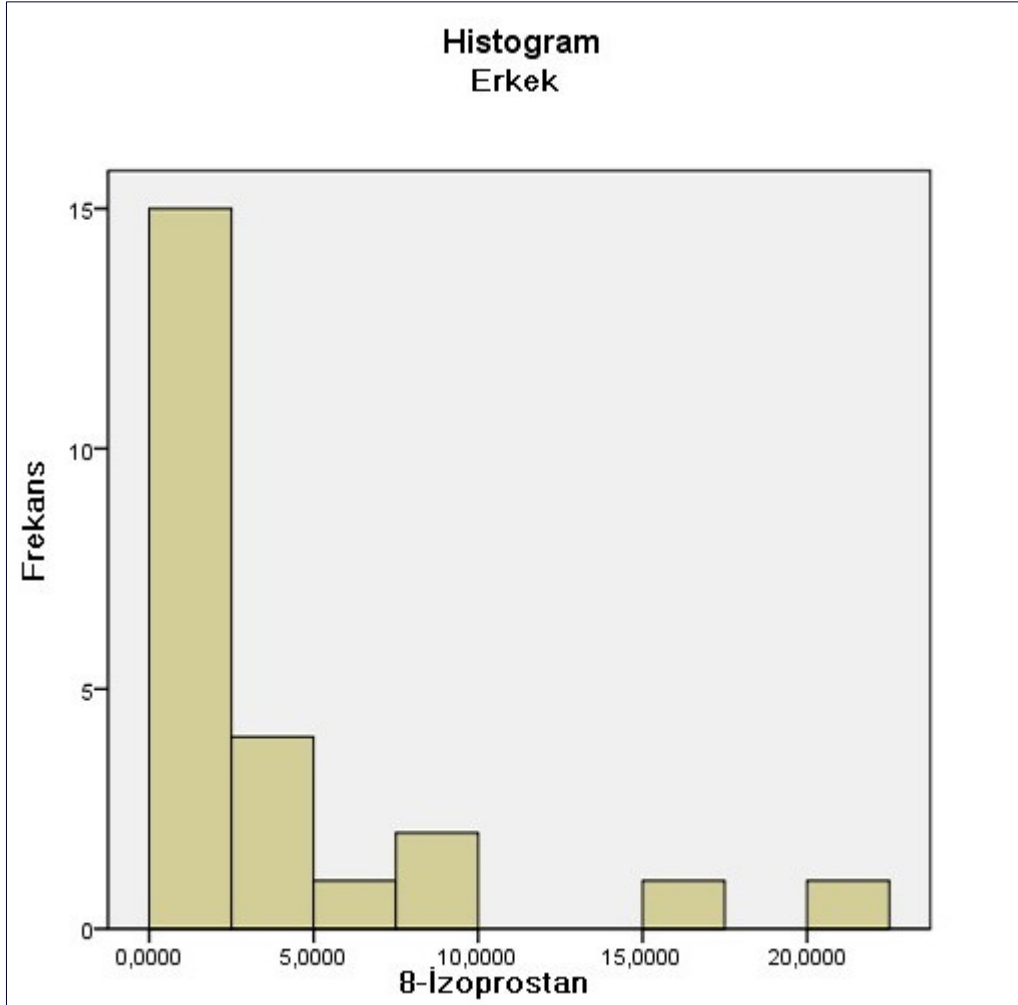
Tablo 4 : Cinsiyet farklılığı açısından hipertiroidili grubun 8-izoprostan düzeyi analizi

GRUP	n	8-isoprostan Ortalama	Standart Sapma	p değeri
Erkek	12	3.7658	5.0228	
Kadın	30	3.9728	5.1351	.626

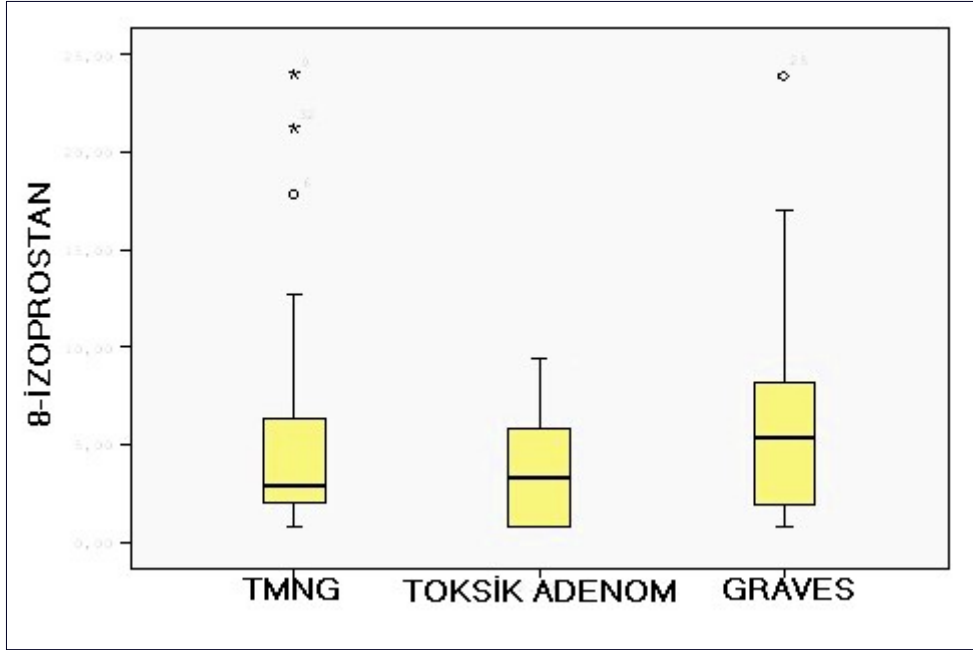
Araştırmaya katılan kişilerin cinsiyet farklılığı açısından 8-isoprostan düzeyi incelendiğinde ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir. ($p=.626$)



