

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KONJENİTAL HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA TEDAVİ
ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI OKSİDATİF
METABOLİZMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Serkan AKKOYUN

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Ali ATAŞ

ŞANLIURFA
2010

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında destek ve yardımlarını gördüğüm değerli tez hocam Yrd. Doç. Dr. Ali ATAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen her türlü konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım; eski A.D Başkanım Prof. Dr. A. Himmet KARAZEYBEK, Prof. Dr. Akın İŞCAN, Prof. Dr. Murat SÖKER, Doç. Dr. Mustafa KÖSECİK, Doç. Dr. Kabil ŞERMATOV, Doç. Dr. Dost ZEYREK, Yrd. Doç. Dr. Mustafa SORAN, Yrd. Doç. Dr. Ali AYÇİÇEK ve Yrd. Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımdaki yardım ve desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki sevgili hocam Prof. Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT, Prof. Dr. Nurten AKSOY, Dr. Hasan BİNİCİ, Biyolog Abdullah TAŞKIN ve laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarından dolayı Biyokimya A.D. çalışanlarına gönülden teşekkür ederim.

Biyokimyasal ve istatistiksel analizlerin çalışılması esnasında yanımda olan değerli Öğretim Görevlisi Hakim Çelik'e teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalışmalarımda ve tezimde yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sıkıntılı ve güzel günleri paylaştığım değerli arkadaşlarım Çocuk Kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Serkan AKKOYUN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
SİMGE VE KISALTMALAR	IX
ÖZET	XI
SUMMARY	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tiroid gelişimi ve fizyolojisi	2
2.1.1. Fetal Gelişim	2
2.1.2. Tiroid Fizyolojisi	2
2.2. Fetus ve Yenidoğanda Tiroid	5
2.3. Tiroidin Düzenlenmesi	6
2.4. Konjenital Hipotiroidi	6
2.4.1. Konjenital Hipotiroidi Sıklığı	6
2.4.2. Konjenital Hipotiroidinin Nedenleri	7
2.4.2.1. Tiroid disgenezisi	7
2.4.2.2. Dishormonogenezis	7
2.4.2.3. İyot eksikliği	8
2.4.2.4. Tiroid hormon direnci ve diğer nedenler	8
2.4.3. Tarama Testleri	9
2.4.4. Tarama Testi Sonuçlarını Yorumlama	10
2.4.4.1. Düşük T4 ve Yüksek TSH Değerleri	10
2.4.4.2. Normal T4 ve Yüksek TSH Değerleri	11
2.4.4.3. Düşük T4 ve Normal TSH Değerleri	11
2.4.4.4. Düşük T4 ve Gecikmiş TSH Yüksekliği	11
2.4.4.5. Geçici TSH yüksekliği	12
2.4.4.6. Düşük T4 ve Yüksek TSH	12
2.4.5. Klinik	12
2.4.5.1. Klinik Bulgular	12

2.4.5.1.1. Erken neonatal dönemde	13
2.4.5.1.2. İlk ay görülen bulgular	13
2.4.5.1.3. İlk 3 ayda görülen bulgular	13
2.4.6. Konjenital Hipotiroidide Tanı	15
2.4.6.1. Laboratuvar Bulguları ve Yenidoğan Doğumsal Hipotiroidi	16
Laboratuvar Çalışmaları	
2.4.6.2. Konjenital Hipotiroidi Tanısında Sintigrafi ve Ultrason	18
2.4.7. Tedavi	18
2.4.7.1. Tiroksin Emilimini Etkileyen Maddeler	19
2.4.7.2. Tedavinin Komplikasyonları	20
2.4.8. Konjenital Hipotiroidili Hastanın Takibi	20
2.4.8.1. İzlem Sıklığı	20
2.4.8.2. Hipotiroidizmin Tekrar Değerlendirilmesi	20
2.4.9. Prognoz	21
2.5. Oksidatif Stres ve Total Antioksidan Kapasite	22
2.5.1. Serbest Oksijen Radikalleri	22
2.5.1.1. Tanım	22
2.5.1.2. Serbest Radikaller Nasıl Oluşur	23
2.5.1.2.1. Süperoksit Radikali (O_2^-)	24
2.5.1.2.2. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)	25
2.5.1.2.3. Hidroksil Radikali (HO^-)	26
2.5.1.2.4. Singlet Oksijen (O_2^{-2})	27
2.5.1.3. Membranların Lipid Peroksidasyonu	27
2.5.1.4. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu	29
2.5.1.5. DNA Lezyonları	30
2.5.1.6. Karbonhidratlara Etkileri	30
2.5.1.7. İnsan Vücudunda Serbest Radikallerinin Hedef Organları	31
2.5.2. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma	31
2.5.2.1. Antioksidan etki tipleri	31
2.5.2.2. Antioksidan Sistemler	32
2.5.2.2.1. Enzimatik Antioksidanlar	33
2.5.2.2.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	33

2.5.2.2.1.2. Katalaz (CAT)	33
2.5.2.2.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx)	34
2.5.2.2.1.4. Glutasyon-S-Transferazlar (GST)	34
2.5.2.2.1.5. Glutasyon Redüktaz (GR)	35
2.5.2.2.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	35
2.5.2.2.2. Non enzimatik antioksidanlar	35
2.5.2.2.2.1. Glutasyon (GSH)	35
2.5.2.2.2.2. C Vitamini (Askorbik Asit	36
2.5.2.2.2.3. E Vitamini (Tokoferol)	36
2.5.2.2.2.4. A Vitamini (Beta Karoten)	36
2.5.2.2.2.5. Seruloplazmin	37
2.5.2.2.2.6. Melatonin (MLT)	37
2.5.2.2.2.7. Ferritin, Transferrin ve Laktoferrin	37
2.5.2.3. Total Antioksidan Kapasite (TAK)	37
2.5.2.4. Vücutta Serbest Radikallere Karşı Savunma Gelişmesi	39
3.MATERYAL VE METOD	40
3.1. Total oksidan seviye (TOS)	40
3.2. Total antioksidan kapasite (TAK)	40
3.2.1. Birincil antioksidanlar	40
3.2.2. İkincil antioksidanlar	40
3.2.3. Üçüncül antioksidanlar	40
3.3. Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü	40
3.4. Yöntem	42
3.4.1. Total Antioksidan Kapasite (TAK)	42
3.4.2. Total Oksidant Seviye (TOS)	43
3.4.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	43
3.4.4. Rutin biyokimya tetkikleri	43
3.5. Yapılan İstatistiksel Analizler	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	54
6.KAYNAKLAR	65

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Konjenital hipotiroidi nedenleri	7
Tablo 2. Konjenital hipotiroidinin klinik bulgularının skorlaması	14
Tablo 3. Yenidoğan tiroid fonksiyonları	17
Tablo 4. Tedavide kullanılan tiroksin dozu	19
Tablo 5. Reaktif oksijen radikallerin kaynakları	24
Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri	46
Tablo 7. Çalışma grubunun tedavi öncesi hasta değerleri ile tedavi öncesi kontrol grubu değerleri	46
Tablo 8. Çalışma grubunun tedavi öncesi hasta TAK,TOS,OSİ değerleri ile tedavi öncesi kontrol grubunun TAK,TOS,OSİ değerleri	47
Tablo 9. Çalışma grubunun tedavi sonrası hasta değerleri ile tedavi sonrası kontrol grubu değerleri	47
Tablo 10. Çalışma grubunun tedavi sonrası hasta TAK,TOS,OSİ değerleri ile tedavi sonrası kontrol grubunun TAK,TOS,OSİ değerleri	49
Tablo 11. Çalışma grubunun tedavi sonrası hasta değerleri ile tedavi sonrası kontrol grubu değerleri	50
Tablo 12. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serumlarında çalışılan total oksidan/antioksidan parametreler,TSH ve sT4 değerleri	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Çalışma grubunda ortalama ağırlık persantil değerinin levotiroksin tedavisi sonrası düşmesinin tedavi sonrası kontrol grubu ile kıyaslanarak gösterilmesi	48
Şekil 2. Çalışma grubunda ortalama boy persantil değerinin levotiroksin tedavisi sonrası düşmesinin tedavi sonrası kontrol grubu ile kıyaslanarak gösterilmesi	49
Şekil 3. Çalışma grubunda ortalama TAK seviyesinin levotiroksin tedavisi sonrası azalmasının tedavi sonrası hasta grubu ile kıyaslanarak gösterilmesi	52
Şekil 4. Çalışma grubunda ortalama TOS seviyesinin levotiroksin tedavisi sonrası azalmasının tedavi sonrası hasta grubu ile kıyaslanarak gösterilmesi	52
Şekil 5. Çalışma grubunda ortalama OSİ seviyesinin levotiroksin tedavisi sonrası değişiminin tedavi sonrası hasta grubu ile kıyaslanarak gösterilmesi	53

SİMGE VE KISALTMALAR

AO	Antioksidatif
AU	Arbitrary Unit
CAT	Katalaz
DNA	Deoksiribonükleik asit
EDTA	Etilen diamin tetraasetik asit
Fe	Demir
Gpx	Glutatyon Peroksidaz
GR	Glutatyon redüktaz
GSH:	Glutatyon
GST	Glutatyon transferaz
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
HO ₂	Perhidroksil radikali
HOCl	Hipoklorid
HPO	Hipotiroidizm
KH	Konjenital hipotiroidizm
MDA	Malondialdehit
MLT	Melatonin
mRNA	Messenger ribonucleic acid
O ₂ ⁻	Süperoksit Radikali
O ₂ ⁻²	Singlet oksijen
OH ⁻	Hidroksil Radikali
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
Pit	Pituitary-specific transcription factor
PON1	Paraoksanaz
RNA	Ribonükleik asit
RO	Alfoksil radikali
ROO	Peroksil radikali
RCOO	Organik peroksit radikali
SHBG	Seks hormon bağlayıcı globulin
SOD	Süperoksit Dismutaz

SOR	Serbest oksijen radikali
TAK	Total Antioksidan Kapasite
TGB	Thyroxin binding globulin
TNSA	Türkiye nüfus ve sağlık araştırması
TOS	Total Oksidan Seviye
TRAB	Maternal tiroid reseptör antikoru
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
TSH	Tiroid uyarıcı hormon
TSH-R	TSH resptörü
TTF	Tiroid transkripsiyon faktörü

ÖZET

KONJENİTAL HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI OKSİDATİF METABOLİZMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Serkan AKKOYUN

Harran üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilimdalı

Tiroid hormonları birçok memeli türünde dokulardaki bazal metabolik oranı ve enerji metabolizmasını hızlandırmaktadır. Tiroid hormonları enerji metabolizması üzerindeki bu etkisini oksijen tüketimini, oksidatif fosforilasyonu içeren bazı mitokondriyal fonksiyonları ve bazı mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivite ve sayısında birçok değişiklik yaparak, mitokondriyal solunumu artırarak göstermektedir.

Oksidatif stres; kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve enfeksiyöz hastalıklarda olduğu gibi konjenital hipotiroidi gibi endokrinolojik hastalıklarda da rol oynayabilir. Oksidatif stres, pro-oksidanların yapımı ve nötralizasyonu arasındaki dengesizlik sonucu oluşur. Pro-oksidan / antioksidan dengede bozulma hücre sel yapılarında oksidatif strese neden olabilir.

Bu çalışmada konjenital hipotiroidili (KH) hastalarda levotiroksin tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma grubu 5-30. günler arasında tanı alan 40 konjenital hipotiroidli vakadan oluşmakta idi. Bunların en erken tiroksin tedavisinin 6-9. ayında ö tiroit statüde iken tekrar değerlendirmeye alındı. Hastalar tedavi öncesi 44, tedavi sonrası 47 sağlıklı kontrolle karşılaştırıldı. Total oksidan seviye (TOS), total antioksidan kapasite (TAK), Erel yöntemi ile çalışıldı.

Tedavi öncesi hasta grubumuzda, TOS düzeyi $21,28 \pm 5,47$ ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L), TAK düzeyi $1,88 \pm 0,3$ ($\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$), oksidatif stres indeksi (OSİ) düzeyi $1,14 \pm 0,26$ AU olarak saptandı. Tedavi öncesi kontrol grubunda, TOS düzeyi $17,41 \pm 3,32$ ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L), TAK düzeyi $1,11 \pm 0,3$ (μmol

Trolox Eqv./L), OSİ düzeyi $1,68 \pm 0,6$ olarak saptandı. Tedavi öncesi oksidan-antioksidan sistem değerlendirildiğinde hasta grubunda TAK, TOS ve OSİ düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı saptandı (sırasıyla $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$). Tedavi sonrası hasta grubunda TOS düzeyi $10,12 \pm 2,56$ ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L), TAK düzeyi $0,96 \pm 0,3$ ($\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$), oksidatif stress indeksi (OSİ) düzeyi $1,09 \pm 0,24$ AU olarak saptandı. Tedavi sonrası kontrol grubunda TOS düzeyi $11,19 \pm 3,27$ ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L), TAK düzeyi $0,1 \pm 0,24$ ($\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$), oksidatif stress indeksi (OSİ) düzeyi $1,16 \pm 0,31$ AU olarak saptandı. Tedavi sonrası oksidan-antioksidan sistem değerlendirildiğinde hasta grubunda TAK, TOS ve OSİ düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p = 0,68$; $p < 0,097$; $p = 0,267$). KH hastalarında; tedavi öncesi TAK, TOS seviyeleri tedavi sonrası hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmıştır (sırasıyla $p < 0,001$; $p < 0,001$), OSİ seviyeleri ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,433$).

Sonuç olarak çalışmamızda KH'li hastaların OSİ değerinde levotiroksin tedavisi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadı.

Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçların varlığı, insanlar üzerinde yapılan çalışmaların sayılarının sınırlı olması nedeniyle bu çalışmadaki gibi tiroid hastalıklarında oluşan oksidatif stres tablosunun araştırıldığı daha geniş kapsamlı deneysel veya klinik çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Oksidan-Antioksidan Sistem, Konjenital Hipotiroidi.

SUMMARY

OXIDATIVE METABOLISM IN PATIENTS WITH CONGENITAL HYPOTHYROIDISM BEFORE TREATMENT AND AFTER TREATMENT ASSESSMENT

Dr. Serkan AKKOYUN

Harran University Medical Faculty, Department of Pediatrics

Thyroid hormones in tissues of many mammal species accelerates the basal metabolic rate and energy metabolism. The effect of thyroid hormones on energy metabolism are seen by making many changes in oxygen consumption, mitochondrial oxidative phosphorylation and some of the functions of mitochondrial respiratory chain activity and the number of components and by increasing mitochondrial respiration.

Oxidative stress also may play a role in endocrinological diseases such as congenital hypothyroidism like as in the cardiovascular diseases, cancer and infectious diseases.

Oxidative stress is caused by an imbalance between pro-oxidants production and neutralization. Pro-oxidant / antioxidant balance can cause impairment of cellular oxidative stress in structures.

In this study the purpose is to examine the relationship between oxidant and antioxidant systems in patients with congenital hypothyroidism before and after levothyroxine treatment. The working group included 40 cases of congenital hypothyroidism diagnosed between 5-20 days. The cases were evaluated again while in euthyroid status at early 6-9 months. The patients were compared with 44 healthy controls before treatment and 47 healthy controls after treatment. Total oxidant level (TOS), total antioxidant capacity (TAC), were studied by the method Erel.

In pre-treatment patient group, 21.28 ± 5.47 TOS levels (mmol H₂O₂ EQV. / L), TAC-level 1.88 ± 0.3 (mmol Trolox EQV. / L), oxidative stress index (OSI) level 1.14 ± 0.26 AU were measured. In pre-treatment control

group, 17.41 ± 3.32 TOS levels (mmol H₂O₂ EQV. / L), TAC-level 1.11 ± 0.3 (mmol Trolox EQV. / L), OSI level of 1.68 ± 0.6 were measured. In pre-treatment evaluation of oxidant-antioxidant system in patients, TAC, TOS and OSI levels were increased more than in the control group ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$). TOS levels in patients after treatment, 10.12 ± 2.56 (mol H₂O₂ EQV. / L), TAC-level 0.96 ± 0.3 (mmol Trolox EQV. / L), oxidative stress index (OSI) level of 1.09 ± 0.24 AU were measured.

After the treatment, in the control group, 11.19 ± 3.27 TOS (mol H₂O₂ EQV. / L), TAC-level 0.1 ± 0.24 (mmol Trolox EQV. / L), oxidative stress index (OSI) level of 1.16 ± 0.31 AU were measured. Post-treatment evaluation of oxidant-antioxidant system in patients TAC, TOS and OSI levels were not statistically significant than the control group ($p = 0.68$, $p < 0.097$, $p = 0.267$ respectively). In patients with congenital hypothyroidism; pre-treatment TAC, TOS levels significantly decreased after treatment according to patient group ($p < 0.001$, $p < 0.001$ respectively), but OSI levels were not statistically significant ($p = 0.433$).

In conclusion, patients with congenital hypothyroidism levothyroxine OSI value did not change significantly before and after treatment.

The presence of conflicting results in studies on this subject, due to the limited number of studies conducted in humans, such as thyroid disease, this study investigated the oxidative stress a more comprehensive table of the experimental or clinical studies suggest that.

Key words: Oxidant-antioxidant system, congenital hypothyroidism.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mitokondriler oksijen radikallerinin başlıca üretim yeri olup karbonhidrat lipit ve proteinler gibi sellüler makromoleküllerin oksidasyonu ile organ disfonksiyonuna neden olabilirler. Oksidatif stres ya aşırı üretimden veya antioksidan savunma sistemlerinin yetmezliğinden kaynaklanabilir. Total antioksidan kapasite (TAK) organizmada mevcut antioksidanların tamamı hakkında bilgi veririr (146).

Tiroid hormonları birçok memeli türünde dokulardaki bazal metabolik oranı ve enerji metabolizmasını hızlandırmaktadır (147,148). Tiroid hormonları enerji metabolizması üzerindeki bu etkisini oksijen tüketimini, oksidatif fosforilasyonu içeren bazı mitokondriyal fonksiyonları ve bazı mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivite ve sayısında birçok değişiklik yaparak, mitokondriyal solunumu arttırarak göstermektedir (147,149). 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 (147,150,151). Artmış oksijen radikallerinin, hastalığın patogenezinden ve daha sonra gözlenen komplikasyonlarından lipid peroksidasyonu aracılığı ile sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (150,151).

Moleküllerin oksidatif hasarı sonucunda ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri (SOR) nörodejeneratif bozukluklar, diabetes mellitus, kalp damar hastalıkları ve farklı kanser tiplerini içeren birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Oksijenin reaktif yapısı ve ara ürünlerinin bazı tiroid hastalıkları gibi endokrin bezlerin otoimmün hastalıklarına katıldığı düşünülmektedir. Bunlar içerisinde en sık görüleni tiroid stimule edici antikorlarla tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptörlerinin sürekli stimülasyonu sonucu, aşırı tiroid hormon sentezi ile karakterize Graves' hastalığıdır. Bu hastalığın patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığı düşünülmektedir (152,153). Bazı araştırmacılar da endemik kretinizm bölgelerinde eritrositlerde glutatyon peroksidaz (Gpx) aktivitelerinin azaldığını bulmuşlar ve serbest radikallerin endemik kretinizm gelişiminde de rol

oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (154). Tiroid hormonlarının, metabolik yollardaki etkileri iyi bilinmektedir ancak, bu güne kadar yapılan çalışmalarda hipotiroidizmin oksidatif stresi nasıl etkilediğine dair veriler tartışmalıdır (146). Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçların varlığı, insanlar üzerinde yapılan çalışmaların sayılarının sınırlı olması konunun daha kapsamlı bir şekilde araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada konjenital hipotiroidili hastalarda levotiroksin tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır (155).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid gelişimi ve fizyolojisi

2.1.1. Fetal Gelişim

Gebeliğin 7. haftasından itibaren fetal tiroidin 2 loblu yapısı farkedilmeye başlar. Karakteristik tiroid folikül hücreleri ve kolloid yapısı 10. haftada görülmeye başlar. Tiroglobülin sentezi 4. haftada, iyot alımı 8-10. haftada, T4 ve daha az olmakla birlikte triiodotironin (triiodothyronine- T3) sentezi ve salınımı 12. gebelik haftasında gerçekleşmeye başlar (1).

Tiroid bezi yapılaşmasında ve ayrılaşmasında tiroid transkripsiyon faktörü 1 (TTF-1), TTF-2 ve PAX8 adında 3 transkripsiyon faktörünün varlığı ispat edilmiştir. Bu faktörler tiroglobülin promotorlarına ve tiroid peroksidaz genlerine bağlanarak tiroid hormon yapımını sağlarlar (2,3).

Hipotalamik sinir hücreleri, tirotropin salgılatıcı hormonu (TRH) 6-8. haftalarda salgılamaya başlar. Hipofizer portal damar sistemi 8-10. haftalarda oluşmaya başlar. TSH salınımı 12. haftada görülmeye başlar. Hipotalamik-hipofizer-tiroid yolağı gebeliğin 2. trimestrından sonra olgunlaşmaya başlar, ancak tam olgunluğa doğum sonrası 3. ayda ulaşılır.

Diğer transkripsiyon faktörü, pituitary-specific transcription factor (Pit- 1), somatotroplar ve laktotroplar ile birlikte tirotrop hormonların ayrılaşmasında ve gelişmesinde etkilidir (1).

2.1.2. Tiroid Fizyolojisi

Tiroid bezinin ana görevi T3 ve T4 üretmektir. İyot bu üretimde önemli rol oynamaktadır. Önerilen günlük iyot alımı süt çocukları için 90 µg/gün, çocuklar için 120 µg/gün ve erişkinler için 150 µg/günden daha fazladır (4).