Şekil 10: Kadın hipertiroidi grubun 8-izoprostan histogram grafiği



Şekil 11: Erkek hipertiroidi grubun 8-izoprostan histogram grafiği



Şekil 12: TMNG, Toksik Adenom, Graves hastalarının 8-izoprostan normallik testi box plot grafiği

Tablo 5 : TMNG, Toksik Adenom, Graves hastalarının 8-izoprostan düzeyi analizi

GRUP	n	8-izoprostan Ortalama	Standart Sapma	p değeri
TMNG	21	6.4377	1.5025	.541
Toksik Adenom	10	4.1005	1.0824	
Graves	11	7.2224	2.1834	

Araştırmaya katılan hipertiroidili grubun TMNG, Toksik adenom, Graves subgruplarının 8-izoprostan düzeyleri incelendiğinde ise aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p < 0.541$).

Tablo 6 : Hipertiroidi ile 8-izoprostan arasındaki korelasyon analizi

Değişkenler

FT4 – 8 İzoprostan

Araştırmaya katılan hipertiroid grubu arasındaki ilişki belirlenmiştir.

N Ortalamaların Sıralaması Ki – Kare df Asymp. Sig.

Yaş Grupları

<i>Yaş Grupları</i>	<i>N</i>	<i>Ortalama Sıralaması</i>	<i>Ki – Kare</i>	<i>df</i>	<i>Asymp. Sig.</i>
40 yaş altı	13	19,31	0,603	2	0,740
41 – 50 yaş arası	9	22,44			
51 yaş ve üzeri	20	22,50			

Araştırmaya katılan hipertiroid grubunun yaş ile 8-izoprostan düzeyleri incelendiğinde ise aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p < 0.740$).

Tablo 8: Ötiroid grubunun yaş ile 8-izoprostan düzeyi arasındaki analiz

<i>Yaş Grupları</i>	<i>N</i>	<i>Ortalamların Sıralaması</i>	<i>Ki – Kare</i>	<i>df</i>	<i>Asymp. Sig.</i>
40 yaş altı	11	24,50	3,607	2	0,165
41 – 50 yaş arası	17	17,21			
51 yaş ve üzeri	14	24,36			

Araştırmaya katılan ötiroid grubun yaş ile 8-izoprostan düzeyleri incelendiğinde ise aralarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p<0.165$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünyada ve ülkemizde giderek artmakta olan tiroid hastalıklarının kalp yetmezliği, solunumsal bozukluk ve mental yetersizlik gibi ciddi sağlık problemlerine yol açtığı bir gerçektir. Tiroid hormonlarının dokulardaki bazal metabolik hızı ve enerji metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Tiroid hormonlarının enerji metabolizması üzerine etkisi oksijen tüketiminde,

mitokondriyal oksidatif fosforilasyonunda ve bazı mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivite ve sayısında değişikliklere yol açarak mitokondriyal solunumu arttırma eklinindedir (67, 68, 69, 70).

Tiroid hormonu ile indüklenen hipermetabolik durumun sebep olduğu hızlanmış mitokondriyal elektron transportu ubikinon bölgesinde süperoksit oluşumunda artış ile sonuçlanır. Oluşan süperoksit radikalleri lipid peroksidasyonunun serbest radikal sürecini hızla başlatan hidroksil radikallerini de içeren birçok reaktif türlerin oluşumuna öncülük eder (71).

Moleküllerin oksidatif hasarı sonucunda ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri nörodejeneratif bozukluklar, diabetes mellitus, kalp damar hastalıkları ve farklı kanser tiplerini içeren birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Serbest radikallerin tiroid hastalıklarının patogenezinde ve hastalığın ilerleyen safhalarında gözlenen komplikasyonlardan sorumlu olduğu bildirilmiştir (67).

Serbest oksijen radikalleri birçok patolojik durumda doku tahribatının patogenezinde, membran fosfolipidlerinin peroksidasyonuna neden olur (67). Özellikle tiroid hormonları ile indüklenen serbest oksijen radikallerinin oksidatif strese neden olduğu ve sonuçta lipid peroksidasyonunu arttırdığı belirtilmiştir. Bu durumun fizyopatolojik sonuçları henüz tam olarak açıklanamamasına rağmen bu biyokimyasal değişimin hipertiroidizmin bazı komplikasyonlarından sorumlu olduğu düşünölmektedir (67).

Reaktif oksijen türleri protein, karbohidrat ve lipid moleküllerinde oksidatif hasara neden olmaktadır (72, 73). Tiroid hormonlarının etkisiyle meydana gelen reaktif oksijen türleri, lipidler, proteinler, nükleik asitler ve karbohidratlar üzerine etkilidirler. Reaktif oksijen türleri etkisiyle oluşan lipid peroksidasyon ve karbohidrat oksidasyon ürünleri de proteinlerin amino asit içeriğinde modifikasyonlar oluşturmakta ve plazma protein karbonil içeriğinde artışa neden olmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin sebep olduğu bu hasar, toksik moleküllerle antioksidan kapasite arasındaki bir dengesizliğe bağlıdır (73). Araştırmacılar yükselen tiroid hormon seviyelerinin, serbest radikal artışını ve hipertiroidizmin semptomlarını ateşlediğini öne sürdüler. Graves hastalığında da serbest radikallerin artışı görölmüştür.

Oksidan stres reaksiyonlarının şiddeti, lipid peroksidasyon son ürünü olan malondialdehitin (MDA) plazma konsantrasyonu ile de belirlenmektedir. Membranın yapısındaki doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu, hücre için toksik lipid aldehit ürünleri oluşturur. Bunların en önemlisi tiyobütirik asitle reaksiyonlaşan maddeler olarak bilinen (TBARS) malondialdehit (MDA) (74,75). Tiroid hormonlarının lipid peroksidasyonu üzerine olan etkileri birçok laboratuvarında araştırma konusu olmuş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Krishnamurt ve ark. hipertiroidili hastalarda TBARS düzeylerini sağlıklı kontrollere göre düşük bulmuştur (76). Başka bir çalışmada ise hipertiroidili hastalarda plazma MDA düzeylerinin arttığı belirtilirken, tedavi sonrasında anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır (77). Konukoğlu; hipertiroidili hastalarda plazma TBARS düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek saptamış ancak eritrosit TBARS düzeyi ile kontrol grubu arasında fark bulamamıştır (78). Mano ve ark. (79) ile Guerra ve ark. (80) Graves hastalarının MDA konsantrasyonlarını kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Yine Graves hastalarında yapılan bir çalışmada hipertiroidili hastaların serum MDA düzeyleri tiroidili kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş olup idrar MDA düzeyleri ile serum MDA düzeylerinin paralel olduğunu tespit etmişlerdir (81). Alıcıgüzel ve ark. da (82) toksik nodüler guatrli hastalarda plazma MDA seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yükseldiğini rapor etmişlerdir. Çetinkaya ve ark. (83) subklinik hipertiroidili hasta plazmalarında MDA düzeylerinin kontrol grubuna nazaran anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Gür ve ark. (84) hipertiroidli hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası MDA ve antioksidan enzim düzeyleri üzerine yaptıkları bir çalışmada tedavi sonrası dönemde, tedavi öncesine kıyasla serum MDA düzeylerinde anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir ($p < 0.05$). Yine Baydaş ve ark. (85) deneysel hipertiroidizm oluşturdukları ratlarda hipertiroidili, hipertiroidili ratlara melatonin uygulaması yapılan ve kontrol grubu olmak üzere üç grup oluşturmuşlar. Hipertiroidili grubun T_3 , T_4 ve MDA düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bir antioksidan hormon olan melatonin verilen grubun MDA düzeylerinde hipertiroidili grubun değerlerine göre anlamlı azalma olurken, melatonin T_3 , T_4 konsantrasyonlarını etkilememiştir. Yüksek doz melatoninin hipertiroidi kaynaklı lipid peroksidasyon ve oksidatif hasarın etkisini azalttığını rapor etmişlerdir. Ayrıca Moğulkoç ve ark. (86) hipertiroidi

oluşturdukları ratların testis ve böbrek dokusunda pinealektominin oksidan hasarı arttırdığı hipotezini savunmuşlar ve hipertiroidili grubun testis ve böbrek dokusunda MDA seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Özdem ve ark. (87) TMNG hastalarının plazma MDA düzeylerini incelemişler, hasta plazma MDA düzeylerinin kontrol grubu MDA seviyesine kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir ($p<0.001$). Yine Çıkım ve ark (88) yaptığı benzer bir çalışmada TMNG'lı 76 hastanın tedavi öncesi plazma MDA düzeylerinin, tedavi sonrası MDA düzeylerinden anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Homosistein düzeylerinin ise düşük olduğunu rapor etmişlerdir. TMNG grubunda artan bazal metabolik hızın, glomerüler filtrasyon hızının artışına ve böylece homosisteinin daha fazla katabolize edilmesine bağlı olarak düzeyinin düşük bulunduğunu rapor etmişlerdir. Araşidonik asit enzimatik yolda, prostaglandinlere, tromboksanlara ve lökotrienlere çevrilirken; enzimatik olmayan yolda (redoks reaksiyonlarla) isoprostanlar, malondialdehitler ve hidroksinonealler oluşur. Biz de çalışmamızda hipertiroidili hastalarda lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden olan ve oksidatif stresi en iyi gösteren markerlardan biri olan 8-izoprostan seviyesini noninvaziv bir metodla ölçtük, hipertiroidi grubun yoğunlaştırılmış soluk havasındaki 8-izoprostan düzeylerinin kontrol grubu 8-izoprostan seviyesine kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik ($p<0.001$).