Tiroid dokusunun iyotu tutma kapasitesi 100:1 gradiyente karşı gerçekleştirilmektedir. Tiroid bezine iyotun alımı, sodyum iyodid simportörü ile gerçekleşmektedir (1). Hücre içine alınan iyotun tirozin ile etkileşime girebilmesi için

önce tiroid peroksidaz ile katalize edilen bir reaksiyon ile okside edilmesi gerekmektedir. Her bir tirozinin iyotlanması ile monoyodotirozin ve diiyodotirozin oluşur. İki diiyodotirozinin molekülü birleşerek T4'ü, bir molekül monoyodotirozin ile bir ünite diiyodotirozin birleşerek T3'ü oluşturur. Tiroid hormonları tiroid bezinin folikül lümeninde (kolloid) tiroglobülin şeklinde depo edilirler. Tiroglobülin büyük moleküler ağırlıklı globüler bir proteindir, kanda nanogram düzeylerinde bulunmaktadır. T4 ve T3 hormonları, tiroglobülinden proteaz ve peptidaz enzimleri ile serbestleşirler (1). T3'ün metabolik gücü, T4'ten 3-4 kat daha fazladır.

Yetişkinlerde tiroid bezi günde 100 µgr T4 ve 20 µgr T3 üretir. Dolaşımdaki T3'ün sadece %20'si tiroid tarafından üretilmiştir, kalan kısmı karaciğer, böbrek ve diğer dokularda T4'ün tip I 5'-deiyodinaz enzimi aracılığı ile deiyodizasyonu oluşturmaktadır. İyodotironin deiyodinaz enziminin aktif kısmı selenosisteindir. Böylelikle selenyum normal büyüme ve gelişmede dolaylı olarak rol oynamaktadır.

Hipofizde ve beyinde T3'ün %80'i bölgesel bir enzim olan tip II 5'-deiyodinaz enzimi aracılığıyla T4'ten oluşmaktadır. Dolaşımdaki T3 miktarı T4'ün 1/50'si kadar olmasına rağmen fizyolojik olarak aktif olan hormon T3 hormonudur (1).

Tiroid hormonları enerji metabolizması, termogenezis, büyüme, gelişme, kemik ve santral sinir sistemi gelişimi üzerinde kritik öneme sahiptir. Tiroid hormonlarının santral sinir sisteminde, nöronogenezis, gliogenesis, nöronal hücre migrasyonu, kortikal tabakanın oluşumu, dentrit ve aksonal büyüme, sinaptogenesis ve miyelinizasyonda rolleri vardır. Hipotiroidizmde neokorteksdeki piramidal hücreler ve serebellumdaki purkinje hücreleri karakteristik olarak etkilenir. Beyin gelişimi için tiroid hormonlarının esansiyel rolünden dolayı, tiroid hormonlarının eksikliğinde geri dönüşümsüz kognitif ve motor bozukluklar oluşmaktadır (5,6).

Tiroid hormonları oksijen tüketimini artırır, protein üretimini uyarır, büyüme ve ayrılaşmayı artırır, karbonhidrat, yağ ve vitamin metabolizmasını etkiler. Serbest T4 hormonu hücre içine girer ve burada deiyodinasyon ile T3 oluşturulur. Hücre içi T3 daha sonra hücre çekirdeğine girer ve tiroid hormon reseptörüne bağlanır. Tiroid hormon reseptörleri, glukokortikoid, östrojen, progesteron, vitamin D ve retinoidin olduğu steroid hormon reseptörü ailesindedir. Dokularda tiroid hormon

reseptörünün $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ ve $\beta 2$ izoformu mevcuttur. Beyinde ve hipotalamusta, c-erb protoonkogeni olarak tasarlanan ve günümüzde tiroid hormon reseptör alfa 2 (thyroid receptor alpha 2-THRA2) olarak isimlendirilen bir proteinin ürünü olan $\alpha 2$ tiroid hormon reseptörü tanımlanmıştır. T3'ün bağlanması tiroid hormonu cevabı elementini aktive eder. Bu aktivasyonla enkode olmuş mesajcı ribonükleik asit (Messenger ribonucleic acid-mRNA) üretimini ve protein üretimini arttırır (1).

Dolaşımdaki T4'ün %70'i tiroksin bağlayıcı globülin (thyroxin binding globulin-TBG)'e bağlanmış şekildedir. Daha az oranda transtiretin adı ile tiroksin bağlayıcı prealbumin ve albumin ile taşınmaktadır. T4'ün sadece %0,03'ü dolaşımda serbest şekilde bulunur (serbest T4). Dolaşımdaki T3'ün yaklaşık %50'si TBG'e, %50'si de albumine bağlı haldedir. Serbest T3 dolaşımdaki T3'ün %0,3'ünü oluşturur. Bir çok klinik durum TBG konsantrasyonunda değişiklik yaptığı için TT4 ve TT3 düzeylerini değerlendirirken hastanın klinik durumu ve TBG düzeyleri göz önünde bulundurulmalıdır (1).

2.2. Fetus ve Yenidoğanda Tiroid

Tiroid bezi farens duvarının ortasının kalınlaşarak 4. Farengobronşial kesenin kaudal uzamasıyla eşleşmesinden oluşur (5, 6). Fetal gelişimin 10. haftasında tiroid hormon yapımı başlamaktadır (9). Serum TT4 düzeyi ilerleyici şekilde gebeliğin ortasından sonuna kadar 11,5 $\mu\text{gr}/\text{dl}$ 'ye kadar artış gösterir. TT3 düzeyleri 20. haftadan gebeliğin sonuna kadar ilerleyici bir artış ile 45 ng/dl düzeyine ulaşır. Gebeliğin ortasında yüksek düzeylerde olan "reverse" T3 düzeyleri, gebeliğin sonunda 150 ng/dl'ye kadar geriler. Serum TSH düzeyleri gebeliğin sonuna kadar 10 mU/l'ye kadar yükselir (1). Plasentadan fetüse maternal T4'ün 1/3 - 1/2'si geçer (10). Fetal tiroid hormonlarının yapımından önce maternal T4, fetüsün beyin gelişiminde önemli rol oynar (1). Doğumla birlikte TSH'da akut salınım gözlenir. İlk 30 dakikada term yenidoğanlarda 60 mU/l'ye ulaşır. İlk 24 saatte ani, takip eden 5 günde de daha düşük seviyede bir azalma ile 10 mU/ml'ye geriler. TSH'daki ani yükselme TT4'te 4 saatte yaklaşık 16 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'ye, TT3'te yaklaşık 300 ng/dl'ye kadar ani bir yükselmeye neden olur. T3'teki artış T4'ten dönüşüm ile oluşmaktadır. TT3 düzeyleri 1. haftanın sonunda 200 ng/dl'nin, TT4 düzeyleri de 12 $\mu\text{gr}/\text{dl}$ 'nin altına geriler. Serum ST3 düzeyleri süt çocukluğu döneminde yaklaşık 540 pg/dl düzeyindeyken çocukluk

döneminde 210-440 pg/dl düzeyine geriler. Maternal T4 miktarı yenidoğanda doğumsal hipotiroidi tanısı için değerleri etkilemez (1).

2.3. Tiroidin Düzenlenmesi

Tiroid ön hipofizden salgılanan bir glikoprotein olan TSH hormonu ile düzenlenir. Bu hormon tiroid bezinde adenilat siklazı aktive ederek tiroid hormonlarının salgılanmasını sağlar. TSH birbirine nonkovalen bağla bağlı α ve β isimli 2 zincirden oluşmuştur. α zinciri lüteizan hormon, folikül stimulan hormon ve koryonik gonadotropin ile benzerlik gösterir. Her hormonun etki özgünlüğü β zinciri ile gerçekleşmektedir. Hipotalamusta TSH üretimi ve hipofizden salınan TRH'nın uyarısıyla gerçekleşmektedir. Tiroid hormonlarının azaldığı durumlarda TSH ve TRH artar. Dışarıdan alınan tiroid hormonları veya artmış tiroid hormon sentezi ile TSH ve TRH düzeyleri azalmaktadır. Akut hastalıklarda, açlıkta, kronik malnütrisyonunda tiroksin-5'-deiyodinaz enzimi aktivitesinin azalması ile birlikte tiroid dışı dokularda T3 düzeyi düşer. Serbest T4 ve TSH düzeyleri normal sınırlarda kalır (1).

2.4. Konjenital Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidizm (KH) yüzyıllar önce tanımlanmış bir hastalıktır. Tiroid dokusunun olmaması ile mental retardasyonun birlikteliği ilk olarak 1527 yılında Paracelsus tarafından tanımlanmıştır (11). Kalıcı hipotiroidinin en sık karşılaşılan nedeni konjenital nedenlerdir. Yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik sorundur. KH mental retardasyonun önlenilebilen en sık nedenidir (12).

2.4.1. Konjenital Hipotiroidi Sıklığı

Prevalans ırk ve etnik yapıya göre değişmekle birlikte dünya genelinde 3500-4000 canlı doğumda birdir (13). Fakat ülkemizdeki insidansı daha yüksektir. Yenidoğan döneminde 1991-1992 yıllarında alınan 30097 kan örneğinde yapılan bir çalışmada, KH insidansı 1/2736 olarak bulunmuştur (14). Kız erkek oranı 2/1 gibidir ve Down Sendromunda insidansı artmıştır (15).

2.4.2. Konjenital Hipotiroidinin Nedenleri

KH'nin %85'ini tiroid disgenezisi (atrezi %30, ektopi %60, hipoplazi %10), %10-15'ini dishormonogenezis vakaları oluşturur (16). Tanı anında TSH düzeyi atrezik grupta, disgenetik ve dishormonogenetik gruptan daha yüksek; T4 düzeyi ise daha düşük düzeyde bulunmuştur. Tedavi ile en erken TSH düzeyi normalleşen ve en düşük miktarda T4 alan grup ise dishormonogenezisli grup olarak tespit edilmiştir (17).

Tablo 1 . Konjenital hipotiroidinin nedenleri

Kalıcı konjenital hipotiroidi nedenleri	Geçici konjenital hipotiroidi nedenleri
Disgenetik	İatrojenik
Atrezi	İyoda maruziyet
Hipoplastik	Antitiroid ilaçlar
Ektopik	Metimazol
Nondescent (Lingual)	Propiltiourasil
Maldescent	Otoimmün
Tiroglossal kanal boyunca veya	Blokant antikorlar
Trakea	İyot eksikliği
Larinks	İdiopatik
Posterior farinks	
Superior mediasten	
Substernal	
Preaortik	
Perikardiak tiroid	
Dishormonogenezis	

2.4.2.1. Tiroid disgenezisi

Tiroid disgenezi vakalarının çoğu sporadik olup, %2-5 oranında ailevidir (18). Ailevi olanlarda TTF1, TTF2, PAX-8 genleri ile ilgili mutasyonlar mevcuttur. Özellikle agenezi vakalarının tespitinde tiroglobulin düzeyinin düşük bulunmasının yararlı bir test olduğu vurgulanmaktadır (19).

2.4.2.2. Dishormonogenezis

KH vakalarının %10'unu oluşturur. Tiroglobulin düzeyi genellikle artmış

bulunur. Genellikle otozomal resesif geçiş gösterirler. İyodun yakalanmasında, hormon sentezi ve sekresyon aşamalarında defekt oluşur. Çocuklarda guatra neden olur. Guatr doğumda olabilir de, bazı hastalarda daha sonra da ortaya çıkabilir. Sodium iodid transporter gen defekti (NIS), defektif peroksidaz aktivitesi (AR), defektif iyodotirozil “coupling” (TPO, THOX1, THOX2, NADPH Oksidaz), Pendrin gen defekti (AR), tiroglobulin gen defekti (Anormal tiroglobulin veya tiroglobulin yokluğu), iyodotirozin deiyodinasyon defekti (Pendrin gen SCL26A4) gibi birçok genetik defekt tanımlanmıştır (16,18). Diğer özellikleri bakımından disgenezisle benzerlik gösterir.

2.4.2.3. İyot eksikliği

Dünya genelinde iyot eksikliği en sık görülen hipotiroidizm ve tedavisi mümkün olabilen en yaygın mental retardasyon nedenidir. Annenin iyot eksikliğinin olması ve annede hipotiroidizm gelişmesi, KH nedeni olması açısından önemlidir. Bu nedenle tüm hamile kadınların iyot eksikliği açısından taranması önerilmektedir (20). Çocuklarda günlük alınması gereken iyot miktarı 90–120 µg/gün, erişkinlerde ise 150 µg/gün'dür. İyot eksikliği durumunda idrarda iyot ölçümü, TSH ölçümü ve tiroidin USG ile değerlendirilmesi önem taşır (21). Ülkemizde iyot eksikliğinin önlenmesi amacıyla İyot Yetersizliği Hastalıkları ve Tuzun İyotlanması programı 1994 yılında başlatılmıştır. Tüm sofraya tuzları nın iyotlu üretilmesi 1998 yılında çıkartılan yasa ile sağlanmıştır (22).

2.4.2.4. Tiroid hormon direnci ve diğer nedenler

Tiroid hormon direnci, çoğunlukla dominant kalıtılan ve hedef dokularda tiroid hormonlarına değişen derecelerde duyarlılığın azalmasının söz konusu olduğu bir durumdur. İnsidansı 1/40442 olarak saptanmıştır. Serbest T4 düzeyi yüksekken, TSH düzeyinin baskılanmış olmaması dikkat çekicidir (23). Santral hipotiroidi, PIT-1 ve PROP-1 mutasyonları sonucu görülebilir. Annenin otoimmün tiroid hastalığının olması, antitiroid ilaç kullanması ve iyot eksikliği geçici hipotiroidiye neden olabilir (24,13,25).

2.4.3. Tarama Testleri

Tarama ilk olarak 1974 yılında Quebec, Kanada ve Pittsburgh, Pennsylvania'da başlamıştır. Ülkemizde ise 25 Aralık 2006 tarihinden itibaren, topuktan filtre kâğıdına alınan kandan, TSH ölçüm esasına dayalı olarak Türkiye genelinde uygulanmaya başlanmıştır (26).

Kuzey Amerika'da tarama testi olarak T4 düzeylerinin ölçümü kullanılmaktadır. Bu ülkelerde T4 düşük geldiği zaman TSH kontrolü alınır. Bu teknik primer hipotiroidi hastalarının, tiroksin bağlayıcı globülini düşük olanların, hipotalamik veya hipofizer hipotiroidilerin, TSH seviyesinde gecikmiş yükselmesi olanların tanı almasını sağlamaktadır.

Avrupa'da ve Japonya'da tarama testi olarak TSH düzeyleri ölçülmektedir. Bu tarama programı ile primer hipotiroidi, subklinik hipotiroidi tanısı konulabilir, ancak gecikmiş TSH yükseklikleri, düşük tiroksin bağlayıcı globülini olan hastalar ve hipotalamik ve hipofizer nedenlere bağlı hipotiroidilerin tanısı gecikir (1). Bir çalışmada 93000 hastanın tarandığı, 2 doğumsal hipotiroidili hastanın tarama testi olarak sadece TSH'nın kullanılması nedeniyle tanı alamadığı, bu hastalara sadece T4 düzeyi ölçülerek tanı konabileceği bildirilmiştir (27). Bir başka çalışmada ise 93000 yenidoğanın tarandığı, tarama testinde sadece T4 bakıldığında 1 hastanın tanı alamadığı, bu hastanın da TSH bakılması ile tanı alabildiği bildirilmiştir (28).

Yenidoğanların iyot eksikliğine daha yüksek TSH ile cevap vermesi nedeniyle taramalarda iyot eksikliği olan bölgelerde tarama testi olarak TSH kullanılması önerilmiştir (29). Tarama için önerilen optimum zaman 4. gün civarındadır (30). Ağır hasta bebeklerde ve kan değişimi yapılan hastalarda yanlış negatif değerler saptanmaktadır. Bu yüzden kan değişimi yapılmadan önce tarama için örnekler alınmalıdır (31). Amerika Birleşik Devletleri'nde bazı tarama programlarında 2 hafta ara ile 2 örnek alınmaktadır. 2 hafta sonra yapılan 2. test ile yakalanan doğumsal hipotiroidi sıklığı da 1/30000 olarak belirtilmiştir (32, 33). Amerika'da ve Avrupa ülkelerinde bu testler için filtre kağıtları geliştirilmiştir (31). Ülkemizde yenidoğan doğumsal hipotiroidi taraması için filtre kağıdına örnek alınması uygulanmasına 2007 yılında geçilmiştir. Testin doğru sonuç verebilmesi için filtre kağıdına kan

örneğin kapiller kandan halkayı dolduracak kadar tek damla şeklinde alınması gerekmektedir. Filtre kağıdı oda sıcaklığında kurutulmalıdır. Isıdan ve nemden korunmalıdır. Örneğin alındığı halkanın üzerine temas edilmemelidir. Kurallara uyulmayan durumlarda yanlış negatif değerler ortaya çıkabilmektedir (34).

Doğumsal hipotiroidi vakalarının %60'ında doğumda kemik gelişiminin geriliği radyolojik olarak saptanabilir. Bu hipotiroidi kliniğinin fetal dönemde başladığını göstermektedir. Radyolojik olarak distal femur epifizi yoktur veya yaş ilerledikçe kemik yaşı geriliği ortaya çıkar. Kafatası röntgen grafilinde fontaneler ve sütürler geniş olarak gözlenir (1).

Radyonüklit çalışmalar hastalığın sebebini aydınlatmada yardımcı olabilir ancak bu çalışmaların uygulanması amacıyla tedavi geciktirilmemelidir (34). Sintigrafik tarama ile tiroid dokusu gösterilemiyor ancak ultrasonografi ile gösterilebiliyorsa TSH reseptörü (TSH-R) hatası, iyot taşıma hatası veya maternal TRB-Antikoru olabileceği düşünülebilir (1). Hipotiroidili hastada sintigrafinin normal çıkması tiroid dokusuna normal şekilde iyot alımının olduğu, ancak T4'ün yapılamadığı anlamına gelir (34). Bazı araştırmacılara göre gereksiz radyasyon maruziyetinin önlenmesi amacıyla ilk planda ultrasonografi yapılması önerilmektedir (35-36). Ancak radyonüklit çalışmalarla tespit edilebilecek ektoptik tiroid bezi dokusu ultrasonografi ile atlanabilir (1). Bununla birlikte yakın zamanda yapılan çalışmalarda renkli Doppler ultrasonografinin ektoptik tiroid dokusu tanısında daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (37).

2.4.4. Tarama Testi Sonuçlarını Yorumlama

2.4.4.1. Düşük T4 ve Yüksek TSH Değerleri

T4 değeri düşmüş ve TSH değeri >40 mU/l şeklinde yükselmiş her bebek doğumsal hipotiroidi olarak kabul edilir. Mümkün olan en kısa zamanda L-T4 tedavisi başlanmalıdır. TSH değerleri 10-40 mU/l olan bebeklerin tarama testi tekrarlanmalıdır. Doğumsal hipotiroidi hastalarının %10'unda başlangıç TSH değeri 20-40 mU/l olarak bulunmuştur (34). Bir çalışmada TSH'nın 5-20 mU/l olduğu 43 hastaya TRH testi yapılmış ve 7'sine hipotiroidi tanısı konulmuştur (40). Testin tekrar

edilebileceği 2-6. haftalarda TSH referans aralığı 1,7-9,1 mU/l olarak bildirilmiştir (38).

2.4.4.2. Normal T4 ve Yüksek TSH Değerleri

Etiyoloji olasılıkla heterojendir ve geçici veya kalıcı bir tiroid bozukluğu olabilir (42-45). Hipotalamus-hipofiz yolağının gecikmiş olgunlaşması sebep olabilir. Down sendromlarında sık görülmektedir. Hormon replasmanının başlanması tartışmalıdır (34). Birçok araştırmacı 2. haftadan sonra 10 mU/l düzeyinin üzerindeki TSH değerlerini anormal olarak kabul eder (38).

2.4.4.3. Düşük T4 ve Normal TSH Değerleri

Yenidoğan bebeklerin %3-5'inde görülebilir. Sebebi hipotalamik olgunlaşma gecikmesi olabilir. Hastalık esnasında, TBG eksikliğinde (sıklık 1/5000), santral hipotiroidide (sıklık 1/50000), pimer hipotiroidi ve gecikmiş TSH yüksekliğinde (sıklık 1/100000) görülebilir (34). İzole TRH eksikliğinde, TSH, TRH ve TRH reseptör geninde mutasyonlarda, zor doğum ve anokside aynı laboratuvar bulguları mevcuttur (39, 41, 42). Bu bebeklerin takibi için belirlenmiş standart bir yaklaşım yoktur. Bu hastaların L-T4 ile tedavi edilmesinin yararlılığı tartışmalıdır (43,44).

2.4.4.4. Düşük T4 ve Gecikmiş TSH Yüksekliği

Daha çok düşük doğum ağırlıklı term bebeklerde ve ağır hastalığı olan bebeklerde görülür. Sıklığı 1/100000'tür. Gecikmiş TSH yüksekliğinde başlangıçta T4 değerleri nadir de olsa normal olarak bulunabilir. Düşük doğum ağırlıklı doğumsal hipotiroidili bebeklerin %5-10'u, tarama testinde ne bakılırsa bakılsın normal hormon düzeyi göstermektedir (34). Bir çalışmada 3854 yenidoğanın tarandığı, düşük doğum ağırlıklı ve ilk haftada normal TSH sonucu gelen 19 bebeğin 4 hafta sonra tekrarlanan TSH ile hipotiroidi tanısı aldığı bildirilmiştir (45). Monozigot ikizlerin de fetüsler arası kan aktarımı nedeniyle yanlış negatif çıkabilecek tarama sonuçları nedeniyle 2. haftada tekrar taranması gerektiği bildirilmiştir (46). Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan ağır hastaların ikinci kez tarama programına dahil edilmesi görüşü ağırlık kazanmıştır (47).