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

Esterbauer ve ark. (89) poliansatüre yağ asitlerinin radikal bağımlı oksidasyonu sonucu α , β -doymamış aldehydlerinin, özellikle 4-Hydroxynonenal'in oluştuğunu ve bu moleküllerin proteinlerin sülfhidril grupları ile "Michael addition tip" mekanizması ile reaksiyona girerek, karbonil fonksiyonunu içeren daha stabil tiyoeter türevlerini oluşturduklarını göstermişlerdir. Ayrıca bu α , β - doymamış aldehydleri histidin ve lizin rezidüleri ile reaksiyona girerek, karbonil içeren molekülleri oluşturmaktadırlar.

Çakatay ve ark. (90) hipertiroidi hastalarının plazma karbonil düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

Bir başka çalışmada Venditti ve ark. (91) hipertiroidili ratların kalp ve karaciğerinde protein karbonil düzeylerinde anlamlı artışlar bulmuşlardır.

Pomplana ve ark. deneysel olarak oluşturulan hipertiroidili ratlarda protein oksidasyon ürünü karboksimetillizin düzeylerini yüksek saptamış ve tiroid hormonlarının hem oksidatif stresi hemde protein yıkımını arttırdığını göstermişlerdir (92). Goswami ve ark. hipertiroidili hastalarda protein karboksilasyonunu yüksek bulmuşlardır (93). Tiroid hormonlarının oksidatif stresi arttırarak kan proteinlerinin turnoverini hızlandırıldığını saptamışlardır. Konukoğlu her iki çalışmaya benzer şekilde protein oksidasyon ürünü olan protein karbonil grup ve tiol grup düzeylerini hipertiroidili hastalarda yüksek buldular (78).

Lipid peroksidasyonunun ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunun oksidatif stres ve hasara yol açtığı bilinmektedir. Bu ürünlerin detoksifikasyonu, glutatyonun redükte formunun (GSH) okside formuna (GSSG) dönüşümü ile gerçekleşir. Bu reaksiyon glutatyon peroksidaz enzimi ile katalizlenir. Okside glutatyon tekrar redükte hale glutatyon redüktaz enzimi aracılığıyla dönüşür (94). Hücreler aşırı miktarda oksidanla karşı karşıya kaldığında, glutatyonun okside dimer formunun (GSSG) oluşumunun metabolik sınırı aştığından dolayı oksidatif stres oluşur. Bu durumda detoksifiye edilemeyen oksidanlar hücrede proteinleri, membran lipidlerini, DNA'yı, karbonhidratları ve enzimleri olumsuz etkilemektedir (94,95).

Kurnar ve ark. (96) hipertiroidili hastaların plazma redükte GSH seviyelerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulmuşlardır ($p<0.05$). Konukoğlu ve ark. (97) hipertiroidili hastaları tedavi öncesi ve dört haftalık PTU tedavisi sonrası olmak üzere gruplandırmışlardır. Tedavi öncesi grubun eritrosit GSH seviyeleri kontrol grubuna kıyasla düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Tedavi sonrası GSH düzeylerinin tedavi öncesine kıyasla anlamlı derecede artış gösterdiği tespit edilmiştir ($p<0.05$). Yine Seven ve ark. yaptıkları bir çalışmada Basedow hastalarının tedavi başlangıcında eritrosit GSH konsantrasyonunun kontrol grubuna kıyasla azalma gösterdiğini tespit etmişlerdir ($p<0.05$). PTU tedavisi sonrası bayan hastaların eritrosit GSH konsantrasyonu tedavi başlangıcında tespit edilen GSH düzeylerine kıyasla anlamlı artışlar gösterirken, erkek hastaların tedavi sonrası eritrosit GSH