2.4.4.5. Geçici TSH yüksekliği

Kuzey Amerika'da insidansı 1/50.000'dir. İyot eksikliği olan bölgelerde ve pretermelerde daha sık görülmekle birlikte sağlıklı term yenidoğanlarda da görülebilir. İntrauterin dönemde annenin kullandığı antitiroid ilaçlara maruz kalma, maternal tiroid reseptör antikoru (TRAB) varlığı, heterozigot tiroid oksidaz 2 eksikliği, TSH-R germline mutasyonu, endemik iyot eksikliği ve prenatal veya postnatal aşırı miktarda iyoda maruz kalma sonucu görülebilir. Annenin otoimmün tiroid hastalığı varlığında veya önceki çocukların geçici hipotiroidi öyküsü varlığında bu olasılık hatıra gelmelidir. Plasentadan geçen antikorların IgG yapısında olmasından dolayı, bu antikorların yarılanma süresi 3-4 hafta olup, serumdan temizlenmeleri 3-6 aylık bir süre alır. Annenin antitiroid ilaç alması sonucu oluşan hipotiroidide, T4 ve TSH düzeyleri doğumdan 1-3 hafta sonra normale döner (23,48).

2.4.4.6. Düşük T4 ve Yüksek TSH

Aksi kanıtlanıncaya kadar konjenital hipotiroidi olarak kabul edilir. Tiroglobülin düzeyinin yüksek olması dishormonogenez olasılığını düşündürür. Ektopi varlığında kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı konur ve tedavi başlanır. Sintigrafide "uptake" yok ancak ultrasonda bez mevcut ise, TSH-R kusuru, iyot transport kusuru, maternal TRAB varlığı olasılıkları düşünülmelidir. Normal bir sintigrafi bulgusu iyot "uptake" 'inin normal olduğunu gösterir fakat T4 sentezi kusurlu olabilir. Yine tiroglobulin düzeyinin ölçülmesi tiroglobulin sentez kusurunu ortaya koyabilir. Antitiroid ilaçlar da benzer tabloya neden olabilir. Kardeş öyküsünün olması enzim kusurunu düşündürür. Bu ailelere genetik danışma verilmelidir (13,17,49,48).

2.4.5. Klinik

2.4.5.1. Klinik Bulgular

Yenidoğanda konjenital hipotiroidinin karakteristik bulguları olguların ancak %10 ile 15'inde görülmektedir. Klinik bulgular skorlanmakta ve 5'in üzerinde skor alan olgular hipotiroidi olarak yorumlanmaktadır. Klinik bulguların skorlanması Tablo 2'de gösterilmiştir (50). Bulguların derecesi yaş ve hipotiroidizimin derecesi ile artmaktadır. Bulguların görülme sıklığı;

2.4.5.1.1. Erken neonatal dönemde (50)

a) Uzamış sarılık (>3gün). Primer hipotiroidide konjuge olmayan hiperbilirubinemi, hipotalamohipofizer hipotiroidide ise konjuge olmayan ve konjuge hiperbilirubinemi görülmektedir.

- b) Ödem
- c) Gestasyon yaşı > 40 hafta
- d) Doğum ağırlığı > 3.5 kg
- e) Zayıf beslenme
- f) Hipotermi
- g) Abdominal distansiyon
- h) Büyük arka fontanel (>5 mm)

2.4.5.1.2. İlk ay görülen bulgular

- a) Periferik siyanoz ve kutis marmoratus
- b) Solunum güçlüğü
- c) Zayıf emme, ağırlık kazanamama
- d) Gayta sıklığında azalma
- e) Aktivitesinde azalma ve letarji

2.4.5.1.3. İlk 3 ayda görülen bulgular

- a) Göbek fıtığı
- b) Kabızlık
- c) Kuru, kaba cilt
- d) Büyük dil
- e) Yaygın miksödem
- f) Seste kalınlaşma

Tablo 2. Konjenital hipotiroidinin klinik bulgularının skorlanması (50)

Semptomlar	Skor
Umbilikal herni	2
Kız	1
Hipotermi	1
Miksödem	2
Makroglossi	1
Hipotoni□	1
Uzamış sarılık	1
Kuru, kaba cilt	1
Arka fontanel açıklığı	1
Kabızlık	2
Gestasyon yaşı (> 40 hafta)	1
Doğum kilosu (>3,5 kg)	1

Yenidoğan doğumsal hipotiroidili hastalar genellikle doğumda klinik olarak normaldirler (1). Bunun nedeni plasentadan geçen ve yenidoğanda normalin 1/3'ü kadar düzeyini sağlayan annenin T4 hormonu olabilir (51).

Düşük T4 düzeyleri ile birlikte olan TSH yüksekliği doğumsal hipotiroidi tanısını koyabilir (1). Tarama testlerinden önce Türkiye'de yapılan çalışmada doğumsal hipotiroidili hastaların %26'sının büyüme geriliği, %21'inin konuşma bozukluğu, %18'inin yürüme gecikmesi ile doktora başvurdukları, muayenede ise %72'sinde hipotoni, %66'sında kabızlık, %64'ünde kretenik yüz ve %64'ünde makroglossi bulunduğu gösterilmiştir (52).

Doğum ağırlıkları ve doğum boyları normal sınırlardadır. Beyindeki miksödem nedeniyle baş çevresi hafif artmış olarak bulunabilir. Glukuronid konjugasyonundaki gecikme nedeniyle uzamış sarılık en erken bulgu olabilir. Dilin büyümesi nedeniyle apne, horlama ve burun tıkanıklığı gibi solunum sorunları ortaya çıkabilir. Etkilenen bebekler az ağlarlar, sesleri kalındır, çok uyurlar, beslenmeleri azalmıştır. Klasik tedaviye cevap vermeyen kabızlık bulunabilir. Karın distandü görünümde ve genellikle göbek fıtığı mevcuttur. Vücut ısısı hafif hipotermiktir. Genital bölgelerde ve ekstremitelerde ödem olabilir. Nabız genellikle yavaştır, kalpte üfürüm ve büyüme, asemptomatik perikardiyal effüzyon bulunabilir. Makrositer anemi sıklıkla bulunur. İlerleyen yaş ile birlikte gelişim duraklar. Ön ve arka fontaneler geniş şekilde açıktır.

Gözler birbirinden uzak ve burun kökü basıktır. Dil geniştir ve açık ağzın içinden dışarıya çıkmıştır. Diş çıkartma gecikir. Boyun kısa ve kalın, ekstremiteler kısadır. Eller geniş ve parmaklar kısadır. Skleraların beyaz kalıp derinin ikterik olduğu durum olan karotenemi görülebilir. Saçlar kırılğan, seyrek ve kalındır. Ergenlikte cinsiyet olgunlaşması gecikir ya da hiç başlamaz (1). Bir çalışmada doğumsal hipotiroidi tanısı almış bebeklerin daha fazla ani bebek ölümü sendromu riski taşıdıkları belirtilmiştir. Aynı çalışmada nörolojik hasar ile birlikte kardiyopulmoner fonksiyonlarda azalma ve yutma mekanizmasında bozulmanın ölüm sebebi olabileceği belirtilmiştir (53).

2.4.6. Konjenital Hipotiroidide Tanı

Tiroid hormonları birçok organ sistemi, özellikle de beyin gelişimi açısından kritik öneme sahip olmasına rağmen, çoğu konjenital hipotiroidili bebek, doğumda normal gözükür. Bunun nedeni, hipotiroidili bebeğin plasentadan geçen tiroid hormonları etkisiyle hipotiroidizmden korunması gibi görünmektedir. Nitekim tiroid hormon sentezi olmayan yenidoğanların kord tiroid hormon düzeyi bunu iyi yansıtır. Çalışmalar bu çocukların kord tiroid hormon düzeylerinin normal çocukların kord tiroid hormon düzeylerinin 1/3-1/2'si düzeyinde olduğunu göstermiştir (54). Ayrıca konjenital hipotiroidide intraserebral T4'den T3 dönüşümün arttığı gösterilmiştir (55). KH vakalarının çoğu henüz semptom ve bulgular ortaya çıkmadan önce biyokimyasal olarak tanımlanır. Ancak %20 kadarı distal femoral epifizin hipoplazisi/yokluğu, arka fontanel açıklığının 1 cm'den daha büyük olması, indirekt hiperbilirubinemi gibi hafif birtakım semptom ve bulgular ile tespit edilebilir. Makroglossi, kaba sesle ağlama, nazal konjesyon, üfürüm, konstipasyon, letarji, sonmolans gibi belirtiler neredeyse hiçbir bebekte görülmez. Yenidoğan döneminde klinik tanı ancak %3,1 vakada olasıdır (56). En sık başvuru nedeni gelişme geriliği (%26,7), konuşma sorunu (%21,4) ve yürüme sorunu (%18,1) olarak tespit edilmiştir. En sık rastlanan bulgular ise hipotoni (%72), kabızlık (%66,8), kreten yüz görünümü (%64,6) ve makroglossi (%64,6) olarak tespit edilmiştir (56). TSH ölçümünün doğru olması için serum hemolizsiz ve nonlipemik olmalıdır (57).

2.4.6.1. Laboratuvar Bulguları ve Yenidoğan Doğumsal Hipotiroidi Laboratuvar Çalışmaları

Hipotiroidi düşünölen bebeklerde ilk basamak olarak tiroid fonksiyon testleri (T3, T4, TSH, Tiroglobulin) ve kemik maturasyonu değeriendirilir. Tiroid fonksiyon testleri değeriendirilirken bebeğin matür, prematür olması ve postnatal yaşı dikkate alınmalıdır (Tablo 3).

T3 (Total, serbest), T4 (Total, serbest) düşük, TSH yüksekse primer hipotiroidizm düşünölmür. T3, T4 düşöklüğü ile birlikte TSH düşükse santral hipotiroidi düşünölmelidir. Hipotalamik, hipofizer ayırımı için TRH testi yapılabilir (58).

Tiroglobulin değeri agenezide oldukça düşük, ektopide normalden yüksek, iyot eksikliği ve dishormonogenezisde oldukça yüksek bulunur. Prolaktin değeri TSH ile paralel şekilde artabilir.

Tablo 3. Yenidoğan Tiroid Fonksiyonları

Dönem	T3 (ng/dl)	R T3 (ng/dl)	T4 (mikrog/dl)	TSH mu/L	TGB mg/dl	Tg ng/ml
Kord kanı	50 (14-86)	224 (100-501)	10,8 (6,6-1,5)	10 (1-20)	3 (0,8-5,2)	24 (2-54)
1-3 gün	420 (100-700)	165 (49-281)	16,5 (11-21,5)	12 (1-20)	3 (0,8-5,2)	45 (1-110)
4-7 gün						
Preterm	95 (10-178)	137(60-210)	7,3 (1-13,4)	10,2 (1-20)	2,1(1,1-3,1)	106 (6-230)
Term	186 (36-316)	146(34-258)	14,1 (8,1-20,9)	5,6 (1-10)	2,8(0,6-5)	42 (2-106)
1-4 hafta	225 (105-345)	90 (26-290)	12,7 (8,2-17,2)	2,3 (0,5-6,5)	2,8 (0,6-5)	55 (9-101)
1-12 ay	175 (105-245)	40 (11-129)	11,1 (5,9-16,3)	2,3 (0,5-6,5)	2,6 (1,6-3,6)	26 (5-45)

Kemik matürasyonu için diz grafisi çekilir, femur alt ve tibial üst çekirdeklerin boyutu değerlendirilir ve epifiz gelişim bozukluğu (epifizer disgenez) araştırılır. Ancak kemik matürasyon gecikmesi hipotiroidi vakalarının % 40-73'ünde bulunmayabilir.

Tiroid bezinin ultrasonografik incelemesinde önemli bir basamaktır. USG ile tiroid volümü, agenez, hipoplazi, hemiaenez ve ektopi belirlenir.

Tiroid bezi sintigrafisi ¹²³I-Na veya ^{99m}Tc Na perteknetatla yapılabilir. Sintigrafi ile agenez, guatr, ektopi ve hemiaenez saptanır. Bir bebekte sintigrafi ile

bez görüntüsü alınmıyor ancak USG ile saptanabiliyorsa, tanı olarak iyot yakalama defekti veya anneden geçen inhibitör antikörlerin varlığı akla getirilmelidir.

EKG'de düşük voltaj, QT uzaması, bozuk T dalgası elde edilebilir. Yenidoğan bebeklerde hipoglisemi, hiponatremi, kreatinin yüksekliği görülebilir. Santral hipotiroidi ve tiroid hormon direncinde metabolik parametreler olarak kolesterol, alkalin fosfataz, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), ferritin ve kreatin kinaz bakılabilir.

KH'ye eşlik eden, gözlenebilen veya bilinmeyen malformasyonlar için özel araştırmalar yapılabilir. Bunlar arasında en çok bilinen 22q 11 delesyonunun oluşturduğu spektrumdur. Bu spektrum içinde asimetrik ağlama yüzü, Di George bulguları, hipoparatiroidi ve konjenital kalp hastalıkları yer almaktadır. Ayrıca TSH cevapsızlığında psödohipoparatiroidi birlikte bulunabilmektedir (59).

2.4.6.2. Konjenital Hipotiroidi Tanısında Sintigrafi ve Ultrason

Yenidoğanda KH'nin anatomik tanısı için sintigrafi altın standarttır. Sintigrafi tedavinin ilk birkaç gününde yapılabilir. Bu nedenle görüntüleme yaptırmak gerekçesi ile tedavi geciktirilmemelidir (60).

Sintigrafi I123 veya Na technetium 99m pertechnatate ile yapılır. Sintigrafide alınan radyasyon dozu genellikle 0,925 mBq (25 µ Ci) dir. Bu doz çok düşük doz olup, toplam alınan radyasyon 2-3 akciğer grafisi çekilmesi ile alınan radyasyona denktir (48). Ektopik tiroidi saptamada ultrason (USG), sintigrafiden daha az duyarlıdır. Fakat son yıllarda yapılan çalışmalar renkli Doppler USG'nin duyarlılığının yüksek olduğu yönündedir (61). Sintigrafide uptake yoksa, tiroid bezi atrezisi, TSH rezistansı, iyot yakalama kusuru ve TSH-R blokajı yapan immunoglobulin varlığı düşünülebilir.

2.4.7. Tedavi

Tedavinin optimizasyonu için hastanın bir pediatrik endokrinolog tarafından takip edilmesi tavsiye edilir. Tedavinin amacı, uygun olan tiroid hormon replasmanı mümkün olan en erken zamanda başlanarak entelektüel gelişimin optimize edilmesi,

normal büyümenin ve gelişmenin sağlanması, normal veya normale yakın zeka ve zihinsel gelişim elde edilmesidir. Tedavide ilk kez 1949 yılında sentezlenmiş olan T4 tercih edilir (62). Tabletler kırılabilir, anne sütü veya birkaç mililitre su ile süspansiyon yapılarak kullanılabilir. Başlangıç tedavisinde amaç, T4 düzeyinin 2 hafta içinde, TSH düzeyinin 1 ay içinde normalleştirilmesidir. Tedavi dozu 10-15 µg/kg/gün T4'dür. Bu doz, genellikle T4 düzeyini 3 gün içinde, TSH düzeyini ise 2 hafta içinde normal aralığa getirir (63). T4 ve FT4 ortalamasının üst yarısında (özellikle ilk 1 yıl), TSH ise düşük düzeyde (özellikle ilk 3 yıl 0,5-2 mU/L) tutulması önerilmektedir. Santral hipotiroidide kullanılacak T4 dozu normalde kullanılacak dozdan ortalama %25 oranında daha azdır. İrritabilite, uykusuzluk, huzursuzluk durumunda T4 düzeyi yüksek olabileceği yönünden kontrol edilmelidir (64). Tedavide uyumsuzluk olmadığı halde TSH düzeyi yüksek ise hipotalamik TSH direnci olabileceği hatırlanmalıdır. Tedavi T4 düzeyine göre ayarlanır. Bu durum genellikle birkaç ay sonra düzelir; %10 vakada ise uygunsuz TSH yüksekliği devam edebilir. Kanıta dayalı bilgilerimiz prematürelde TSH yüksekliği olmaksızın T4 düşüklüğünde tedavinin zeka gelişimi üzerine olumlu etki yapmadığı yönündedir (65,66,67). T4'e ilave T3 tedavisinin, yalnız T4 tedavisine göre herhangi bir avantajı olduğu saptanmamıştır (68).

Tablo 4. Tedavide kullanılan tiroksin dozu (50)

Yaş	L-tiroksin dozu(µg/kg/gün)
Başlangıç dozu	10-15
0-3 ay	8-12
3-6 ay	7-10
6-12 ay	6-8
1-3 yaş	4-6
3-10 yaş	3-5

2.4.7.1. Tiroksin Emilimini Etkileyen Maddeler

Soya proteini, lifli gıdalar, demir, kalsiyum, kullanılan preparatın değiştirilmesi tiroksin Emilimini etkiler. Açlık, total parantral nutrisyon ve heparin kullanılması durumunda FT4 düzeylerinin yüksek çıkabileceği hatırlanmalıdır. Opiat, steroid, dopamin ve somatostatin analogları kullanıldığı durumlarda ise TSH'ın düşük çıkabileceği hatırlanmalıdır (48,69,70).

2.4.7.2. Tedavinin Komplikasyonları

İzlemde tedavinin komplikasyonları açısından dikkatli olunmalıdır. Yüksek doz tiroid hormon düzeyinin kranial sütürlerin erken kapanmasına bağlı kraniosinestoz, zayıf konsantrasyon, davranış problemleri, büyüme ve iskelet maturasyonunun hızlanmasına neden olabileceği hatırlanmalıdır (13,25,69).

2.4.8. Konjenital Hipotiroidili Hastanın Takibi

American Clinical Laboratory Association gibi bazı kurumlar T4 yerine FT4 ile hastanın takibini tavsiye etmektedirler. Büyüme ve gelişme birkaç ayda bir izlenmelidir. İzlemde konjenital anomaliler açısından dikkatli olunmalı ve gerekli araştırmalar yapılmalıdır. Konjenital anomaliler normal populasyonda %3 oranında görülürken KH'li çocuklarda %10 oranında görülür. Kardiyovasküler anomaliler en sık görülür (71). Konjenital hipotiroidili çocuklar işitme problemleri açısından 10 kat daha yüksek risk taşırlar. Bu nedenle izlemde işitme fonksiyonları açısından izlenmelidirler (48). Bazı bebeklerde T4 değeri üst değere yakın tutulmasına rağmen TSH değeri 10-20 mU/L düzeylerinde olabilir. Bunun nedeninin intrauterin dönemde hipofiz-tiroid aksındaki geri bildirim eşik değerinin yüksek düzeyde ayarlanmış olduğu düşünülmektedir.

2.4.8.1. İzlem Sıklığı

TSH ve FT4 tedavi başladıktan 2 ve 4 hafta sonra, ilk 12 ay 1-2 ay ara ile, 1-3 yaş arası 2-3 ay ara ile, büyüme tamamlanıncaya kadar da 3-6 ay ara ile izlenmelidir (48). Uyumda sorun var veya kan değerleri anormal ya da doz değişikliği yapılmış ise bu değişikliklerden 4 hafta sonra FT4 ve TSH ölçümleri tekrarlanmalıdır. Kemik yaşı geriliği 1-2 yaşında düzelir.

2.4.8.2. Hipotiroidizmin Tekrar Değerlendirilmesi

Ektopik tiroid veya aplazik tiroid tespit edilmesi durumunda bu hastalar kalıcı KH kabul edilir. Bu durumda hipotiroidizmin tekrar değerlendirilmesi gereksizdir. Tedavi esnasında, tedaviye uyumun kötü olması veya tedavinin yetersiz olması

sonucu TSH'ın 10 mU/L'nin üzerine çıktığı durumda kalıcı KH kabul edilir. Hastanın aldığı tiroid hormonu 30 gün kesilerek TSH ve T4 düzeyleri değerlendirilir. Eğer T4 ve TSH düzeyleri normal düzeylerde ise KH'nin geçici olduğuna karar verilir. Ancak bu hastalar izlemiden çıkarılmazlar (81). Alternatif olarak tiroid hormon replasmanı %50 azaltılır. TSH 20 mU/L'nin üzerine çıkarsa kalıcı KH olduğuna karar verilerek replasman tedavisine devam edilir. Fakat tiroid hormon replasmanı %50 azaltılmasına rağmen TSH referans değerler arasında ise tedavi 30 gün süresince durdurulur ve TSH ve FT4 değerlerine bakılır. Sonuçlar referans değerleri arasında ise geçici KH kabul edilerek izlenir (48).

2.4.9. Prognoz

Tedavinin erken başlanması prognozu iyi yönde etkilemektedir. İlk 3 ayda tanı konan vakaların ortalama IQ düzeyi %89, 3-6 ay arasında tanı konan vakaların ortalama IQ düzeyi %71, 6 aydan sonra tanı konan vakaların ortalama IQ düzeyi ise %54 olarak bulunmuştur (72). Bir çalışmada 13 günden önce 9,5 µg/kg/gün'den daha yüksek T4 tedavisi başlanan ve 3 hafta içinde ötiroid olan konjenital hipotiroidik çocukların psikomotor gelişimlerinin normal olduğu görülmüştür (73).

Prognozu belirleyen bir diğer faktör T4 dozudur. Yüksek doz ve erken tedavi başlananlarda kontrol grubu ve kardeşlerine göre IQ, okul başarısı ve nörofizyolojik testler açısından yalnızca minör farklılıklar gözlenmiştir (74). Yüksek doz T4 başlanan çocukların zeka, sözel yetenek ve hafıza yönünden, düşük doz başlanan gruptan daha iyi olmasına rağmen, daha fazla anksiyete, sosyal yönden geri olma ve daha düşük konsantrasyon gibi problemlerin daha fazla olduğu gösterilmiştir (75).

Prognoz konusunda bir diğer etken konjenital hipotiroidinin etiolojisidir. Erken tanı konup tedavi başlanan KH'li çocukların verbal IQ ve performans ve total IQ düzeyi, agenezisli grupta ektopi ve dishormonogenezisli gruptan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yine aynı çalışmada IQ düzeyi >80 olan KH'li çocukların, IQ düzeyi <80 olan gruba göre tanı anındaki serum T4 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (76). Annenin ve çocuğun hipotiroidik olduğu durumlarda, tedaviye erken başlansa ve uygun tedavi uygulansa bile zeka gelişimi önemli oranda bozulmaktadır. Dolayısı ile annenin tiroid fonksiyonları çocuk zeka gelişimi açısından

son derece önemlidir (20,77,78).