konsantrasyonunun ise yalnızca kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artış gösterdiğini tespit etmişlerdir ($p<0.05$) (98). Bizim çalışmamızda hipertiroidili hastaların cinsiyet farklılığı açısından 8-isoprostan düzeyleri incelendiğinde ise, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p= 0.626$). Baydaş ve ark. (99) deneysel hipertiroidizm oluşturdukları rat serum GSH seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Hipertiroidizm ve demir tedavisinin kardiyak oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkisini incelemek üzere düzenlenen bir çalışmada, ratlar L-tiroksine verilerek hipertiroidili hale getirilmiştir. L-tiroksine uygulamasıyla hipertiroidizm oluşturulan rat kalp dokusu GSH düzeyinin kontrol grubundan yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Demir ve L-tiroksine tedavisi uygulanan rat kalp dokusu GSH düzeyinin sadece L-tiroksine uygulanan grubun GSH düzeyinden anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Demir takviyesinin hipertiroidizmde lipid peroksidasyonunu arttırdığını savunmuşlardır (100). Bir başka benzer çalışmada L-tiroksine uygulamasıyla hipertiroidizm oluşturdukları rat kalp dokusunda redükte ve total GSH aktivitesini incelemişlerdir. Hipertiroidili ratların kalp dokusu GSH aktiviteleri kontrol gruplarına nazaran sırasıyla % 46 ve % 21 düşüş göstermiştir. Antioksidan / Oksidatif göstergesi olan redoks durumu (GSH/GSSG) hipertiroidili ratlarda önemli oranda (% 82) düşük bulunmuştur ($p<0.05$) (101).

Tiroid hormonları ile indüklenen oksidatif stres artışının fizyopatolojik sonuçları henüz tam olarak açıklanamamasına rağmen bu biyokimyasal değişimin hipertiroidizmin bazı komplikasyonlarından sorumlu olduğu düşünülmektedir (7). Tiroid hormonlarının metabolik yoldaki etkileri iyi bilinmektedir ancak, bugüne kadar yapılan çalışmalarda tiroid hormon fazlalığının antioksidan sistem üzerine etkileri net olarak ortaya çıkarılamamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçların varlığı, insanlar üzerinde yapılan çalışma sayılarının sınırlı olması konunun daha kapsamlı bir şekilde araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda, hipertiroidili hastalarda soluk havasında 8-isoprostan seviyesi yaş ve cinsiyet farklılığı olmaksızın belirgin şekilde artmıştır. Serbest radikallerin tiroid hastalıklarının patogeneğinde ve hastalığın ilereleyen safhalarında gözlenen komplikasyonlardaki rolü düşünüldüğünde, oksidatif stresin en önemli markerlarından biri olan 8-isoprostanın, noninvaziv bir yöntem ile

hipertiroidili hastalarda ileri derecede anlamlı olarak arttığını göstermemizin gelecekteki çalışmalarla birlikte bu molekülün tiroid parametrelerine ilave olarak hastalığın prognozunun ve tedavisinin izlenmesinde bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular ile hipertiroidili hastaların aktif döneminde artan oksidatif stresin hipertiroidi tedavisinde ilave antioksidan ajanların kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Montuschi P, Collins JV, Ciabattoni G ve ark. Exhaled 8-isoprostane as an *In vivo* biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1175-7.

2. Carpenter CT, Price PV, Christman BW. Exhaled breath condensate isoprostanes are elevated in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 1998; 114: 1653-9.
3. Venditti P, Balestrieri M, Di Meo S ve ark. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *J Endocrinol* 1997; 155: 151-157.
4. Seven A, Candan G. Antioksidan savunma sistemleri. *Cerrahpafla J.Med* 1996; 27: 41-50.
5. Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts. *FASEB J* 1987; 1: 358-364.
6. Olson JA, Kobayashi S. Antioxidants in health and disease: Overview. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 200: 245-247.
7. Komosinska-Vassev K, Olczyk K, Kucharz EJ ve ark. Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease during therapy. *Clin Chim Acta* 2000; 300: 107-117.
8. Gürcan Ü. Tiroid embriyolojisi ve gelişim anomalileri. *Tiroid hastalıkları ed. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, Ankara* 2000; 1-10.
9. Braverman LE, Utiger RD, Santisteban P. Development and anatomy of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. In Werner and Ingbar's *The Thyroid*. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. 2005; 8-25.
10. Erol Ç. İç Hastalıkları. 1. Baskı-2008 MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı, Cilt 2, 2008; 3703-3719.
11. F.A. Braunwald E, Kasper DL, Jameson JL. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, Tiroid bezi hastalıkları*. 15. ed. Nobel Tıp Kitabevleri & McGraw-Hill Companies. 2004; 2061-2069.
12. Alagöl F, Sencer E. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, Tiroid hastalıkları*. ed. Nobel Tıp Kitabevleri. 2001; 121: 95-103.