Annenin hamilelik dönemi boyunca tiroid fonksiyonları açısından takibi çocuğun nörolojik gelişimi açısından son derece önemlidir. Tedaviye uyum prognoz açısından son derece önemlidir. TSH yükseklikleri genellikle tedaviye uyumun kötü olduğunu veya T4 biyoyararlanımının iyi olmadığını gösterir. Altı aydan sonraki tiroid hormon tedavisi esnasında TSH'nın dört veya daha fazla kez 5 mU/L'nin üzerinde saptanmasının okul başarısını olumsuz etkilediği gösterilmiştir (64). Uygun tedavi ile bu çocukların büyüme hızları ve yetişkin boyları normaldir (79,80). Generalize tiroid hormon direnci durumunda prognoz kötüdür.

2.5. Oksidatif Stres ve Total Antioksidan Kapasite

Atomlarda elektronlar orbital adı verilen uzaysal bölgede belirli enerji düzeylerinde, birbirine zıt momentli çiftler halinde bulunurlar (82). Serbest radikaller; radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkması veya ilavesi sonucu elektron çiftinin dengesinin bozulmasıyla oluşan, dış yörüngesinde eşleşmemiş elektron taşıyan, organik ve inorganik moleküller ile reaksiyona girebilme yeteneğine sahip, yüksek oranda reaktif kısa ömürlü bileşiklerdir (83). Normal metabolizma sırasında ya da patolojik intra ve ekstraselüler olaylarla ortaya çıkan serbest radikallerin etkileri oksidatif stres olarak adlandırılır. Bu radikaller ortamdaki uzaklaştırılmadığı takdirde, enzim ve proteinleri inaktive ederek veya serbest radikalın kendisi primer olarak hücre hasarına veya ölümüne neden olabilir (83). Sonuçta serbest radikaller erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın etyopatogenezinde suçlanmaktadır (84,85,86).

2.5.1. Serbest Oksijen Radikalleri

2.5.1.1. Tanım

Serbest radikaller dış orbitallerinde tek sayıda ortaklanmamış elektron taşıyan, elektrik yüklü veya yüksüz olabilen atom veya moleküllerdir. Bu bileşikler organizmada normal metabolik yolların işleyişi sırasında oluştuğu gibi, çeşitli dış etkenlerin etkisi ile de oluşmaktadır. Çok kısa yaşam süreli, ancak yapılarındaki

dengesizlik nedeni ile çok aktif yapılı olan serbest radikaller tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilme özelliği göstermektedir (87).

Organizmada serbest radikallerin zararlı etkilerini ortaya koymadan etkisizleştirilmesini sağlayan güçlü savunma sistemi bulunmaktadır. Serbest radikal oluşum hızı ile etkisizleştirilme hızı dengede olduğu sürece organizma bu bileşiklerden etkilenmemektedir. Serbest radikaller başlıca oksijenden türemektedir. Fakat organizmada oksijen türevi serbest radikaller dışında karbon ve kükürt merkezli radikaller de oluşmaktadır (88,89).

Oksijen canlıların yaşamlarını sürdürmeleri için mutlak gerekli bir elementtir. Hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan geçerek su haline dönüşmektedir. Bu sırada hücre kendisi için gerekli enerjiyi sağlamaktadır. Fakat bu süreçte oksijenin %1-3'ü tam olarak suya dönüşmez, süperoksit anyonu ve hidroksil radikali oluşur (90).

2.5.1.2. Serbest Radikaller Nasıl Oluşur

Biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en önemlisi oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikalleri, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren birçok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir (91,92). Bu işlemde oksijen, elektron transport zincirinde direkt basamaklar halinde suya indirgenmektedir. İndirgenme sonucunda her bir basamakta serbest oksijen radikalleri açığa çıkmaktadır. Kontrollü enflamatuar reaksiyonun bir parçası olan fagositler tarafından oluşturulabilmekte, bazen iyonize radyasyon, ultraviyole ışığı, hava kirliliği, sigara dumanı, hiperoksi, fazla egzersiz ve iskemi nedeniyle de serbest radikaller meydana gelebilmektedir (91,93,94).

Serbest radikaller başlıca 3 temel mekanizma ile oluşmaktadır (95).

1.Kovalent bağlı radikal olmayan bir molekülün bağlarının koparılması sonucu iki ayrı radikal oluşumu ile.

2.Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya bir molekülün bölünmesi ile.

3.Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile.

Serbest radikallerin en dış yörüngesindeki çiftleşmemiş elektron, sonuç olarak

oluşan serbest radikalın yükünü değiştirmez. Elektriksel olarak pozitif yüklü, negatif yüklü, nötral, organik veya inorganik moleküller şeklinde olabilirler.

En önemli serbest oksijen radikalleri O_2^- (süperoksit) radikali, H_2O_2 (hidrojen peroksit), OH^- (hidroksil radikali) ve singlet oksijendir. Bunların dışında $HOCl$ (hipoklorid), ROO (peroksil radikali), $RCOO$ (organik peroksit radikali), HO_2^- (perhidroksil radikali), RO (alfoksil radikali) gibi reaktif oksijen türevleri sayılabilir.

Sonuçta serbest radikaller erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın etyopatogenezinde suçlanmaktadır (96-97). Reaktif oksijen radikallerinin kaynakları tablo 5’da sunulmuştur.

Tablo 5. Reaktif Oksijen radikallerin kaynakları (98)

Endojen Kaynaklar

1. Otooksidasyon: Aerobik metabolizmadan kaynaklanırlar, süperoksit primer oluşan radikaldir.
2. Enzimatik oksidasyon: Birçok enzim sisteminin ürünü olarak oluşabilirler.
3. Subsellüler organeller: Mitokondri, mikrozomlar, peroksizom ve çekirdek gibi organeller oksijen oluşturabilirler. Mitokondri hücrelerdeki esas indirgenmiş oksijen kaynağıdır.
4. Respiratuar patlama: Fagositik hücrelerin, fagositoz esnasında fazla miktarda oksijen tüketmesidir.
5. İskemi reperfüzyon hasarı.
6. Geçiş elementlerin iyonları: Bakır ve demir, serbest radikal hasarının oluşumunda ve lipid peroksidasyonunu kolaylaştırmada rol oynar.

Ekzojen Kaynaklar

1. İlaçlar (Bleomisin, antrasiklinler, metotreksat, nitrofurantoin, penisilamin, sülfasalazin vb.)
 2. Radyasyon: Elektromanyetik veya partiküler radyasyon, kendi enerjilerini su gibi hücrenel komponentlere transfer ederek radikal oluştururlar.
 3. Sigara: Aldehitler, epoksitler, peroksitler gibi gaz yapısında çok sayıda oksidan madde içerir.
 4. Gazlar: Ozon güçlü bir oksidan maddedir. İnvitro lipid peroksidasyonuna yol açar.
 5. İnorganik partiküller: Asbest, slika gibi tozların inhalasyonu serbest radikal oluşumuna yol açabilir.
-

2.5.1.2.1. Süperoksit Radikali (O_2^-)

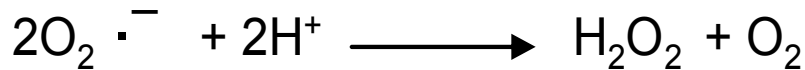
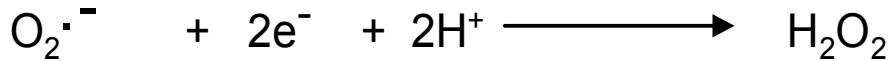
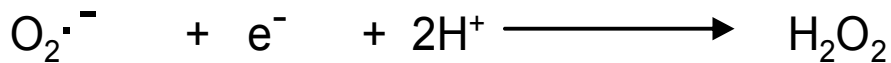
Canlılarda oluştuğu ilk gösterilen radikal olan süperoksit zedeleyici özelliği

fazla olmayan bir serbest radikal türevi olup H₂O₂ kaynağıdır. O₂⁻ iyonu ya da kovalent bağlı —O—O— grubu içerir. Sodyum metali hava ile teması sonucu peroksit oluşturur. Potasyum ve diğer alkali metaller ise aynı tip tepkime ile süperoksit meydana getirirler. Oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkisi vardır. Bazı biyolojik moleküller aerobik ortamda oksitlenirken süperoksit yapımına neden olmaktadır. Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin % 1-5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanmaktadır. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda süperoksit üretilerek, fagozom içine ve buldukları ortama verilmektedir. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatmaktadır (99,100).

Zar fosfolipidleri nedeniyle hücre zarı yüzeyleri sitoplazmaya göre daha asidiktir ve süperoksit burada daha kolayca bir proton alarak hidrojen peroksit radikalini oluşturabilmektedir. Bu radikal çok reaktif bir tür olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonunu başlatabilmekte ve antioksidanları oksitleyebilmektedir (101,102).

2.5.1.2.2. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektronla indirgenmesi ya da süperoksidlerin enzimatik ve enzimatik olmayan dismutasyon tepkimeleri sonucunda oluşmaktadır.



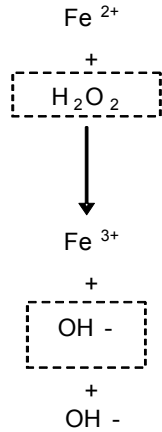
Hidrojen peroksit (H₂O₂) soluk mavi renkte; sulandırıldığında ise renksiz hale gelen bir bileşiktir. Çok güçsüz bir asit olan bileşik; özellikle kâğıt sanayinde kâğıtlara

beyaz renk vermek için üretilmektedir. Bileşik ayrıca dezenfektasyon, oksitleme, antiseptik üretimi ve roket yakıtı üretiminde de kullanılmaktadır. Oksitleyici bir tür olarak bilinmesinin nedeni, metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olmasındandır. Hidrojen peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek, yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturmaktadır. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilmektedir (101,102,103).

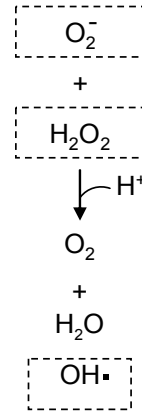
2.5.1.2.3. Hidroksil Radikali (OH[•])

Hidroksil radikali (OH[•]), Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşmaktadır. Ayrıca suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda oluşur.

The fenton reaction



The Haber- Weiss reaction



Çok reaktif bir ajandır. Normal biyolojik fonksiyonlarda da kullanılmaktadır. Fagositoz ve çeşitli enzimatik katalizlerde üretilmektedir (104,101,102,105).

Dokular γ radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorbe edilmekte ve radyasyon, oksijen ile hidrojen arasında kovalent bağa neden olmaktadır. H₂O₂'nin UV ışığına maruz kalması ile de hidroksil radikali oluşabilmektedir (106,102,107).

Hidroksil radikali en reaktif radikal olarak bilinmekte ve her moleküle

saldırarak hasar meydana getirebilmektedir. DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşebilmektedir. Özellikle, araşidonik asitler gibi doymamış yağ asit yan zincirlerinden hidrojen atomunu çıkartmakta ve sonuçta su oluşumunu sağlamaktadır. Hidroksil radikali ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (101,102).

2.5.1.2.4. Singlet Oksijen (O_2^{\cdot})

Oksijenin uyarılmış şekline 'singlet oksijen' denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir (102).

Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Bu bileşiklerin başında bilirubin, tokoferoller, fenoller, karotenler, DNA, kolesterol, NADPH, triptofan, metionin, sistein ve histidin gibi bileşikler gelmektedir. Bilirubin, karotenler, histidin, metionin ve bazı kimyasal bileşikler singlet oksijeni temizleyerek ona bağlı tepkimeleri inhibe edebilmektedir (109,101,102).

2.5.1.3. Membranların Lipid Peroksidasyonu

Serbest oksijen radikalleri, hücre ve organel zarlarında lipid peroksidasyonuna neden olabilmektedirler. Hücre zarlarında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona uğrayabilmektedirler (108,102).

Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin yağ asitlerinden hidrojen atomunu çıkarmak için yaptıkları atakla başlamakta ve zincir reaksiyonu şeklinde ilerlemektedir. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Hidroksil radikali, fosfolipaz A_2 'yi stimüle ederek araşidonik asit salınımına yol açmaktadır. Araşidonik asitten de bir hidrojen atomu çıkararak lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir (108,109).

Başlangıçta serbest radikaller, bir lipid karbon merkezli radikalden üretilmiş olan karbon zincirinden, hidrojen atomunu açığa çıkarmaktadır. Sonuçta karbon

merkezli radikal oluşmaktadır. Bu lipid radikal, moleküler oksijen ile reaksiyona girer, linoleik asit peroksiradikali oluşmasını sağlar ve oksidasyon zincirini başlatabilir. Üretilen peroksiradikal, elektronları ve diğer duyarlı yağ asitlerini alarak lipid radikal ve lipid hidroperoksitleri oluşturur. Bunun yanında süperoksit lipid peroksidasyonunu bitirici etki de gösterebilir (101,102,100,104,110).

Membran fosfolipidlerinin peroksidasyonu, permeabilitede ve membran akışkanlığında değişikliklere yol açmaktadır. Permeabilite özelliklerinin değişmesi anormal Ca^{+2} girişine yol açarak hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve oksidasyonla fosforilasyonun ayrılmasına yol açabilmektedir. Sinir lifleri etrafındaki miyelin kılıfı peroksidasyonu (demyelinizasyon) nörolojik hastalıklara neden olabilmektedir. Akciğer sürfaktanının peroksidasyonu ise atelektazi ve pulmoner disfonksiyona (ARDS) yol açabilmektedir (106,102,110).

Peroksiradikali, poliansatüre yağ asidi moleküllerini okside edebilmekte, radikallerin ve aldehidlerin ortaya çıkmasına neden olan hidroperoksitlerin meydana gelmesini sağlayabilmektedir. Aldehidler ise bu maddelerin yıkılması sırasında oluşmakta ve uzun ömürlü olduklarından hücre hasarının yayılmasına neden olabilmektedirler. Bu aldehidler arasında en iyi bilinenleri MDA (malondialdehit) ve 4 hidroksi alkenaldir. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu MDA oluşumu ile sonuçlanmaktadır (101).

MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, ancak lipid peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon göstermektedir. Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna sebep olmaktadır. Bunun sonucunda da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özellikleri değişmektedir (101,111).

Lipid peroksidasyonu sonucu açığa çıkan ürünler, membran permeabilitesini ve mikroviskozitesini önemli ölçüde etkilemektedirler. Membranlardaki yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşan kısa zincirli yağ asitleri ve aminoasitleri içeren yapısal proteinlerin oksidasyonu, membran permeabilitesinin artmasına ve membrandaki akışkanlığın azalmasına neden olmaktadır (102).

Lipid hidroperoksidleri ve lipidhidroperoksi radikalleri, serbest oksijen radikalleri gibi aynı hücrenin birçok komponentiyle reaksiyona girerek, hücresel ve metabolik fonksiyonlar üzerinde toksik etkilerini göstermektedirler. Bu etkiler:

Membran komponentlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmalarına neden olan MDA, iç membranın deformabilite, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzeyindeki determinantların agregasyonu gibi bazı özelliklerini değiştirebilmektedir.

Transmembran iyon gradientini bozarak, Ca^{+2} gibi iyonlara karşı spesifik olmayan geçirgenliği arttırabilmektedirler.

Mitokondride oksidatif fosforilasyonu çözerler ve mikrozomal enzim aktivitelerinde değişiklik oluşturabilirler. Subsellüler organellerin (lizozom gibi) bütünlüğünün kaybolmasına yol açabilirler.

Ayrıca, DNA'nın nitrojen bazlarıyla da reaksiyona girebilmektedirler (102).

2.5.1.4. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu

Proteinler, serbest radikal hasarına duyarlı moleküllerdir. Serbest radikallerin etkisi ile bu moleküllerin sülfhidril gruplarında hasar meydana gelebilmektedir. Protein moleküllerinin yapısı değişmekte ve oksidasyon reaksiyonları sonucu büyük agregatlar haline dönüşebilmektedirler (102).

Serbest radikallerin protein molekülleri üzerindeki etkileri ile oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır (112):

- 1) Aminoasitlerin modifikasyonu
- 2) Proteinlerin fragmantasyonu
- 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalar

Serbest radikaller, polipeptit zincirlerinde fragmantasyona yol açabilirler. Bu şekilde oksidatif modifikasyon yolu ile sitozolik nötral proteazlar kritik enzimlerin yıkımını gerçekleştirebilirler. Aromatik aminoasitler de oksidatif ataklara çok hassas

moleküllerdir. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenik yapıda değişmeye ve proteolize hassasiyete neden olabilmektedir. Radikaller, enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına da neden olabilmektedirler (102).

Serbest radikallerin etkisiyle, IgG ve albuminin üç boyutlu yapıları bozulmaktadır. Yine bir protein olan α -1 Proteinaz İnhibitörünün, oksijen radikalleri tarafından inhibisyonu amfizem gelişimiyle sonuçlanmaktadır (110).

Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görebilmektedir. Özellikle okside olmuş hemoglobinin O_2 veya H_2O_2 ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olmaktadır (102).

2.5.1.5. DNA Lezyonları

Nükleik asitler, serbest radikallere bağlı değişikliklere duyarlıdır. Hidroksil radikallerin DNA ile tepkimesi sonucunda baz modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilmektedir (108,113,101).

Oksijen radikalleri, oksidatif yarıma ile DNA hasarına yol açabilmektedir. Özellikle pirimidinler (timin) en hassas yapılardır. DNA halatlarının kopması, DNA çift sarmalı ayrılması sonucu hücrede mutasyonlar ve ölüm gelişebilmektedir. 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OhdG), oksidatif DNA hasarının bir göstergesidir. Yenidoğan ve hipokside kalan bebeklerde yüksek olduğu bildirilmektedir (102,108).

2.5.1.6. Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir (102).

Enflamatuar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen lökositlerden extrasellüler sıvıya salınan H_2O_2 ve O_2 , buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalamaktadır. Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunduğundan, bunun oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunmaktadır (102).

2.5.1.7. İnsan Vücutunda Serbest Radikallerinin Hedef Organları

Yüzden fazla hastalık, serbest oksijen radikalleri ile ilişkilendirilmektedir. Serbest radikaller, sinir sisteminde intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi, travmatik beyin hasarı ve beyin tümörleri etyopatogenezinde rol oynamaktadır. Gözlerde ise katarakt, retinopati, maküler dejenerasyon oluşumuna neden olabilmektedir. Akciğer ve solunum sisteminde astım, amfizem, respiratuar distress sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığına; böbreklerde ise glomerulonefrit ve renal yetmezlik sırasında doku hasarına neden olmaktadır. Gastrointestinal sistemde nekrotizan enterokolit ve Crohn hastalığı patogenezinde rol oynamakta; ayrıca hemoglobin ve immun sistem defektleri oluşturmaktadırlar. Serbest oksijen radikalleri ayrıca, erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar ve enflamatuar hastalıkların etyopatogenezinde de suçlanmaktadır (102,103).

2.5.2. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma

2.5.2.1. Antioksidan etki tipleri

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler:

1. Toplayıcı etki (Scavenging etki): Serbest oksijen radikallerini tutma ya da çok daha zayıf yeni bir moleküle çevirme işlemine “toplayıcı etki” denilmektedir. Bilirubin, antioksidan enzimler, trakeobronşial mukus ve küçük antioksidan moleküller bu tip bir etki göstermektedirler (114,115).

2. Bastırıcı etki (Quencher etki): Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip, onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ya da inaktif biçime dönüştüren etki “bastırıcı etki” olarak adlandırılmaktadır. Vitaminler, bu tarz bir etkiye sahiptirler. Bilirubin bu tarz antioksidan etkisi de vardır (116,117,102).

3. Zincir kırıcı (Chain-breaking etki): Serbest oksijen radikallerine bağlanarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye “zincir kırıcı etki” denir. Bilirubin, hemoglobin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler (118,119,102).

4. Onarıcı etki (Repair etki): Onarıcı etki üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Oksidatif hasar görmüş DNA molekülünü tamir eden enzimler bu guruba

örnek olarak verilebilir (102,120,121).

2.5.2.2. Antioksidan Sistemler

Vücutta reaktif oksijen türlerinin düzeylerini kontrol altında tutmak ve oluşturabilecekleri hasarları engellemek için birçok savunma mekanizmaları bulunmaktadır (122,113).

Serbest radikalleri metabolize eden, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran bu maddelere antioksidan maddeler denilmektedir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ya da reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedirler. Aerobik hücrelerde pek çok antioksidan sistem bulunmaktadır. Bu antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır (113,102,110).

Endojen antioksidanlar, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzim olan antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit, α -tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadırlar (123,124).

Eksojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, C vitamini, E vitamini, asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, non steroid antienflamatuar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (113,102).

Antioksidanlar ayrıca primer, sekonder ve tersiyer olarak da sınıflandırılmaktadır. Yeni serbest radikal formasyonunu önleyen antioksidanlar primer antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır. Örnek olarak SOD, GPx, metal bağlayan proteinler, ferritin, seruloplazmin, demir, hemopeksin, haptoglobulin gösterilebilir. Bazıları ise metal iyonları ile reaksiyona girebilecek olan peroksitleri yok ederek serbest radikallerin oluşumunu önlemektedirler (125). Sekonder antioksidanlar, zincir kırıcı reaksiyon ile serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, C vitamini, β -karoten, ürik asit ve albumin gibi maddeler bu

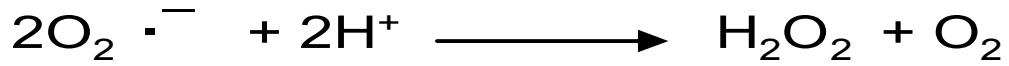
sınıfta yer almaktadırlar. Lipid peroksidasyon zincirini kıran bir antioksidan olan α -tokoferol hücre zarında bulunmaktadır. Askorbik asit suda erimekte ve radikal toplayıcı olarak rol almakta, E vitamininin etkisini arttırmaktadır. Ürik asit ksantin oksidazı inhibe ederek serbest radikal oluşumunu azaltmaktadır (126).

Tersiyer antioksidanlar, serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarırlar. DNA'yı onaran enzimleri de bu grupta yer almaktadırlar.