13. Koloğlu EG. Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2 ed. MN Medikal & Nobel. Ankara 2005; 240: 158-168.
14. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B ve ark. Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocrine Review. 2002; 23(1): 38-89
15. Dillmann W, Goldman A. Cecil textbook of medicine, Tiroid. 22. ed. Güneş kitabevi. 2006; 1391-1394, 1402-1406.
16. Brant GA. The molecular basis of thyroid hormone action. New England Journal of Medicine. 1994; 331: 847-853.
17. Yiğit G. Yiğit R. Tiroid Fizyolojisi: Tiroid hastalıkları ed. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, AB Ofset Basın Yayın Matbaacılık ve Ambalaj Sanayi, Ankara 2000; 28-65.
18. Balint K. Endocrine Physiology The Thyroid Gland, The McGraw-Hill Companies Philadelphia. 2000; 307-360.
19. Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ ve ark. Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders, Williams Text of Endocrinology Tenth ed. by Larsen Kronenberg Melmed, Polonsky Saunders Company, Philadelphia, 2003; 331-374.
20. Nussey S, Whitehead S. Endocrinology An Integrated Approach Bios Scientific Publishers Ltd. Oxford, 2001; 71-77.
21. Stockigt JR. Free Thyroid Hormone Measurement. Endocrinol. Metab. Clinics North America. 2001; 30-2: 245.
22. Ross DS. Serum thyroid stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. Endocrinol. Metab. Clinics of North America 2001; 30-2: 245.
23. Laurence MD, Carole AS. Laboratory Medicine Practice Guidelines Laboratory Support for the Diagnosis of Thyroid Disease. Pre- Analytic Factors. The

National Academy of Clinical Biochemistry. Durik Advertising Inc. 2003; 6, 46, 58, 84.

24. Saravanan P, Dayab CM. Thyroid Autoantibodies. *Endocrinol. Metab. Clinics of North America*. 2001; 30-2: 315.
25. Torrens JI, Bruch H. Serum thyroglobuline measurment. *Endocrinol. Metab. Clinics North America* 2001; 30-2: 429.
26. Hegedüs L. Thyroid ultrasound *Endocrinol. Metab. Clinics North America*. 2001; 30-2: 339.
27. Belfiore A, La Rosa GL. Fine-needle Aspiration Biopsy of The Thyroid. *Endocrinol. Metab. Clinics North America*. 2001; 30-2: 361.
28. Meier DA, Kaplan MM. Radiiodine uptake and Thyroid scintiscanning. *Endocrinol. Metab. Clinics North America* 2001; 30-2: 291
29. Cherly L, Dabon M, Martin I ve ark. Clinical and diagnosis of thyrotoxicosis. *Endocrinol. and Metab. Clinics of North America*. 1998; 27-1: 25
30. Levis E. Braverman ve Robert G. Utiger. Thyrotoxicosis. Levis E. Braverman and Robert G. Utiger. *Werner-Ingbar the Thyroid* 2005; s:453.
31. Kabalak T, Tiroid El Kitabı. Taylan Kabalak Tiroid El Kitabı s: 395-508, 2009.
32. Kabalak T, Tirotoksikozlar, Graves hastalığı. Taylan Kabalak, Candeger Yılmaz, Mehmet Tüzün. *Endokronoloji El Kitabı* s:213, 2001.
33. Michele Marine, Luca Chiovato, Aldo Pinchera. Graves Disease Leslie De Groot, J. Larry Jameson. *Endocrinology* 2006; Volume 2:s:1995.
34. Irwin Klein ve ark. Thyrotoxicosis and heart. *Endocrinol. and Metab. Clinics of North America* 1998; 27-1:51
35. Bartalena L, Vitti P, Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. Aldo Pinchera. *Endocrinology and Metabolism* s: 161, 2001.

36. Gough SCL. The genetic of Graves Disease. Endocrinol and Metab. Clinics North America 29-2:255, 2000.
37. Kabalak T, Tirotoksikozlar, Graves Hastalığı. Taylan Kabalak, Candeğer Yılmaz, Mehmet Tüzün. Endokrinoloji El Kitabı s: 225, 2003.
38. Henneman G, Graves Disease Leslie De Groot, J. Larry Jameson. Endocrinology Volume 2 S. 2043, 2006.
39. Larsen P.R, Ingbar S.H, The Thyroid Gland. Wilson-Foster. Textbook of Endocrinology 8.ed. s:437, 1992.
40. Tonacchera M, Agretti P, Chiovato L ve ark. Activating thyrotropin receptor mutations are present in nonadenomatous hyperfunctioning nodules of toxic or autonomous multinodular goiter. J. Clin Endocrinol Metab. 2000; 85-6:2270
41. Amino N, Hidaka Y, Chronic thyroiditis. Leslie De Groot and J. Larry Jameson. Endocrinology 5. Basım. s.2055, 2006.
42. Weetman A.P. Chronic autoimmune thyroiditis. Lewis E. Braverman and Robert D. Utiger Werner and Ingbar The Thyroid. 9. Basım. 2005; s:701
43. Kabalak T. Diğer sebeplere bağlı tirotoksikozlar. Taylan Kabalak, Candeğer Yılmaz, Mehmet Tüzün. Tiroid el Kitabı. 2003; s: 237
44. Lazarus JH. Sporadic and post partum thyroiditis. Lewis E. Braverman and Robert D. Utiger Werner and Ingbar The Thyroid. 9. Basım. 2005; s:524
45. Ross DS. Syndrom of thyrotoxicosis with low radioiodine uptake. Endocrinol. and Metab. Clinics of North America. 1998; 27-1: 169
46. Micheal T. Central hyperthyroidism. Endocrinol and Metab. North America. 1998; 27-1:187
47. Ogawa Y. Intracellular small TSH secreting pituitary adenomas, 2 case reports No Shinkei Geka. 2007 ;35(7): 679-84