2.5.2.2.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.5.2.2.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD, substrat olarak serbest oksijen radikallerinin kullanan ve süperoksiti hidrojen perokside çeviren bir metalloenzimdir.



Bu reaksiyon “oksidatif strese karşı ilk savunma” olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü, süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Lösemi, iskemi, hepatit, müsküler distrofi, respiratuar distres sendromu, böbrek yetmezliği, Fankoni anemisi, akciğer enfeksiyonları ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir (101,102).

Aynı zamanda SOD, lipid peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. SOD'nin ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür (102).

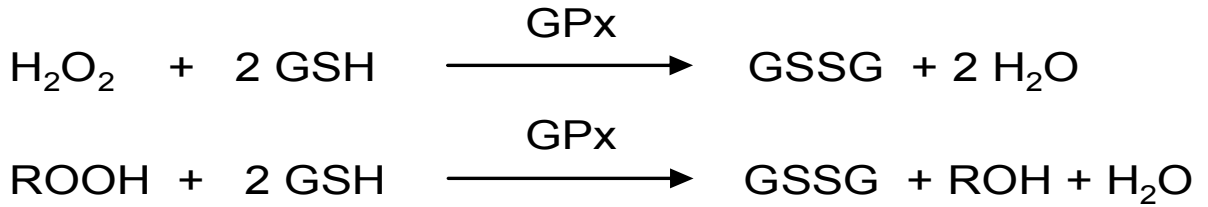
2.5.2.2.1.2. Katalaz (CAT)

Katalaz peroksisomlarda bulunan bir enzimdir. Hidrojen peroksidi su ve oksijene ayırılmaktadır. Katalaz yapısında protoporfirin-IX, Fe (Hem) grubu içerir. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarda

bulunmaktadır. Katalaz hücreyi kendi respiratuar patlamasına karşı koruyucu olarak hizmet etmektedir (113,127).

2.5.2.2.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx)

GPx, pek çok hücrede sitozollerde bulunan bir enzimdir. Glutasyon peroksidaz (glutasyon:H₂O₂ oksidoredüktaz, EC 1.11.1.9), hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir. Sitozol ve mitokondrilerde SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Ancak kapasitesi sınırlıdır. Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonunda çalışmaktadır. Kofaktör olarak selenyum elementinin kullanır (104,127).



Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesiyle oksitlenen glutasyon, glutasyon redüktaz enzimi ve başlıca pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamını sağlar (102).

Glutasyon peroksidaz fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GPx, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GPx oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar. Yapılan çalışmalarda kord kanı glutasyon peroksidaz ve total antioksidan düşüklüğü olan bebeklerde DNA hasarının yüksek olduğu gösterilmiş ve doğumda oksijen radikallerinin oluşumunun arttığı ifade edilmiştir (128).

2.5.2.2.1.4. Glutasyon-S-Transferazlar (GST)

Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadırlar. Başta araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipid hidroperoksidlere karşı glutasyon-S-transferazlar "Selenyum" bağımsız aktivite

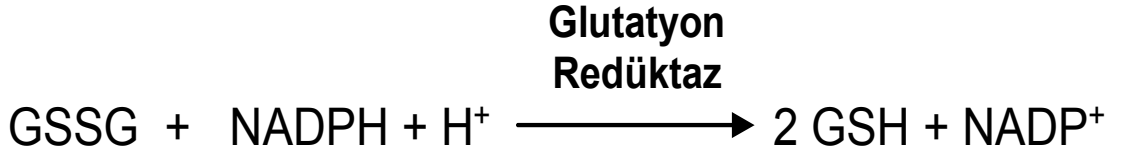
göstermektedirler (102).



Antioksidan aktivitelerine ek olarak başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahip olup bilirubin, hem ve bazı kortikosteroidler gibi endojen maddelere geri dönüşsüz olarak bağlanarak bunların hücre içi transportunda da görev almaktadırlar (102).

2.5.2.2.1.5. Glutasyon Redüktaz (GR)

Glutasyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipid peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutatyona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (102).



2.5.2.2.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz süperoksit radikalini suya çevirerek etki göstermektedir (102).

2.5.2.2.2. Non enzimatik antioksidanlar

2.5.2.2.2.1. Glutasyon (GSH)

Önemli bir hücre içi antioksidandır ve hücre dışı mesafede çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. GSH'ya antioksidan özelliğini sisteinin tiyol grubu kazandırır. Glutasyon, OH, O₂⁻ gibi reaktif oksijen türevlerinin temizleyicisidir. Serbest radikal ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. N-asetil sistein hücre membranını geçip hücre içinde sisteine dönüşerek GSH üretimini

artırır (92).

2.5.2.2.2. C Vitamini (Askorbik Asit)

Suda eriyen vitaminlerdendir. C vitaminin esas rolü indirgeyici etkisinin olmasından kaynaklanır. Çok güçlü bir indirgeyici ajan olup organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici olarak görev yapar, sulu fazlarda zincir kırıcı antioksidan olarak süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri, hipoklorik asit, aköz peroksil radikalleri ve singlet oksijen ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler (129). Lipit peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek lipitleri oksidasyona karşı korumak, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engellemek, E vitaminin rejenerasyonunda görev alarak tokoferoksil radikalının α -tokoferole indirgenmesini sağlamak gibi etkilerin yanında, fagositoz ve immün sistemde de önemli etkilerinin olduğu gösterilmiştir (130,131).

2.5.2.2.3. E Vitamini (Tokoferol)

Alfa tokoferol yağda çözünen, lipit zincirini kıran bir antioksidandır. Mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi membrandan zengin hücre kısımlarında E vitamini konsantrasyonu artmıştır. Çok güçlü bir antioksidan olan alfa tokoferol hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal ataklarına karşı korur, oluşan radikalleri temizler, lipit peroksidasyonunu inhibe eder. Askorbik asit E vitaminin etkisini artırır. E vitamini ve GPx serbest radikal etkisine karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. E vitamini, sentezlerini engeller iken GPx, oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırır (132).

2.5.2.2.4. A Vitamini (Beta Karoten)

Lipitlerde çözünebilen bir antioksidandır. Membranlarda ve lipoproteinde 20 farklı karoten tipi mevcut olup, bunlardan en önemlisi β -karotendir. β -Karoten güçlü bir singlet oksijen temizleyicisi olmanın yanında, zincir kıran bir antioksidan olarak da etki ederek peroksit radikalleri oluşumunu engeller. Bunun yanında üreme ve görme fonksiyonları, büyüme ve epitel hücre sağlamlığı üzerinde de önemli etkileri vardır (133).

2.5.2.2.2.5. Seruloplazmin

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı, bakır içeren ve taşıyan akut faz proteini seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın ferooksidaz aktivitesi göstererek demiri okside eder. Böylece Fenton reaksiyonunu ve serbest radikal oluşumunu inhibe eder (134).

2.5.2.2.2.6. Melatonin (MLT)

Pineal bezden salgılanan melatonin, indol yapısında bir nöro-hormon olup, güçlü bir endojen serbest radikal toplayıcısıdır. Bilinen antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir. Hidroksil serbest radikallerini ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır. Lipofilik olması nedeniyle hücrenin neredeyse bütün organellerine ve hücrenin çekirdeğine ulaşabilir, böylece çok geniş bir dağılımda antioksidan aktivite gösterir. Hücre çekirdeğine girebilmesi nedeniyle DNA'yı serbest radikallerin etkisinden korur. Melatonin, klinik açıdan antikanserojen ve antioksidan etkileri olan bir ajandır (135).

2.5.2.2.2.7. Ferritin, Transferrin ve Laktoferrin

Bu üç molekül de demiri bağlayarak serbest radikal oluşumunu engeller. Ferritin dokulardaki demiri, transferrin dolaşımdaki demiri ve laktoferrin de lökositlerdeki demiri bağlar (136,137).

Bunlardan başka hemoglobin, miyoglobin, ürik asit, sistein ve metiyonin, albumin, bilirubin, seruloplazmin, kreatinin ve östrojenler de enzimatik olmayan endojen antioksidanlardan olup, serbest radikallere karşı koruyucu rol oynamaktadırlar (137).

2.5.2.3. Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Çünkü kan antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasını ve dağıtımını

gerçekleştirmektedir (138).

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferin ve seruloplazmin, ürik asit, E vitamini, C vitamini gibi proteinler yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır (118,140).

Albumin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin %85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Bunun nedeni, kanda bilirubin, glutatyon, flavinoidler, alfa tokoferol ve beta karoten gibi antioksidan sistemin komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Yenidoğanlarda ise bu sistemin en önemli bileşenlerini bilirubin ve ürik asit oluşturmaktadır. Bağ kıran antioksidanlar (bilirubin, sülfhidril grupları, C vitamini, E vitamini) özellikle yenidoğanlarda total antioksidan sisteme önemli katkıda bulunmaktadır (138,139,140,141).

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjist olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması gösterilebilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Örneğin yenidoğanda postnatal dönemde fizyolojik şartlarda plazmada ürik asit, C vitamini ve sülfhidril grupları azalırken, bilirubin ve E vitamini düzeyleri artmaktadır. Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (142,143).

Hasta yenidoğanlarda plazma antioksidan kapasitesi hastalıktan veya tedavi yöntemlerinden etkilenebilmektedir. Örneğin hemoliz ile plazma bilirubin düzeyinin yükselmesi ve fototerapi ile azalması, anüri ile ürik asit seviyesinin artması ve diüretikler ile düşmesi gibi nedenlerle antioksidan kapasitede değişiklikler oluşabilmektedir (140).

Beslenme şekli de antioksidan konsantrasyonu etkileyebilmektedir. Örneğin anne sütü ile beslenen bebeklerde, antioksidan birer madde olan bilirubin ve karotenoidler, formüle mama ile beslenen bebeklerden daha yüksek olarak saptanmaktadır (140,144).

Bilirubin, fizyolojik sarılıkta plazmada önemli bir antioksidan role sahiptir. Sarılıklı yenidoğanlarda plazma total antioksidan kapasitenin, esas olarak bilirubinle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bilirubinün değişik fizyolojik ve patolojik durumlarda yükselmesinin organizmayı koruyucu bir reaksiyon olduğu öne sürülmektedir (139,140).

2.5.2.4. Vücutta Serbest Radikallere Karşı Savunma Gelişmesi

Hamileliğin geç dönemlerinde fetusun akciğerlerinde antioksidan enzim miktarının artış gösterdiği bildirilmektedir. Farelerde, tavşanlarda, ratlarda, SOD, GPx ve CAT enzimlerinin hamileliğin son döneminde arttığı bilinmektedir (144).

Yenidoğanlar göreceli olarak oksijen toksisitesine daha dirençli görünmektedir. Fakat özellikle antioksidan sistem komponentlerinin eksik olması nedeniyle, prematürelere oksijen toksisitesine çok duyarlıdır. Gestasyonun geç dönemlerinde artan SOD, GPx, CAT, E vitamini, seruloplazmin ve transferrin miktarının prematürite nedeniyle düşük olduğu tespit edilmiştir (141,145).

3.MATERYAL VE METOD

3.1. Total oksidan seviye (TOS): Dışarıdan vücuda doğrudan alınabilen veya vücutta bazı reaksiyonlar sırasında açığa çıkabilen ve DNA'ya etki ederek genetik hasara, lipidlere etki ederek hücre membranlarında fonksiyon kaybına, proteinlere etki ederek ise enzimlerde fonksiyon kaybına yol açabilen radikallerden oluşur.

3.2. Total antioksidan kapasite (TAK): Vücudun oksidan strese karşı çeşitli enzim, ve vitamin gibi maddelerden oluşan savunma mekanizmasıdır.

3.2.1. Birincil antioksidanlar: Yeni serbest radikal oluşumunu önlerler (süperoksit dismutaz (SOD), transferrin, seruloplazmin gibi).

3.2.2. İkincil antioksidanlar: Yeni oluşan serbest radikalleri ortamdaki uzaklaştırırlar ve radikalik reaksiyonların uzamasını engellerler (C vitamini, E vitamini, ürik asit, bilirubin, albumin gibi).

3.2.3. Üçüncül antioksidanlar: Serbest radikaller tarafından oluşturulan hücre hasarını onarırlar (metionin sülfoksit redüktaz ve DNA onarım enzimleri gibi) (7).

3.3. Hasta Grubu ve Çalışma Protokolü

Bu çalışmaya, Nisan 2010 ile Aralık 2010 tarihleri arasında, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Polikliniğine başvuran konjenital hipotiroidi tanısı alan 40 bebek alındı. Çalışma kontrollü, prospektif olarak planlandı ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı ve çalışmaya alınan her çocuk için yasal velilerinden "bilgilendirilmiş olur formu" alındı. Kontrol grubu ise tedavi öncesi ve tedavi sonrası hasta grubuyla benzer yaş ve cinsiyette sağlıklı çocuklardan oluşturuldu.

Hastaların tanı anında cinsiyet, boy, kilo, akrabalık, tanı yaşı, laboratuvar bulguları, diz grafisi, tiroid sintigrafisi değerlendirildi.

Bebeklerin doğum kilo tespiti için 10 gram hassasiyeti olan MedikaPlus marka

bebek terazisi kullanıldı. Bebeklerin baş çevresi ve boy uzunluklarının ölçümü için 0,5 cm hassasiyeti olan esneme özelliği olmayan mezürü kullanıldı.

Yenidoğanların tanı anında TSH, ST4 düzeyleri ölçümü yapılması için jelli tüpler kullanıldı. Ayrılan periferik venöz kan örnekleri 3500 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örneklerinden immunokemilüminessans yöntemi ile TSH, ST4 düzeyleri ölçümü yapıldı. Ayrıca Total oksidan seviye (TOS), total antioksidan kapasite (TAK) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) analizleri için serum örnekleri eppendorf tüplere konuldu. Serum örnekleri -80°C de derin dondurucuda saklandı.

Konjenital hipotiroidi tanısı alan hastalara levotiroksinin tedavi dozu 10-15 µg/kg/gün olarak başlandı. TSH düşük düzeyde (TSH 0,5-2 mU/L aralığında). FT4 ise ortalamanın üst yarısında (sT4 0,932-1,71 ng/dL referans aralığında) tutulması hedeflendi.

Konjenital hipotiroidi tanısı konan 40 hasta aylık kontrole çağrılarak fizik muayeneleri yapıldıktan sonra ağırlık, boy ve tiroid fonksiyon testleri (TFT) değerlendirildi. Takip edilen hastalardan 6-9. aylarda TAK, TOS ölçümü için periferik venöz kan örnekleri alındı.

Total oksidan seviye (TOS), total antioksidan kapasite (TAK) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) analizleri için jelli tüp kullanıldı. Ayrılan periferik venöz kan örnekleri 3500 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri eppendorf tüplere konuldu. Serum örnekleri -80°C de derin dondurucuda saklandı. Çalışma günü hasta ve kontrol grubu örnekleri derin dondurucudan alınarak tüm serum örnekleri oda ısısına getirildi. Adı geçen testler toplu olarak bir defada laboratuarda çalışıldı. Çalışma yöntemleri aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir.

Çalışma grubuna alınma kriterleri:

1. Miadında (gestasyon yası 38-42 hafta)
2. Doğum kilosu 2500-4500 gr olan
3. 3-30 günlük

4. Konjenital hipotiroidi haricinde başka bir hastalığı olmayan
5. İlaç kullanmayan
6. Doğumda apgar skoru 1-5 dakikada 8 ve üzeri olanlar.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

1. Preterm bebekler, 2000 gramın altında doğum ağırlığı olanlar.
2. Septisemi, dehidratasyon, akciğer hastalığı, hipoksi-anoksi, doğumsal anomali, kromozom anomalisi, metabolik hastalık, sefal hematoma, ekimoz, polisitemi, sistemik hastalık, ilave enfeksiyon veya değişik klinik patolojiler nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen yenidoğanlar serbest radikal oluşumuna neden olabilecek hastalık bulguları saptanan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.4. Yöntem

3.4.1. Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Total Antioksidan Kapasite Erel tarafından geliştirilen Rel Assay Diagnostics® kiti ile çalışıldı. Bu yöntem tam otomatik olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir methodur. Çalışma prensipleri;

Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu (pH=1,8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 µmol (NH₄)₂ Fe(SO₄)₂·6H₂O çözümlere hazırlanır.

Reaktif 2: 7,5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1,8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

Prensip: Fe²⁺-o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluşturur. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu

durdurmaktadır. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (212). **Birim:** µmol Trolox Eqv./L

3.4.2. Total Oksidant Seviye (TOS)

Erel tarafından geliştirilen Rel Assay Diagnostics® kiti ile çalışıldı. Bu yöntem tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir. Çalışma prensipleri;

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisinde 25 mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250 µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

Prensip: Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (213). **Birim:** µmol H₂O₂ Eqv. / L

3.4.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

OSİ (arbitrary unit) = TOS (µmol H₂O₂ equivalent/L) / TAK (mmol Trolox equivalent/L) × 10

Birim: AU

3.4.4. Rutin biyokimya tetkikleri

TSH, sT4 ölçümleri Hitachi marka E170 (Elecsys module) immunoassay analizöründe immunokemilüminessans immunoassay "ECLIA" yöntemi kullanılarak (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) ile tespit edildi.

3.5. Yapılan İstatistiksel Analizler

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 11,5 programı (SPSS for Windows, 11.5 SPSS Inc., USA) kullanıldı. Çalışma grubu ve kontrol grubunun değerlerinin karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için t testi (t test for independent samples), çalışma grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında ise bağımlı gruplar için t testi (t test for paired samples) kullanıldı. Çalışmamızdaki parametrelerin birbirleri ile ilişkilerine bakmak için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standard sapma olarak belirtildi ve $p>0,05$ anlamsız, $p<0,05$ değeri anlamlı, $p<0,01$ çok anlamlı, $p<0,001$ ileri düzeyde anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 40 Konjenital hipotiroidili hasta dahil edildi. Konjenital hipotiroidili hastaların tanı anındaki ortalama yaşı $13,82 \pm 6,66$ gün idi. Çalışmaya alınan hastaların 22'si (%55) kız, 18'si (%45) erkekti. Konjenital hipotiroidili hastaların kız/erkek oranı 1,22 idi. Hastaların ortalama doğum ağırlığı 3790 ± 613 gramdı.

Çalışmaya alınan tedavi öncesi hastaların; kontrol grubu olan 44 sağlıklı yenidoğanın ortalama yaşı $12,77 \pm 6,96$ gün idi. Tedavi öncesi kontrol grubunun 23'ü (%52,3) kız, 21'i (47,7) erkekti.

Çalışmaya tedavi sonrası hastaların 6-9 aylık 47 kontrol grubu sağlıklı bebek dahil edildi. Tedavi sonrası kontrol grubunun 22'si (%46,8) kız, 25'i (%53,2) erkekti. Konjenital hipotiroidili hastalar ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,805$).

Çalışmaya alınan hastaların 25'inin (% 62,5) anne ve babası arasında 1. ve 2. dereceden akrabalık vardı.

Hipotiroidili olguların sT4 düzeyleri normalin altında ve TSH düzeyleri normalin üstündeydi (sT4: $0,50 \pm 0,27$ ng/dl, TSH: $83,80 \pm 21,91$ Ulu/ml).

Çalışmaya alınan hastaların tedavi boyunca TSH ortalaması $3,30 \pm 5,35$ μ IU/mL (ortanca TSH: 1,78 μ IU/mL), FT4 ortalaması $2,19 \pm 2,14$ ng/dL (ortanca sT4: 1,65 ng/dL) idi.

Çalışmaya alınan hastaların yapılan tiroid sintigrafisinde 25'ü (%62,5) dishormonogenezis, 10'i (%25) hipoplazi, 5'ü (%12,5) atrezi idi.

Çalışmaya alınan hastaların çekilen diz grafisinde 12'si (%30) normal, 20'sinde (%50) distal femur epifizi görülmedi, 8'ine (%20) hipoplazikti. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 6' de verildi.

Tablo 6. Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri

	Hasta
Bebek sayısı	40 (18E,22K)
Yaş(gün)	13,83±6,66
Boy(cm)	52,55±2,51
Boy persantil	41±28,87
Boy SDS	-2,028±0,98
Ağırlık(gr)	3790±613,33
Ağırlık persantil	38,75±29,62
Ağırlık SDS	-0,27±1,09

Değerler ortalama ± SS şeklinde verilmiştir.

Çalışmaya alınan 40 konjenital hipotiroidili bebeğin kan serumları tedavi öncesi ve sonrasında alınarak total antioksidan kapasite (TAK), total oksidatif stres (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ), TSH, sT4 düzeyleri çalışıldı. Çalışılan bu oksidan/antioksidan parametreler, TSH, sT4 değerleri tablo 12'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan tedavi öncesi 44 kontrol ve tedavi sonrası 47 kontrol grubunun kan serumları alınarak total antioksidan kapasite (TAK), total oksidatif stres (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ) düzeyleri çalışıldı. Çalışılan bu oksidan/antioksidan parametreler tablo 8,10'da gösterilmiştir.

Tablo 7. Çalışma grubunun tedavi öncesi hasta değerleri ile tedavi öncesi kontrol grubunun değerleri

	Tedavi öncesi hasta	Tedavi öncesi kontrol	<i>p</i> değeri
Yaş(gün)	13,83±6,66	12,8±6,96	0,482
Boy(cm)	52,55±2,51	51,81±1,19	0,087
Boy persantil	41±28,87	37,59±16,06	0,499
Boy SDS	-2,028±0,98	-0,34±0,47	0,710
Ağırlık(gr)	3790±613,33	3643,18±239,57	0,145
Ağırlık persantil	38,75±29,62	33,62±13,24	0,301
Ağırlık SDS	-0,27±1,09	-0,45±0,38	0,299

$p>0,05$: anlamsız, $p<0,05$: anlamlı, $p<0,01$: çok anlamlı, $p<0,001$ ileri düzeyde anlamlı

Çalışma grubunun tedavi öncesi hasta değerleri tedavi öncesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama yaş, boy, boy persantili, boy SDS, ağırlık, ağırlık persantili, ağırlık SDS değeri ile istatistiksel olarak anlamlı (sırayla $p=0,001$, $p=0,087$, $p=0,499$, $p=0,710$, $p=0,145$, $p=0,301$, $p=0,301$, $p=0,299$) bulunmadı (Tablo 7).