48. Safer JD. The thyroid hormone receptor-beta gene mutation R383H is associated with isolated central resistance to thyroid hormone. *J Clin endocrinol Metab.* 1999. 84(9):3099-109.
49. Sidorenko G. I, Surface-active properties of the exhaled air condensate (a new method of studying lung function). *Ter Arkh* 52(3): 65-8, 1980.
50. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ ve ark. . ATS/ERS Task Force on Exhaled Breath Condansate. Exhaled breath condensate: nethodological recommendations and unresolved questions. *Eur respir J.* 2005 sep; 26(3):523-48
51. M. Coradi Comprasion between exhaled and sputum oxidative stress biomarkers in chronic airway inflammation. *Eur Respir J* 2004; 24:1011-1017
52. Montuschi P CM, Ciabattoni G, Nightingale J ve ark. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care med* 1999; 160:216-220
53. Society OsotAT. Recommendations for standardized procedures fort he online and off-line measurment of exhaled lower respirotary nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. *Am J Respir Crit Care med* 1999; 160:2104-2117
54. Hunt J, MD Charlottesville. Va exhaled breath condensate: An evolving tool for non-invasive of lung disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 28-34
55. De Benedetto F AA,, Spacone A, Formisano R ve ark. Validation of a new technique to assess exhaled hydrogen peroxide: results from normals and COPD patients. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2000; 55:185-188
56. Van Beurden WJ HG, dekhuijzen PN, van deb Bosch JP ve ark. An efficient and reproducible method for measuring hydrogen peroxide in exhaled breath condensate. *Respir Med* 2002; 96:197-203
57. Carpenter CT, Price PV, Christman BW. Exhaled breath condensate isoprostanes are elevated in patiens with acute lung injury or ARDS. *Chest* 1998; 114:1653-9

58. Montuschi P, Collins JV, Ciabattone G ve ark. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:1175-7
59. Montuschi P. Exhaled breath condensate analysis in patients with COPD. *Clin Chim Acta* 2005; 356: 33-34.
60. Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ, 2nd. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J* 2004; 18:1791-800
61. Kılınç A, Kılınç K. Nitrik Oksit Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri. Palme Yayıncılık, 1. Baskı, Ankara, s. 1-68, 2003.
62. İşlekel H, İşlekel S, Güner G. Biochemical mechanism and tissue injury of cerebral ischemia and reperfusion. *Tissue Injury review Article Norol Bıl D.* 17:2, 2000.
63. Venditti P, Balestrieri M, Di Meo S ve ark. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences and susceptibility to oxidative stress in rat tissue. *J. Endocrinol* 1997; 155, 151-157.
64. Komosinska-Vassev K, Olczyk K, Kucharz E.J ve ark. Free radical activity and antioxidant defence mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves disease during therapy. *Clin Chem Acta* 300, 2000; 107-117.
65. Sugawara M, Kita T, Lee E.D ve ark. Deficiency of superoxide dismutase in endemic goiter tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 67, 1156-1161, 1988.
66. Konukoğlu D. Hiper ve hipotiroidizmde oksidatif stres. *Endokronolojide yönelişler*, 156-159, 2000.
67. Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V. Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with Hyperthyroidism: effect of treatment. *Horm Metab Res.* 1999; 31:620-624.
68. Constantini F, Pierdomenico S.D, Domenico D.S ve ark. Effect of thyroid function on LDL oxidation. *American Heart Association* 1998;732-737.
69. Venditti P, Balestrieri M, Di Meo S ve ark. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *J Endocrinol.* 1997; 155:151-157.

70. Goswami K, Nandakumar DN, Koner BC ve ark. Oxidative changes and desialylation of serum proteins in hyperthyroidism. *Clin Chim Acta*. 2003; 337:163-168.
71. Venditti P, Di Meo S, Balestrieri M. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissue. *Journal of endocrinology* 155, 1997; 151-157.
72. Papadakis K.A, Targan S.R. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology* 119, 2000; 1148-1157.
73. Bustamante J, Guerra L.N, Bredeston J ve ark. Melanin content and hydroperoxide metabolism in human melanoma cells. *Exp Cell Res* 196, 1991; 172-176.
74. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada peroksidan-antioksidan dengeyi etkileyen kofullar. *Klinik Gelişim* 1998; 11: 336-340.
75. Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 715S-725.
76. Krishnamurthy S, Prasanna D. Serum vitamin E and lipid peroxides in malnutrition, hyper and hypothyroidism. *Acta Vitaminol Enzymol* 1984; 6: 17-21.
77. Komosinska-Vassev K, Olczyk K, Kucharz EJ ve ark. Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease during therapy. *Clin Chim Acta* 2000; 300: 107-117.
78. Konukoğlu D. Hiper ve hipotiroidizmde oksidatif stres. *Endokrinolojide Yönelişler* 9: 156-159, 2000
79. Mano T, Shinohara R, Iwase K, Kotake M ve ark. Changes in free radical scavengers and lipid peroxide in thyroid glands of various thyroid disorders. *Horm Metab Res*. 1997; 29(7):351-4.
80. Guerra LN, Moiguer S, Karner M ve ark. Antioxidants in the treatment of Graves Disease. *IUBMB Life*. 2001; 51(2):105-9.
81. Guerra LN, Ríos de Molina Mdel C, Miler EA ve ark. Antioxidants and methimazole in the treatment of Graves' Disease: effect on urinary malondialdehyde levels. *Clin Chim Acta*. 2005; 352(1-2):115-20.