Tablo 8. Çalışma grubunun tedavisi öncesi hasta TAK, TOS, OSİ değerleri ile tedavi öncesi kontrol grubunun TAK, TOS, OSİ değerleri

	Tedavi öncesi hasta	Tedavi öncesi kontrol	<i>p</i> değeri
TAK(mmol troloxEqv./L)	1,88±0,3	1,11±0,3	<0,001
TOS(µmol H2O2 Eqv./L)	21,28±5,47	17,41±3,32	<0,001
OSİ (arbitrary unit)	1,14±0,26	1,68±0,6	<0,001

TAK: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidan seviye, OSİ: Oksidatif stres indeksi

Çalışma grubunun tedavisi öncesi hasta TAK, TOS, OSİ değerleri ile tedavi öncesi kontrol grubunu ile karşılaştırıldığında ortalama TAK, TOS değerlerindeki artış ve OSİ değerleri düşüş istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p<0,001$) bulundu (Tablo 3).

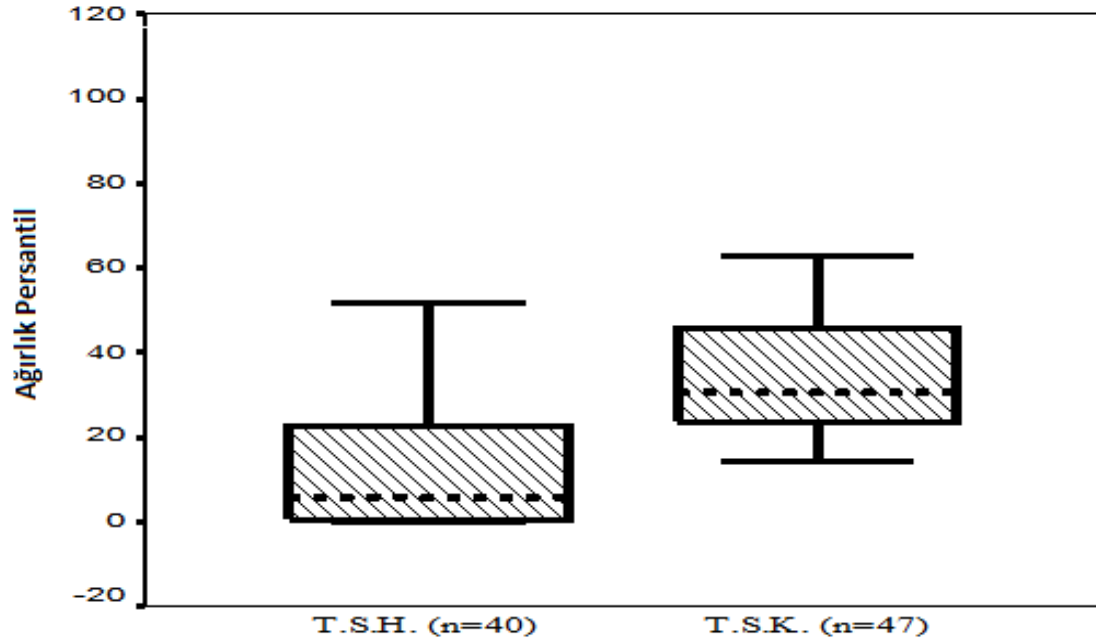
Tablo 9. Çalışma grubunun tedavi sonrası hasta değerleri ile tedavi sonrası kontrol grubunun değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi sonrası hasta	Tedavi sonrası kontrol	<i>p</i> değeri
Yaş(yıl)	0,62±0,11	0,6±0,04	0,102
Boy(cm)	66,5±3,31	68,04±1,4	0,005
Boy persantil	23,63±26,35	38,44±13,75	0,001
Boy SDS	-1,16±1,21	-0,31±0,38	<0,001
Ağırlık(gr)	6715±1539,65	7712,77±538,77	<0,001
Ağırlık persantil	16,28±23,81	34,4±11,91	<0,001
Ağırlık SDS	-1,6±1,33	-0,42±0,35	<0,001

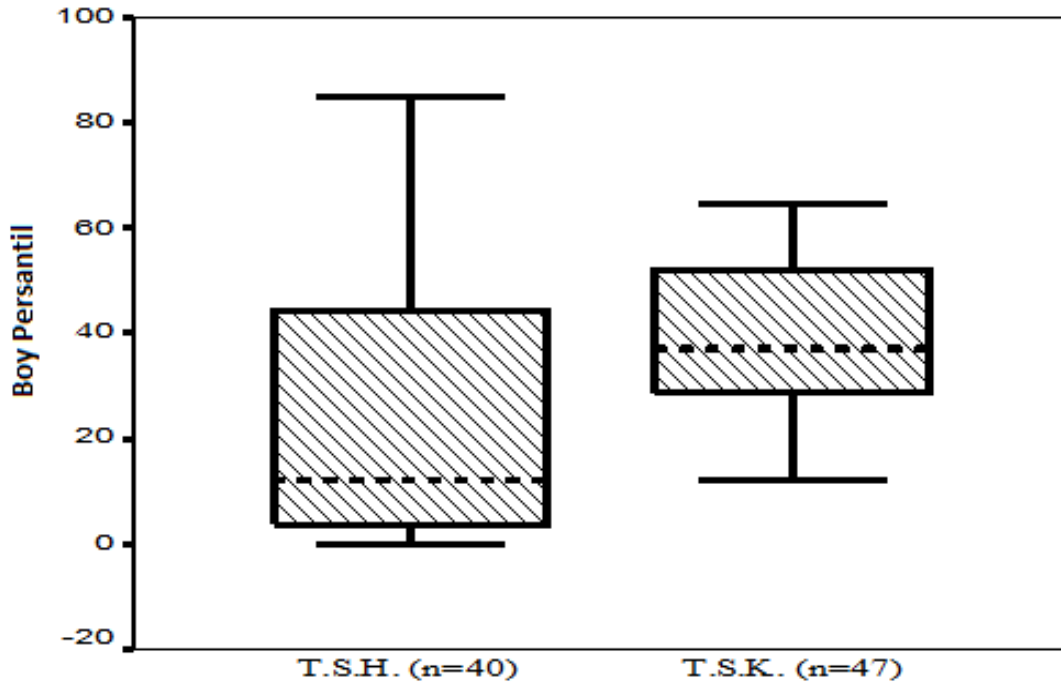
Değerler ortalama ± SS şeklinde verilmiştir.

Çalışma grubunun tedavi sonrası hasta değerleri ile tedavi sonrası kontrol

grubu değerleri karşılaştırıldığında, 6-9 aylık levotiroksin tedavisi sonrasında hastaların ortalama boy persantili, boy SDS, ağırlık, ağırlık persantili, ağırlık SDS değerlerindeki dūřuř istatistiksel olarak ileri derece anlamlı (sırayla $p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) bulundu; ortalama yař ve boy değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı (sırayla $p=0,102$, $p=0,005$) bulunmadı (Tablo 9, Őekil 1-2).



Őekil 1. Çalışma grubunda ortalama ağırlık persantil değerinin levotiroksin tedavisi sonrası dūřmesinin tedavi sonrası kontrol grubu ile kıyaslanarak gōsterilmesi



Şekil 2. Çalışma grubunda ortalama boy persantil değerinin levotiroksin tedavisi sonrası düşmesinin tedavi sonrası kontrol grubu ile kıyaslanarak gösterilmesi

Tablo 10. Çalışma grubunun tedavisi sonrası hasta TAK, TOS, OSİ değerleri ile tedavi sonrası kontrol grubunun TAK, TOS, OSİ değerleri

	Tedavi sonrası hasta	Tedavi sonrası kontrol	<i>p</i> değeri
TAK(mmol troloxEqv./L)	0,96±0,3	0,1±0,24	0,678
TOS(µmol H2O2 Eqv./L)	10,12±2,56	11,19±3,27	0,097
OSİ(arbitrary unit)	1,09±0,24	1,16±0,31	0,267

TAK: Total antioksidan kapasite, TOS: Total oksidan seviye, OSİ: Oksidatif stres indeksi

Çalışma grubunun tedavisi sonrası hasta TAK, TOS, OSİ değerleri; tedavi sonrası kontrol grubunu ile karşılaştırıldığında ortalama TAK, TOS, OSİ değerleri istatistiksel olarak anlamlı (sırayla $p=0,678$, $p=0,097$, $p=0,267$) bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 11. Çalışma grubu tedavi sonrası hasta değerleri ile tedavi sonrası kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi sonrası hasta	Tedavi sonrası kontrol	<i>p</i> değeri
W/H %	93,02±7,2	97,65±3,97	<0,001
W/H persantil	25,3±25,6	46,99±17,3	<0,001
W/H SDS	-1,008±1,10	-0,09±0,50	<0,001
BMI	15,4±1,43	16,64±0,77	<0,001

W/H : Boya göre kilo yüzdesi , BMI: Vücut kitle indeksi.

Çalışma grubunun tedavi sonrası hasta değerleri ile tedavi sonrası kontrol grubu değerleri karşılaştırıldığında, 6-9 aylık levotiroksin tedavisi sonrasında ortalama W/H %, W/H persantili, W/H SDS, BMI değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı (sırayla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) bulundu (Tablo 11).

Tablo 12. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası serumlarında çalışılan total oksidan/antioksidan parametreler, TSH ve sT4 değerleri.

	Tedavi öncesi hasta (n=40)	Tedavi sonrası hasta (n=40)	<i>p</i> değeri
TSH(μIU/mL)	83,80±21,91	1,82±0,85	<0,001
FT4(μg/dL)	0,50±0,27	1,37±0,59	<0,001
TAK(μmol troloxEqv./L)	1,87±0,29	0,95±0,32	<0,001
TOS(μmol H₂O₂ Eqv./L)	21,3±5,47	10,11±2,55	<0,001
OSİ(arbitrary unit)	1,14±0,26	1,09±0,24	0,433

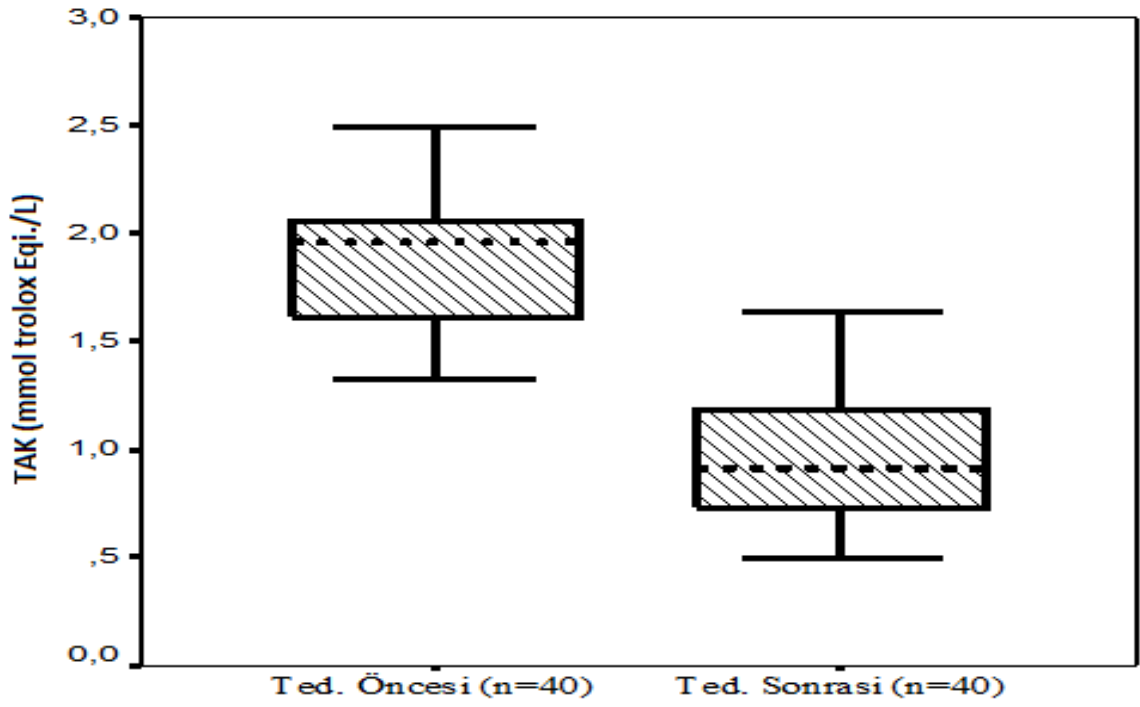
$p>0,05$: anlamsız, $p<0,05$: anlamlı, $p<0,01$: çok anlamlı, $p<0,001$ ileri düzeyde anlamlı

Tedavi öncesi hasta tiroit hormonları; TSH ve sT4 değerleri tedavi sonrası hasta TSH ve sT4 değerleri ile karşılaştırıldığında TSH değerindeki düşüş, sT4 değerindeki yükselme istatistiksel olarak anlamlı (sırayla $p<0,001$, $p<0,001$) bulundu (Tablo 12).

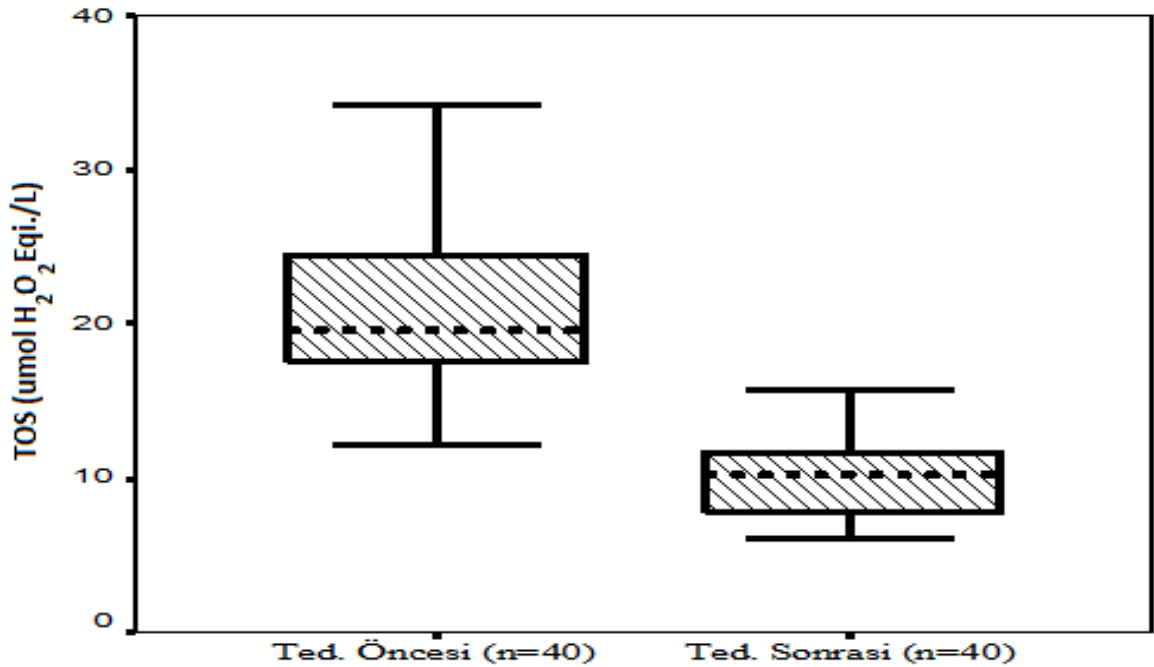
Total antioksidan kapasite (TAK) tedavi öncesi hasta ortalama değeri $1,87\pm 0,29$ $\mu\text{mol troloxEqv./L}$, tedavi sonrası hasta ortalama değeri $0,95\pm 0,32$ $\mu\text{mol troloxEqv./L}$ bulundu. Tedavi sonrası TAK değerlerindeki düşüş tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 12, Şekil 3).

Total oksidatif stres (TOS) tedavi öncesi ortalama değeri $21,3\pm 5,47$ $\mu\text{mol troloxEqv./L}$, tedavi sonrası ortalama değeri $10,11\pm 2,55$ $\mu\text{mol troloxEqv./L}$ bulundu. Tedavi sonrası TOS değerlerindeki düşüş tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 12, Şekil 4).

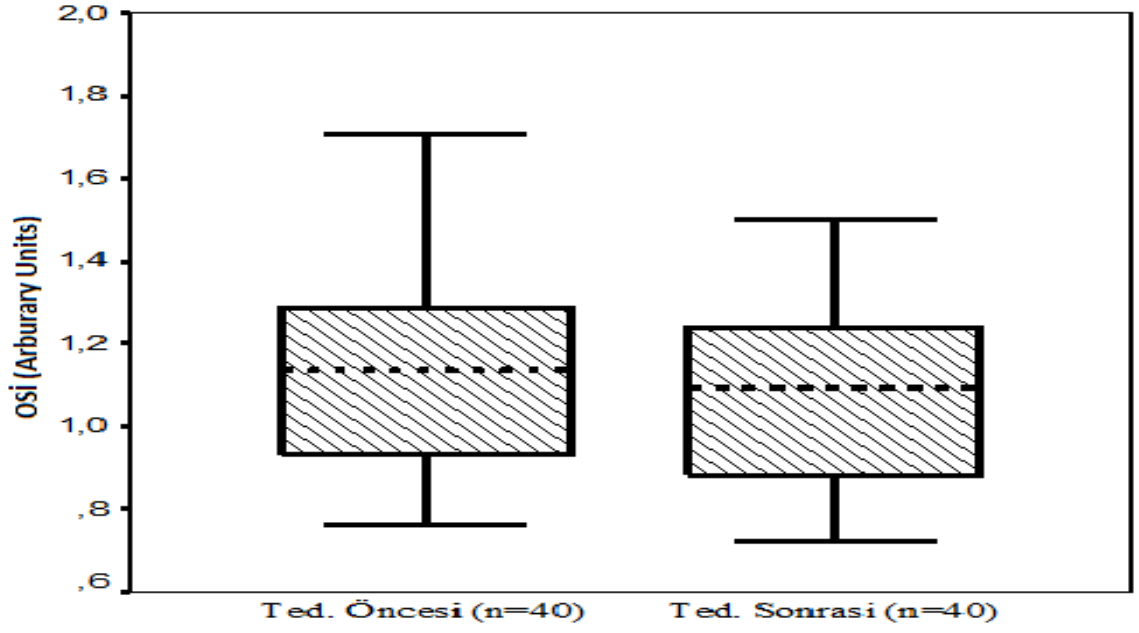
Oksidatif stres indeksi (OSİ) tedavi öncesi ortalama değeri $1,14\pm 0,26$ $\mu\text{mol trolox Eqv./L}$, tedavi sonrası ortalama değeri $1,09\pm 0,24$ $\mu\text{mol trolox Eqv./L}$ bulundu. Tedavi sonrası OSİ değerlerindeki düşüş tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p=0,433$) (Tablo 12, Şekil 5).



Şekil 3. Çalışma grubunda ortalama TAK seviyesinin levotiroksin tedavisi sonrası azalmasının tedavi sonrası hasta grubu ile kıyaslanarak gösterilmesi



Şekil 4. Çalışma grubunda ortalama TOS seviyesinin levotiroksin tedavisi sonrası azalmasının tedavi sonrası hasta grubu ile kıyaslanarak gösterilmesi



Şekil 5. Çalışma grubunda ortalama OSİ seviyesinin levotiroksin tedavisi sonrası değişiminin tedavi sonrası hasta grubu ile kıyaslanarak gösterilmesi

5.TARTIŞMA

Konjenital hipotiroidi, tiroid bezinin gelişimsel hatalarından veya tiroid hormon biyosentezinde doğuştan gelen bozukluklardan kaynaklanan tiroid hormon yetersizliği ile karakterize klinik durumdur. Yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan endokrinolojik sorundur (156).

Çalışmamızda konjenital hipotiroidili 22'u (%55) kız, 18'si (%45) erkek hasta mevcuttu. Kız / erkek oranı 1,22:1 idi. Kurinczuk ve ark (157) kız / erkek oranını 2,5:1 olarak bulmuşlardır. Başka çalışmalar da kız / erkek oranını 2,5:1 olarak vermektedir (158,159,160). Bu oran, Unachak ve ark (161) 2:1, Çukurova grubu (162) 1,34, Hacettepe grubu (163) 1,1, Ege grubu(164) bu oranı 1,3 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmamızla uygunluk sağlamaktadır.

Çalışmamızda KH'li hastalarda tanı yaşı $13,83 \pm 6,66$ gün olarak bulundu. Tanı yaşı Hacettepe grubunda $49,22 \pm 49,17$ ay (163), Çukurova grubunda $44,31$ ay (162), Ege grubunda 354 ± 544 gün idi (164).

Demirel A. Ve ark. yaptığı çalışmada hastaların çoğunluğu 0-1 ay arasında ve 1 yaş üzerinde teşhis almışlardır (Sırasıyla % 41,3, % 31). Şimşek ve ark(165) hastalarda ortalama tanı yaşını $23+14$ gün olarak bulmuşlardı. Unachak ve ark hastaların çoğunluğunun ilk 3 ay ile 1 yaş üzerinde tanı aldıklarını bulmuşlardı (Sırasıyla % 27, % 62,5) (161). Bu sonuçlar bulgularımızdan farklıydı. Tarama programı yapılan sağlık ocaklarından hastalar bize yönlendirilmiş olduğu için farklı sonuçlar bulduk.