82. Alicigüzel Y, Ozdem SN, Ozdem SS ve ark. Erythrocyte, plasma, and serum antioxidant activities in untreated toxic multinodular Goiter patients. *Free Radic Biol Med.* 2001; 15;30(6):665-70.
83. Cetinkaya A, Kurutas EB, Buyukbese MA ve ark. Levels of malondialdehyde and superoxide dismutase in subclinical Hyperthyroidism. *Mediators Inflamm.* 2005; 24(1):57-9.
84. Gür B, Telo S, Tolun F ve ark. Hipertiroid hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri. *F.Ü. Sağlık Bil.Dergisi,* 2005; 19(3):221-226.
85. Baydas B, Meral I. Effects of melatonin on lipid peroxidation and antioxidant enzyme activity in rats with experimentally induced Hyperthyroidism. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005; 32(7):541-4.
86. Mogulkoc R, Baltaci AK, Aydın L ve ark. Pinealectomy increases oxidant damage in kidney and testis caused by Hyperthyroidism in rats. *Cell Biochem Funct.* 2006; 24(5):449-53.
87. Özdem S, Alicigüzel Y., Özdem SS. Ve ark. Effects of propylthiouracil treatment on antioxidant activities in blood of Toxic-Multinodular Goiter patients. *Pharmacology,* 2000; 61:31-36.
88. Çıkım G, Ozan G, Güllü F ve ark. Toksik Multinodüler Guatrli olgularda homositein düzeyi ve lipid peroksidasyonu. *Fırat Tıp Dergisi,*2004; 9(4):116-119.
89. Esterbauer H, Schaur R.J, Zollner H ve ark. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malondealdehyde and aldehydes, *Free Radic Biol Med* 11, 1991; 81-128.
90. Çakatay U, Özbey N, Akçay T ve ark. Hipertiroidi hastalarında plazma oksidatif protein hasarı. *İstanbul üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi,* 2001.
91. Venditti P, De Rosa R, Di Meo S ve ark. Effect of prolonged exercise on oxidative damage and susceptibility to oxidants of rat tissues in severe hyperthyroidism. *Arch Biochem Biophys* 2 2005; 229-237.
92. Pamplona R, Portero-Otín M, Ruiz C ve ark. Thyroid status modulates glycoxidative and lipoxidative modification of tissue proteins. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 901-910.

93. Goswami K, Nandakumar DN, Koner BC ve ark. Oxidative changes and desialylation of serum proteins in hyperthyroidism. *Clin Chim Acta* 2003; 337: 163-168.
94. Akkus I. Serbest Radikaller ve Fizyoterapik Etkileri. Mimosza Basım, Konya, s. 4-113, 1995.
95. Ulakoglu ZE, Gümüstas MK, Belce A, Altug T ve ark. The relationship between endogenous glutathione depletion and energy metabolism in stress-induced gastric mucosal injury. *Cerrahpasa J Med.* 1998; 29 (3):127-131.
96. Kurnar M, Bobby Z, Selvaraj N ve ark. Possible link between glycated hemoglobin and lipid peroxidation in Hyperthyroidism. *Clinica Chimica Acta.* 2004; 342:187-192.
97. Konukoglu D, Yeke HK, Hatemi H ve ark. Effects of oxidative stress on the erythrocyte Na⁺, K⁺ ATPase activity in female hyperthyroid patients. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 2001; 63:289-295.
98. Özkan M. Nitrik oksit ve akciğerler. *Toraks Derg.* 2003; 4(1):088- 09.
99. Baydas B., Meral _ . Effect of melatonin on lipid peroxidation and antioxidant enzyme activity in rats with experimentally induced hyperthyroidism *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2005; 32:541-544.
100. Civelek S, Seymen O, Seven A ve ark. Oxidative stress in heart tissue of Hyperthyroid and iron supplemented rats. *Journal of Toxicology and environmental Health*, 2001; 64:499-506.
101. Araujo ASR, Riberio MFM, Enzweiler A ve ark. , Myocardial antioxidant enzyme activities and concentration and glutathione metabolism in experimental Hypertiriodism. *Molecular ve Cellular Endocrinology*, 2006; 249:133-139