Bulgularımızda vakaların etyolojik değerlendirilmesinde hipoplazi % 25, dishormonogenezis % 62,5, agenezi % 12,5 oranlarında bulundu. Ege grubunda % 72 oranında dishormonogenezis, % 27,2 oranında tiroid disgenezisi bulunmuştu (164). Klett M. (166) konjenital hipotiroidinin etyolojik değerlendirmesinde tiroid displazisini %35-42, tiroid agenezisini % 22-42, dishormonogenezisi %24-36 olarak bulmuşlardı. Eugster ve ark. (167) ektopiyi % 27, dishormonogenezisi % 36, agenezisi % 27 olarak bulmuşlardı. Seeherunvong ve ark. konjenital hipotiroidinin etyolojik değerlendirilmesinde % 43 oranında atirozis, % 33 oranında ektopik tiroid,

% 20 oranında tiroid hipoplazisi saptamışlardı (168). Unachak ve ark konjenital hipotiroidinin etyolojik değerlendirmesinde en sık tiroid disgenezisini bulmuşlar (% 80,9), dishormonogenezis oranını % 18,9 olarak bulmuşlardı (161). Bu oranlar çalışmamızla çelişmektedir.

Yöremizde akraba evlilik oranlarının yüksek olmasının çalışmamızdaki etyolojik dağılım oranını etkilemiş olduğunu düşünüyoruz.

En son 1998 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması(TNSA)'da, araştırmanın kapsadığı son beş yıllık dönem içerisinde, bazı değişkenlere göre akraba evliliği incelenmiş ve bunun sonucunda akraba evliliği sıklığı doğuda %39, batıda ise %16 gibi bir oranda olduğu tespit edilmiştir (169).

Ayrıca Türkiye'de yapılan bazı yerel çalışmalarda akraba evliliği oranlarının Trabzon'da % 20, Konya'da % 23, Denizli'de % 11, Kahramanmaraş'ta %30,6, Antalya kentsel bölgede %28, kırsal bölgede % 40, Şanlıurfa'da % 49 olarak tespit edilmesi, Türkiye'de Doğu ve Güneydoğu Anadolu illerinde akraba evliliğine sık rastlandığını destekler niteliktedir (170- 171).

Akraba evliliğine bağlı görülen hastalıklar ve Türkiye'de görülme sıklıklarına örnek verecek olursak; zeka geriliğine sebep olan ve bu nedenle yenidoğan taramalarında önemli bir yer tutan iki hastalık fenilketonüri ve konjenital hipotiroididir. Ülkemizde ortalama her 4-5 evlilikten birinin akraba evliliği olduğu ve bu evliliklerin % 70'inin birinci derece akraba evliliği olduğu gerçeği ile yola çıkarsak; Almanya'da 1/9000, İngiltere'de 1/ 10000, Fransa'da 1/18000 ve Japonya'da 1/60000 olan fenilketonürlü hasta sıklığı, ülkemizde 1/ 4000'dir. (172).

Konjenital hipotiroidinin dünya genelinde sıklığı yaklaşık 4000 canlı doğumda bir kabul edilmektedir. Ülkemizde konjenital hipotiroidi tarama programı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ana Bilim Dalı'nda Prof.Dr. Sezer Hatemi tarafından başlatılmış olup, konjenital hipotiroidi insidansı 1989-1992 yılları arasında 10159 yenidoğanda 1/3386, 1996'da 25851 olguda 1/ 1847 olarak açıklanmıştır. Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi'nde 1991-1992 yılları arasında 30097 yenidoğan taramış ve konjenital hipotiroidi insidansı 1/2736 bulunmuştu. Bu veriler

ülkemizde konjenital hipotiroidinin relatif olarak sık görüldüğünü desteklemektedir (173, 174).

Konjenital hipotiroidinin nedenini bulmak önemlidir, çünkü kalımları ve prognozları farklıdır. Atirozis, hipoplastik gland, ektopi sporadik olaylar iken, tiroid hormon sentez bozuklukları özellikle otozomal resesif geçiş göstermektedir (156).

Akraba olan çiftler, doğumsal anomaliler dahil olmak üzere otozomal resesif ve multifaktöryel hastalıklar için artmış risk taşımaktadırlar. Ailede başka akraba evliliği öyküsü olmadığı durumda kuzen evliliklerinde doğacak her çocuk için ağır bir hastalık yada anomali riski genel toplum riskinin iki katına (%5) çıkmaktadır. Ailede başka akraba evliliği öyküsü var ise; bu oran 1/11'e yükselmektedir (175).

Çalışmamızda konjenital hipotiroidili hastaların çekilen diz grafisinde 12'si (%30) normal, 8'i (%20) hipoplazik, 20'sinde (%50) distal femur epifizi görülmedi. Richard E. Ve ark. yaptığı çalışmada Doğumsal hipotiroidi vakalarının %60'ında doğumda kemik gelişiminin geriliği radyolojik olarak saptanmıştı. Bu hipotiroidi kliniğinin fetal dönemde başladığını göstermektedir. Radyolojik olarak distal femur epifizi yoktur veya yaş ilerledikçe kemik yaşı geriliği ortaya çıkar. Kafatası röntgen grafilerinde fontaneler ve sütürler geniş olarak gözlenir (178). Skordis N. ve ark. yaptığı çalışmada konjenital hipotiroidi de distal femur epifiz yokluğu % 54 olarak bulunmuştu (12). Çalışmamızla uyumluydu.

Tiroid hormonları normal büyüme ve beyin gelişimi için gereklidir. Önceki çalışmalar, KH'de lineer büyümede bir azalma göstermiştir. Çalışmamızda çalışma grubunun tedavi sonrası hasta değerleri ile tedavi sonrası kontrol grubu değerleri karşılaştırıldığında, 6-9 aylık levotiroksin tedavisi sonrasında ortalama boy persantili, boy SDS, ağırlık, ağırlık persantili, ağırlık SDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı (sırayla $p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) bulundu. Hastaların tedavi sonrası boy ve ağırlık gelişimi geri kalmıştı. Ağırlık ve boy gelişimindeki bu gerilik hastaların tedavi boyunca bakılmış olan TSH ve sT4 ortalama değerlerinin normal olması nedeniyle gelişme geriliğinin tedaviden bağımsız olduğunu düşündük.

Yapılan bir çalışmada, KH'li çocuklarda lineer büyümede herhangi bir

değişiklik olmadığını göstermiştir (176).

Dickerman & De Vries'in bir çalışmasında, KH'li hastaların final boyları, yaşamın ilk 6 ayında alınan tiroid replasman tedavisinin miktarı, normal erişkin boyunu ciddi bir şekilde etkileyebilir düşüncesini desteklemiştir (192).

Sze May Ng ve ark. yaptığı çalışmada, tanıdaki lineer büyüme, her üç etiyolojik (atrez, ektopi, dishormonogenezis) grupta da normal popülasyonla aynıydı ve gruplar arasında bir ayırım sağlamamıştı (176). Salerno'nun güncel verileri, KH'nin farklı etiyolojik gruplarında son erişkin boyu ve uzunlamasına büyümede herhangi bir fark gözlemlenmemiştir (194). Bucher ve ark. KH'li hastalarda yaşamın ilk haftalarından itibaren lineer büyümenin normal olduğunu rapor etmişlerdi (193).

Demirer ve ark. yaptığı bir çalışmada yenidoğan döneminde tanı konulan olguların ağırlık, boy ve baş çevresi SDS değerleri başlangıçta ve tedavinin 1. yılında tekrar değerlendirilmiş. Kız ve erkeklerde başlangıçta boy ve ağırlık SDS değerleri belirgin yüksek olarak bulunmuş. Tedavinin 1. yılında ise kız çocuklarında ağırlığa göre boyun daha geride kaldığı, erkek çocuklarda ağırlık, boyun daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulguların cinsiyet dağılımı göstermesini açıklayacak dayanak noktası bulamamışlardı (156).

Çalışmamızda çalışma grubunun tedavi sonrası hasta değerleri ile tedavi sonrası kontrol grubu değerleri karşılaştırıldığında, 6-9 aylık levotiroksin tedavisi sonrasında ortalama W/H, W/H persantili, W/H SDS, BMI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş (sırayla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) bulundu.

Bu sonuca göre hastaların boya göre kilo yüzdesi düşüktü. Hastaların boya göre kilolarının düşük olmasından dolayı gelişim geriliğinin beslenme yetersizliğine bağlı olabileceğini düşündük.

Serbest radikaller insan vücudunda doğal yollarla üretilen, bir veya birden çok çiftleşmiş elektron taşıyan kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin atom veya moleküllerdir (87). Serbest radikaller biyolojik sistemlerde sürekli olarak üretilmektedir. Vücutta immün sistemdeki gibi pozitif etkiler veya lipid, protein ya da

DNA oksidasyonu gibi negatif etkiler yapabilirler. Bu zararlı etkileri sınırlamak için organizmada güçlü bir antioksidan sisteme ihtiyaç vardır. Oksidanlar belirli düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz olursa oksidatif stres denilen tablo oluşur. Oksidatif stresin de moleküler ve hücresel doku hasarında rol oynayarak erişkinlerde ateroskleroz, karsinogenezis, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, romatoid artrit ve psöriyazis gibi kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezinde yer aldığı bilinmektedir (88,89,96,97). Çocuklarda ise yeni doğan döneminde kronik akciğer hastalığı, prematür retinopatisi, nekrotizan enterokolit ve neonatal hemokromatozis; daha büyük çocuklarda ise astım, kistik fibrozis, juvenil romatoid artrit, kolestatik karaciğer hastalıkları, kwasiorkor ve diğer bazı hastalıkların oksidatif stresle ilişkili olduğu yapılan araştırmalarda ortaya konmuştur (177).

Serbest oksijen radikallerinin tahrip edici etkilerine karşı, organizmada geliştirilmiş olan güçlü savunma sistemleri, peroksidasyon denilen ve hücre hasarı ile sonuçlanan reaksiyonları önlemektedir. Dokularda ve makro moleküllerde gelişen oksidatif hasarı önlemek amacıyla bütün canlı organizmalarda kompleks özellikleri olan enzimatik ve non enzimatik antioksidan sistemler geliştirilmiştir. Vücutta antioksidan enzimlerin en önemlileri SOD, GPx ve CAT'dır. Non enzimatik sistemin en önemli maddelerini ise E vitamini, C vitamini ve β -karoten gibi maddeler oluşturmaktadır. Son yıllarda ürik asit ve taurin gibi maddelerin de antioksidan özelliklerinin olduğu saptanmıştır (91,92).

Antioksidan sistemler normalde bir bütünlük içinde çalışarak, hücreyi serbest oksijen radikallerinin toksik hasarına karşı korumaktadırlar. Bunu, organizmadaki oksidan ve antioksidan sistemleri denge halinde tutarak sağlamaktadırlar. Bir antioksidandaki azalma diğerindeki artma ile kompanse edilebilmektedir. Bu dengenin prooksidanlar ve oksidanlar lehine bozulduğu durumlarda, lökositler tarafından enflamatuvar mediatörler ve serbest oksijen radikalleri üretilmektedir. Bunlar da hücre membranlarında lipid peroksidasyonu oluşturarak hücre hasarına ve hastalıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, özellikle eritrositlerde olmak üzere, hücre membranları serbest oksijen radikallerine karşı çok hassastır. (88,89).

Total antioksidan duruma en büyük katkı plazmadaki antioksidan

moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albumin, ürik asit ve ascorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun % 85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, glutathion-s-transferazlar, flavinoidler, α - tokoferol ve β -karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve ascorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek, glutatyonun ascorbatı, ascorbatında tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması verilebilir. Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir bu yüzden kanın antioksidatif durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır. (179,180).

KH hastalarında yapılan bu çalışmalardaki çelişkiyi bir nebze de olsa açığa kavuşturmak için Erel tarafından geliştirilen ve günümüzde en popüler metotlar olarak kabul edilen yöntemlerle total antioksidan ve total oksidan kapasite çalışıldı (181).

Çalışmamızda Total antioksidan kapasite (TAK) tedavi öncesi ortalama değeri $1,87 \pm 0,29$ mmol troloxEqv./L, tedavi sonrası ortalama değeri $0,95 \pm 0,32$ mmol troloxEqv./L bulundu. Tedavi sonrası TAK değerlerindeki düşüş tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p < 0,001$).

Total oksidatif stres (TOS) tedavi öncesi ortalama değeri $21,3 \pm 5,47$ μ mol H₂O₂ Eqv./L, tedavi sonrası ortalama değeri $10,11 \pm 2,55$ μ mol H₂O₂ Eqv./L bulundu. Tedavi sonrası TOS değerlerindeki düşüş tedavi öncesine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p < 0,001$).

Oksidatif stres indeksi (OSİ) tedavi öncesi ortalama değeri Arbitrary Units, tedavi sonrası ortalama değeri $1,09 \pm 0,24$ Arbitrary Units bulundu. Tedavi sonrası OSİ değerlerindeki düşüş tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. ($p = 0,433$).

Çalışmamızda konjenital hipotiroidili hastalarda tedavi öncesi kontrol grubuna göre yüksek olan TAK ve TOS değerleri levotiroksin tedavisinden sonra kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olacak şekilde düşük olarak bulundu.

MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, ancak lipid peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon göstermektedir. Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna sebep olmaktadır. Bunun sonucunda da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özellikleri değişmektedir (101,111).

Baskol ve ark. primer hipotiroidili hastalarda yaptıkları çalışmada MDA seviyeleri tedavi öncesi hipotiroidli hastalarda kontrollerden daha yüksek, tedavi sonrası ise düşük bulmuşlar. Bununla birlikte MDA tedavi sonrası kontrollerden hala hafif yüksek seviyede imiş. Paraoksanaz PON1 aktivitesi tedavi sonrası hipotiroidli hastalarda ve kontrollere göre tedavi öncesi hastalarda düşük bulmuşlar. Tedavi sonrası ortalama (PON1) aktivitesi tedavi öncesi seviyelere göre anlamlı derecede artış göstermiş. SOD aktivitesi tedavi öncesi hastalarda kontrollerden farklı değilmiş. SOD aktivitesi tedavi sonrası grupta hem tedavi öncesi hem kontrollere göre anlamlı derecede yüksekmiş. Sonuç olarak hipotiroidizmde artmış reaktif oksijen seviyeleri pro-oksidasyon çevre şartları olmasından kaynaklanabileceğini düşünmüşler; bu çevre şartı azalmış antioksidan PON1 aktivitesi, artmış MDA seviyeleri ile sonuçlanmış olabileceğini düşünmüşler (189). Çalışmamızda tedavi öncesi kontrol grubuna göre TAK ve TOS seviyesi yüksekti. Bu çalışmada antioksidan olarak PON1 seviyesinin yüksekliği çalışmamızı destekler mahiyetteydi.

Torun AN. ve ark. yaptığı bir çalışmada erişkinlerde belirgin hipotiroidi (OH) ve sublinik hipotiroidide (SH) TAK değerlendirilmiş; TAK tüm antioksidan savunma sistemi ile ilgili daha fazla bilgi sağlamaktadır. TAK, OH ve SH durumlarında düşük olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi. Bu veriler OH ve SH de antioksidan savunma sisteminde minimum değişim olduğu düşündürmektedir fakat bu koşullarda artmış olan oksidatif stresden sorumlu tek faktör bu olmayabilir. Bunlardan başka farklı hipotiroidizm seviyelerinde antioksidan savunma sistemlerinde ineffectif

değişiklikler yetersiz antioksidan durum olduğunu düşündürebilir. Tiroit hormonlarının antioksidan enzimlerin sentez ve degradasyonları üzerine bilinen etkileri vardır. Değişen derecelerde olan hipotiroit şartlarında gözlemlediğimiz lipid peroksidasyonu diğer mekanizmalara ilaveten antioksidan savunma sistemindeki kısmi değişimin bir sonucu olabilir. Bu ilave faktörlerden birisi hipotiroidizmde hemodinamik değişiklikler olabilir. Hipotiroidizmde kardiyak outputun azaldığı ve vasküler direncin arttığı gösterilmiş olup bunlar nihayetinde doku hipoksisine yol açarlar. Doku hipoksisinin ise oksidatif stresde artış ve nihayetinde lipid peroksidasyonu takip eder. Bu çalışmada SH de peroksidasyonun artmış olduğu görülmüş bunun nedeni oksidatif stresin artmış olması olabilir. Bu bulgu literatürdeki bu konuda mevcut bilgileri ek katkı sağlamış olabilir. Literatürde bu konuda henüz net bir sonuca ulaşamamıştır. SH hastalarında TAK da anlamlı olmayan azalma olmasından dolayı antioksidan savunma sistemindeki değişimlerin bu hastalarda artmış oksidatif stresde tek faktör olmadığını göstermektedir (191). Bu çalışmadaki TAK seviyesindeki azalma bizim bulgularımızla çelişiyordu. Bu çalışma yetişkinlerde yapılmıştı. Dolayısıyla çocuklarda biyolojik mekanizmanın farklı olması nedeniyle bu farklılığın oluştuğunu düşünüyoruz.

Oksidatif stres ve antioksidanlarla hipotiroidizmin ilişki mekanizması bilinmemektedir. Oksidatif stres parametreleri üzerine hipotiroidizmin en erken etkilerinin biri GPx seviyelerinde belirgin düşme olduğundan biz birkaç antioksidatif üzerine (AO) hipotiroidizmin (HPO) etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada. AO defekti ekstrinsik faktörler (su, diyet, ilaçlar, fizik egzersiz gibi çevre faktörleri) ve intrinsik faktörlere karşı (injüri zayıflık ve yorgunluk) savaşıma katkıda bulunabilir. Birçok patolojik durumda oksidatif strese karşı hücrel savunma mekanizması olarak antioksidanların rolünü teyit eden oldukça fazla delil birikmiştir. Hipotiroidizmin oksidatif strese ve AO savunma aktivitesi azalmasına yol açtığı bildirilmiştir (195).

Beslenme şekli de antioksidan konsantrasyonu etkileyebilmektedir. Örneğin anne sütü ile beslenen bebeklerde, antioksidan birer madde olan bilirubin ve karotenoidler, formüle mama ile beslenen bebeklerden daha yüksek olarak saptanmaktadır (140,144). Çalışmamızda KH'li hastalarda TAK artmış olarak bulunmasında çevresel etken olarak beslenmenin etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Yılmaz ve ark. (182) deneysel hipotiroidizimli ratların kas ve karaciğer dokularındaki MDA seviyelerinin kontrol gruplarından yüksek olduğunu bulmuşlardır. Dumitriu L. Ve ark. yaptığı çalışmada ise hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizmde plazma lipid peroksidasyonu düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. Bu bulgularla tiroit hormonlarının antioksidan defans sisteminde değişime ve dokularda peroksidasyona neden olabileceğini düşünmüşlerdir (183).

Tiroid hormonlarının lipid peroksidasyonu üzerine olan etkileri birçok laboratuvarında araştırma konusu olmuş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (147,152). Venditti P. ve ark. yaptığı çalışmada methimazol verilerek hipotiroidi oluşturulan ratların karaciğer, kalp ve iskelet kaslarında lipid peroksidasyonu düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlenirken, buna karşılık triiodotironin verilerek hipertiroidi oluşturulan ratların kalp ve karaciğerinde lipid peroksidasyonu düzeyinde anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir (147).

Tiroid hormonlarının en önemli etkilerinden birinin mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivitesinde ve sayısında değişiklik yaparak mitokondriyal solunum hızını artırmaktır. Bu durumda hızlanmış mitokondriyal elektron transportu ubikinon bölgesinde süperoksid oluşumunu arttırmakta ve oluşan bu süperoksid radikallerinin hidroksil radikallerini de içeren birçok reaktif türlerin oluşumuna öncülük ettiği ileri sürülmüştür (147). Başka bir çalışmada ise hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizmde plazma lipid peroksidasyonu düzeylerinin arttığı belirtilirken (183), her iki hasta grubunda da plazma lipid peroksidasyonu düzeylerinin anlamlı derecede azaldığını (184), hipertiroid hastalarda yüksek olan plazma MDA düzeylerinin (150,152,185,186) tedavi sonrasında anlamlı derecede düştüğünü (150,152,185,187,188,186) gösteren çalışmalar mevcuttur.

Peraira ve çalışma arkadaşları hipotiroit farelerin lenfoid dokularında lipid peroksidasyonunun azalmış olduğunu bulmuşlardır (198). Bunun aksine Dumitriu ve çalışma arkadaşları hipotiroit hastalarda lipid peroksidasyonunun artmış olduğunu bulmuşlardır (199). Venditti ve çalışma arkadaşları da hipotiroit farelerin farklı dokularını incelemişler ve MDA'nın kontrol vakalardakiler ile benzer olduklarını bulmuşlardır (200). Konukoğlu ve çalışma arkadaşları da hipotiroit hastalarında antioksidan plazma protein seviyelerinin düşük olduğunu tiroksin terapisi ile bu

seviyelerin normale döndüğünü bulmuşlardır (201). Bu veri belirgin hipotiroidizmde oksidatif stresin artışında antioksidan savunma sistemi yetersizliğinin en önemli neden olduğunu düşündürmektedir. Yapılan bir başka çalışmada hipotiroidili hastalarda kontrollere göre antioksidan serüloplazminin düşük olduğu bulunmuştur (146).

Taddei ve ark. tarafından yapılmış olan deneysel çalışmalarda hipotiroidizmin kan damarlarının endotelial disfonksiyonu ile karakterize olduğu bildirilmiştir (196). Bunlardan başka; Konukoglu ve ark. yapmış olduğu çalışmalarda tedavi edilmemiş hipotiroidizm angina pectoris, miyokard infarktı ve kardiyovasküler ölüm gibi önemli kardiyovasküler sonlanımları etkilediği bulunmuştur (197). Azalmış antioksidan seviyelerinin patofizyolojik sonuçları henüz tam açığa çıkarılmış olmamasına rağmen bu biyokimyasal değişimlerin HPO ya fizyolojik adaptasyon ve cevap olduğu düşünülmektedir. Tiroit hormonları hayvanlarda ve insanlarda oksidatif stres toksisitesine karşı savaşmada rol almaktadırlar. Bu nedenle normal koşullar altında oksidatif strese karşı tiroit hormonunun koruyucu etkisi antioksidanların savunma sistemi olarak fonksiyonu ile izah edilebilir. Bununla birlikte kronik HPO durumu redoks potansiyellerinde bozuklukla karakterize olup buda serbest radikal zincir reaksiyonlarına ve antioksidan kapasitenin metabolik baskılanmasına yol açar. HPO 'lu hastalarda görülen antioksidan deplesyonu mitokondrial iç membranda elektron transportu zinciri seviyesinde artmış serbest radikal üretimini yansıtır olabilir. HPO 'lu hastalarda kas kalp ve karaciğer gibi yüksek seviyede oksidatif olan organlar mitokondrial enzim aktivitesi gibi birçok metabolik ve biyokimyasal özellikleri paylaşırlar bu nedenle uzun süren oksidatif durum muhtemelen bu organların hücreyi koruma kapasitelerini aşar (195).

Hamileliğin geç dönemlerinde fetusun akciğerlerinde antioksidan enzim miktarının artış gösterdiği bildirilmektedir. Farelerde, tavşanlarda, ratlarda, SOD, GPx ve CAT enzimlerinin hamileliğin son döneminde arttığı bilinmektedir. Yenidoğanlar göreceli olarak oksijen toksisitesine daha dirençli görünmektedir (144). Çalışmamızdaki TAK seviyelerindeki artışın diğer çalışmalardan farklılığının nedeni hastalarımızın yenidoğan hastalar olması ve antioksidan enzim miktarının yüksek olmasına bağlı olduğunu düşündük.

Serum oksidatif stres markır seviyeleri üzerine tiroid hormonlarının etkileri ile görüş birliği yoktur. Tiroit hormonları bazal metabolizma regülasyonunda ve oksidatif metabolizmada görevli en önemli faktörlerdendir. Tiroit disfonksiyonu birçok farklı organda patolojik değişikliklere neden olur. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalardan elde edilen veriler göstermiştir ki tiroit hormonlarının oksidatif stres üzerine çok güçlü bir etkisi vardır. Hipotiroidizmin oksidatif durum üzerinde olan etkileri ile ilgili veriler kısıtlı ve tartışmalıdır (190).

Sonuç olarak çalışmamızda KH'li hastaların OSİ değerinde levotiroksin tedavisi öncesi ve levotiroksin tedavisi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadı.

Yenidoğan dönemindeki KH'de tedavi öncesi gerek TAK gerekse TOS değerlerini yetişkinlerdeki hipotiroidizmin aksine yüksek olarak bulduk. Bu durumu eldeki verilerle açıklamak mümkün görünmemektedir.

Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçların varlığı, insanlar üzerinde yapılan çalışmaların sayılarının sınırlı olması nedeniyle bu çalışmadaki gibi tiroid hastalıklarında oluşan oksidatif stres tablosunun araştırıldığı daha geniş kapsamlı deneysel veya klinik çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

6. KAYNAKLAR

- 1) LaFranchi S. Disorders of the thyroid gland. In: Richard E. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, WB Saunders; 2004; 1870-1877.
- 2) Gillam MP, Cop P. Genetic regulation of thyroid development. *Curr Opin Pediatr.* 2001; 13: 358-363.
- 3) Mansouri A, Chowdhury K, Gruss P. Follicular cells of the thyroid gland requires Pax8 gene function. *Nat Genet.* 1998; 19: 87-90.
- 4) WHO, UNICEF and ICCIDD. Assesment of the Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination. Genova: WHO publ. WHO/NHD. 2001; 1-107.
- 5) Bernal J, Guadano-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. *Thyroid* 2003;13: 1005-12.
- 6) Oppenheimer JH, Schwartz HL. Molecular basis of thyroid hormone- dependent brain development. *Endocr Rev* 1997; 18: 462-75.
- 7) De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev.* 2004; 25: 722-746.
- 8) Polak M, Sura-Trueba S, Chauty A, Szinnai G, Carre A, et al. Molecular mechanisms of thyroid dysgenesis. *Horm Res.* 2004; 62: 14-21.
- 9) Szinnai G, Lacroix, Guimiot F, Talbot M, Martinovic J, et al. Ontogeny of thyroid function in the human fetus: the sodium/iodide symporter(NIS) is the gatekeeper of thyroid hormone synthesis. LWPES/ESPE Lyon. *Horm Res.* 2005; 64: 355-1224.
- 10) Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of tyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med.* 1989; 321: 13-16.
- 11) Cranefield PF. The discovery of cretinism. *Bull Hist Med* 1962;36: 489-511.
- 12) Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, Argyriou A. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *JPediatrEndocrinol.* 2005;18(5): 453–461.
- 13) MacGillivray M. Congenital Hypothyroidism. In: Pescovitz OE, EA, editor. *Pediatric Endocrinology.* Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2004. p. 490-507.
- 14) Yordam N, Calikoglu AS, Hatun S, Kandemir N, Oguz H, Tezic T, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. *Eur J Pediatr* 1995;154: 614-6.
- 15) Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. *Am J Med Genet* 1997;71: 29- 32.

- 16) Gillam MP, Kopp P. Genetic defects in thyroid hormone synthesis. *Curr.Opin.Pediatr.* 2001/8;13: 364-72.
- 17) Hanukoglu A, Perlman K, Shamis I, Brnjac L, Rovet J, Daneman D. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 186-91.
- 18) Castanet M, Polak M, Bonaiti-Pellie C, Lyonnet S, Czernichow P, Leger J. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001/5;86: 2009-14.
- 19) Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet* 2005;42: 379-89.
- 20) Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999/8/19;341: 549-55.
- 21) Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? *Thyroid* 2001;11: 437-47.
- 22) <http://www.saglik.gov.tr/ACSAB/BelgeGoster.aspx>
- 23) Ercan O. Tiroid Hormon Direnci (Tiroid Hormon Rezistansı). In: Akıncı A, editor. *Hormon Direnci*. İstanbul: Beyaz Sayfa; 2005. p.97-110.
- 24) Vliet G. Molecular mechanisms of normal and abnormal thyroid gland development. In: Pescovitz OE, EA, editor. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins; 2004. p.479-89.
- 25) Fisher DA. Thyroid Disorders in Childhood and Adolescence. In: Mark A. Sperling M, editor. *Pediatric Endocrinology*. Second Edition ed. Pennsylvania: Saunders; 2002. Atafıl ve ark. Konjenital Hipotiroidizm Güncel Pediatri 2007; 5: 70-6 *Journal of Current Pediatrics* 70-6
- 26) <http://sbu.saglik.gov.tr/sb/default.asp?sayfa=birimler&cid=4>.
- 27) Dussault JH, Morissette J. Higher sensitivity of primary thyrotropin in screening for congenital hypothyroidism: a myth? *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 56: 849.852.
- 28) Heyerdahl S, Oerbeck B. Congenital hypothyroidism: developmental outcome in relation to levothyroxine treatment variables. *Thyroid.* 2003; 13: 1029-1038.
- 29) Domenech ME, Barraso GF. Utility of congenital hypothyroidism screening in neonates for monitoring iodine deficit disorders in the Canary Islands. *An Pediatr.* 2003; 58: 357-363.
- 30) Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, et al. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006; 117: 2290-2303.
- 31) Pass KA, Lane PA, Fernhoff PM, Hinton CF, Panny SR, et al. Newborn screening system guidelines II: follow-up of children, diagnosis, management, and evaluation. Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services. *J Pediatr.* 2000; 137:

1-46.

32) Therrell BL. Guidelines for the retention, storage, and use residual dried blood spot samples after newborn screening analysis Statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services. *Biochem Mol Med.* 1996; 57: 116-24.

33) Hunter MK, Mandel SH, Sesser DE. Follow-up of newborns with low thyroxine and nonelevated thyroid-stimulating hormone-screening concentrations: results of the 20-year experience in the Northwest Regional Newborn Screening Program. *J Pediatr.* 1998; 132: 70-74.

34) Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, et al. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006; 117: 2290-2303.

35) Kreisner E, Camargo-Neto E, Maia CR, Gross JL. Accuracy of ultrasonography to establish the diagnosis and aetiology of permanent primary congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 2003; 59: 361-365.

36) Ohnishi H, Inomata H, Watanabe T. Clinical utility of thyroid ultrasonography in the diagnosis of congenital hypothyroidism. *Endocr J.* 2002; 49: 293-297.

37) Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5145-5149.

38) Fisher DA. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: Sperling MA (ed). *Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology.* Philadelphia, Saunders; 2002: 164.

39) Calaciura F, Motto RM, Miscio G. Subclinical hypothyroidism in early childhood: a frequent outcome of transient neonatal hyperthyrotropinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3209-3214.

40) Cody D, Kumar Y, Ng SM, Didi M, Smith C. The differing outcomes of hyperthyrotropinaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16: 375-378.

41) Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest.* 2001; 24: 116-130.

42) Pereira DN, Procianoy RS. Effect of perinatal asphyxia on thyroidstimulating hormone and thyroid hormone levels. *Acta Paediatr.* 2003; 92: 339-345.

43) Rapaport R, Rose SR, Freemark M. Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr.* 2001; 139: 182-188.

44) Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland M, Markiewicz M, et al. Pulmonary effects of triiodothyronine (T3) and hydrocortisone (HC) supplementation in preterm infants less than 30 weeks gestation: results of the THORN trial. *thyroid hormone replacement in neonates. Pediatr Res.* 2003; 53: 48-56.

45) Tylek-Lemanska D, Kumorowicz-Kopiec M, Starzyk J. Screening for congenital hypothyroidism: the value of retesting after four weeks in neonates with low and very low birth weight. *J Med Screen.* 2005; 12: 166-169.

- 46) Perry R, Heinrichs C, Bourdoux P, Khoury K, Szots F, et al. Discordance of monozygotic twins for thyroid dysgenesis: implications for screening and for molecular pathophysiology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4072-4077.
- 47) Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr.* 2003; 143: 587-591.
- 48) Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006; 117: 2290-303.
- 49) Büyükgebiz A. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2006: 1291-8.
- 50) Peyami Cinaz. Konjenital hipotiroidi. *Klinik pediatri*, 2003; 2(2): 59-63
- 51) Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Horm Res.* 1992; 38: 230-235.
- 52) Tarim OF, Yordam N. Congenital hypothyroidism in Turkey: a retrospective evaluation of 1000 cases. *Turk J Pediatr.* 1992; 34: 197-202.
- 53) Ridaura-Sanz C, Lopez-Corella E. Causes of death in congenital hypothyroidism. An autopsy study. *Gac Med Mex.* 1995; 131: 141-6; discussion 147.
- 54) Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N.Engl.J.Med.* 1989; 7/6; 321: 13-6.
- 55) Ruiz de Ona C, Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Developmental changes in rat brain 5'-deiodinase and thyroid hormones during the fetal period: the effects of fetal hypothyroidism and maternal thyroid hormones. *Pediatr Res* 1988; 24: 588-94.
- 56) Tarim OF, Yordam N. Congenital hypothyroidism in Turkey: a retrospective evaluation of 1000 cases. *Turk J Pediatr* 1992; 34: 197-202.
- 57) Fisher DA. Physiological variations in thyroid hormones: physiological and pathophysiological considerations. *Clin Chem* 1996; 42: 135-9.
- 58) Franchi S. Disorders of the thyroid gland. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Co 2000; 1696-1704.
- 59) Demirer A. Konjenital Hipotiroidi Olguların Değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, 2005
- 60) Vliet GV. Thyroid Disorders in Infancy. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. New York Basel: Marcel Dekker; 2003. p. 347-58.
- 61) Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 :5145-9.
- 62) Chalmers JD, GT, et al. The synthesis of thyroxine and related substances. *J Chem*

Soc 1949(Part V):3424-33.

63) Bakker B, Kempers MJ, de Vijlder JJ, van Tijn DA, Wiedijk BM, Van BM, et al. Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57: 529-37.

64) Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13: 3-126.

65) Carrascosa A, Ruiz-Cuevas P, Potau N, Almar J, Salcedo S, Clemente M, et al. Thyroid function in seventy-five healthy preterm infants thirty to thirty-five weeks of gestational age: a prospective and longitudinal study during the first year of life. *Thyroid* 2004/6;14: 435-42.

66) Rapaport R, Rose SR, Freemark M. Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr* 2001/8;139:182-8.

67) Kok JH, Briet JM, van Wassenaer AG. Postnatal thyroid hormone replacement in very preterm infants. *Semin Perinatol* 2001; 25: 417-25.

68) Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, et al. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics* 2003;111:1055-60.

69) Dallas JS. Hypothyroidism. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric Endocrinology*. New York, Basel: Marcel Dekker; 2003. p.359-69.

70) De Zegher F, Van den Bershe G, Dumoulin M, Gewillig M, Daenen W, Devlieger H. Dopamine suppresses thyroid-stimulating hormone secretion in neonatal hypothyroidism. *Acta Paediatr* 1995;84: 213-4.

71) Al-Jurayyan NA, Al-Herbish AS, El-Desouki MI, Al-Nuaim AA, Abo-Bakr AM, Al-Husain MA. Congenital anomalies in infants with congenital hypothyroidism: is it a coincidental or an associated finding? *Hum Hered* 1997;47: 33-7.

72) Klein AH, Meltzer S, Kenny FM. Improved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months. *J Pediatr* 1972;81: 912-5.

73) Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, SM dMK-S. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136:292-7.

74) Song SI, Daneman D, Rovet J. The influence of etiology and treatment factors on intellectual outcome in congenital hypothyroidism. *J Dev Behav Pediatr* 2001;22: 376-84.

75) Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ. *Pediatrics* 2005;115: 52-7.

76) Salerno M, Militerni R, Di Maio S, Bravaccio C, Gasparini N, Tenore A. Intellectual outcome at 12 years of age in congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 1999;141:105-10.

77) Glinoeer D. Potential consequences of maternal hypothyroidism on the offspring:

evidence and implications. *Horm Res* 2001;55: 109-14.

78) Morreale de EG, Obregon MJ, Escobar del RF. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3975-87.

79) Morin A, Guimarey L, Apezteguia M, Ansaldi M, Santucci Z. Linear growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening and treated early: a longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15: 973-7.

80) Salerno M, Micillo M, Di MS, Capalbo D, Ferri P, Lettierio T, et al. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Eur J Endocrinol* 2001;145:377-83.

81) 50. Eugster EA, LeMay D, Zerin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004;144:643-7.

82) Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T, Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon dergisi* 1997; 3-4: 92-95.

83) Baykal Y, Gök F, Erikçi S. Demir, serbest radikaller ve oksidatif hasar. *Sendrom* 2002; 14(1): 94-100.

84) Minnet C. Çocukluk çağında B12 vitanin eksikliğinin oksidan antioksidan sistem ve DNA hasarı ile ilişkisi. Uzmanlık tezi, 2006.

85) Bayir H, Kagan VE, Tyurina YY et al. Assesment of antioxidant reserves and oxidative stres in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatric Research* 2002; 51: 571-578.

86) Cirak B, İnci S, Palaoğlu S et al. Lipit peroxidation in cerebral tumors. *Clinica Chimica Acta* 2003; 327; 103-107.

87) Kehrer JP, Smith CV. Free radicals in biology: Sources Reactivities and Roles in the Etiology of Human Diseases. *Natural Antioxidants in Human and Disease*, 1994: 25-62

88) Halliwell B. Oxidative stres, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioksidant intake in humans. *Free radicals Res*, 1996; 25: 57-74.

89) Southorn PA. Free radicals in medicine. Chemical nature and biological reactions. *Mayo Clin. Proc*, 1998; 63: 381-9.

90) Nakazawa H. Pathological aspects of active oxygen/free radicals. *Japan J. Physiol*, 1996; 46: 15-32.

91) Kılınç, K. and A. Kılınç, Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp dergisi*, 2002; 33(2): 110-8.

92) Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, ed.1.1995, Konya: Mimoza yayınları.

93) Dore, S., M. Takahashi, C.D. Ferris, et al. Bilirubin, formed by activation of heme oxygenase-2, protects neurons against oxidative stress injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999; 96(5): 2445-50.

- 94) Kremer, T. and M.R. et al. Protection of pulmonary epithelial cells from oxidative stress by hMYH adenine glycosylase. *Respiratory Research*, 2004; 5: 16.
- 95) Cheeseman KH, Slater TF: An introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull.*, 1993; 49: 479–480.
- 96) Minnet C. Çocukluk çağında B12 vitamin eksikliğinin oksidan antioksidan sistem ve DNA hasarı ile ilişkisi. Uzmanlık tezi, 2006.
- 97) Cirak B, İnci S, Palaoğlu S et al. Lipid peroxidation in cerebral tumors. *Clinica Chimica Acta*, 2003; 327: 103-7.
- 98) Uysal M: Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada peroksidan-antioksidan dengesi etkileyen koşullar. *Klinik gelişim*, 1998; 11: 336-41.
- 99) Little RE, Gladen BC. Levels of lipid peroxides in uncomplicated pregnancy: a review of the literature. *Reprod Toxicol* 1999; (13): 347–52.
- 100) Poranen AK, Ekblad U, Uotila P, et al. Lipid peroxidation and antioxidants in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Placenta* 1996; (17): 401–5.
- 101) Myatt L, Cui XL. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol* 2004; (122): 369–82.
- 102) Wang J, Mimuro S, Lahoud R, Trudinger B, Wang XL. Elevated levels of lipoprotein(a) in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998; (178): 146–9.
- 103) Pentieva K, Ivanova L, Petrova S, Ovcharova D, Vatrlova K, Angelova K. Changes in the level of lipid peroxidation in healthy pregnant women. *Akush Ginekol* 1995; (34): 19–21.
- 104) Wang Y, Walsh SW, Kay HH. Placental tissue levels of nonesterified polyunsaturated fatty acids in normal and preeclamptic pregnancies. *Hypertens Pregnancy* 2005; (24): 235–45.
- 105) Walsh SW, Wang Y. Secretion of lipid peroxides by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1993; (169): 1462–6.
- 106) Knopp RH, Bonet B, Lasuncion MA, et al: Lipoprotein metabolism in pregnancy. In *Perinatal Biochemistry*.(Ed)Herrera E, Knopp RH. 1992; 19–54
- 107) Wisdom SJ, Wilson R, McKillop JH, Walker JJ. Antioxidant systems in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1991; (165):1701–4.
- 108) Walsh SW, Wang Y. Deficient glutathione peroxidase activity in preeclampsia is associated with increased placental production of thromboxane and lipid peroxides. *Am J Obstet Gynecol* 1993; (169): 1456–61.
- 109) Wang YP, Walsh SW. Antioxidant activities and mRNA expression of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in normal and preeclamptic placentas *J Soc Gynecol Invest* 1996; (3): 179–84
- 110) Mihailovic M, Cvetkovic M, Ljubic A, et al. Selenium and malondialdehyde content and

glutathione peroxidase activity in maternal and umbilical cord blood and amniotic fluid. *Biol Trace Elem Res* 2000; (73): 47–54.

111) Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; (222): 222–35.

112) Eiben B, Glaubitz R. First-trimester screening: an overview. *J Histochem Cytochem.* 2005; (53): 281-3.

113) Holzman IR: Ammonia production by the pregnant uterus. *Proceedings of the Society for Experimental biology and Medicine.*; 1977; (156): 27-30.

114) Chappell LC, Seed PT, Kelly FJ, et al. Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *Am J Obstet Gynecol* 2002; (187): 777–84.

115) Stahl W, Sies H. Antioxidant defense: vitamins E and C and carotenoids. *Diabetes* 1997; (46): 14-8.

116) Ahn YM, Kim YJ, Park H, et al. Prenatal vitamin C status is associated with placental apoptosis in normal-term human pregnancies. *Placenta* 2007; (28): 31–8.

117) Stocker R, Peterhans E. Synergistic interaction between vitamin E and the bile pigments bilirubin and biliverdin. *Biochim Biophys Acta*, 1989; (1002): 238–44.

118) Holles SM, Wang YP, Romney A, et al. Vitamin E attenuates peroxide-induced vasoconstriction in the human placenta *Hypertens Pregnancy* 1997; (16): 389–401.

119) Cueto SM, Romney AD, Wang YP, et al. Beta-carotene attenuates peroxide-induced vasoconstriction in the human placenta *J Soc Gynecol Invest* 1997; (4): 64–71.

120) Kremer TM, Rinne ML, Xu Y et al: Protection of pulmonary epithelial cells from oxidative stress by hMYH adenine glycosylase. *Respiratory Research*, 2004; (5): 16.

121) Kremer TM, Rinne ML, Xu Y et al: Protection of pulmonary epithelial cells from oxidative stress by hMYH adenine glycosylase. *Respiratory Research*, 2004; (5): 16.

122) Koretzky ED, Moller JH, Korn ME et al. Congenital pulmonary stenosis resulting from dysplasia of valve. *Circulation* 1969; 40(1): 43- 53.

123) Lima CO, Sahn DJ, Valdes-Cruz LM et al. Noninvasive prediction of transvalvular pressure gradient in patients with pulmonary stenosis by quantitative two-dimensional echocardiographic Doppler studies. *Circulation* 1983; 67(4): 866- 71.

124) Rao PS. Evaluation of cardiac murmurs in children. *Indian J Pediatr* 1991; 58(4): 471-91.

125) Scandalios JG: The rise of ROS. *TRENDS in Biochemical Sciences*, 2002; (27): 483-486.

126) Kremer TM, Rinne ML, Xu Y et al: Protection of pulmonary epithelial cells from oxidative stress by hMYH adenine glycosylase. *Respiratory Research*, 2004; (5): 16.

- 127) Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. Hacettepe Tıp dergisi, 2002; (33): 110- 118.
- 128) Akkus İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri., Konya; Mimoza yayınları. 1995.
- 129) Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. J Clin Pathol, 2001; 54: 176-86.
- 130) Brent JA, Rumack BH. Role of free radicals in toxic hepatic injury. Are free radicals the cause of toxin-induced liver injury? J Toxicol Clin Toxicol, 1993; 31: 173-96.
- 131) Anderson ME, Meister A. Glutathione monoesters. Anal Biochem, 1989; 183: 16-20.
- 132) Makarov VG, Makarova M, Selezneva AI. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. Vopr Pitan, 2005; 74: 10-3.
- 133) Smith EL, Hill RL, Lehman LR, et al. Principles of Biochemistry, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1983: 382-3.
- 134) Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T, Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon dergisi, 1997; 3: 92-5.
- 135) Cuzzocrea S, Reiter RJ. Pharmacological actions of melatonin in acute and chronic inflammation. Curr Top Med Chem, 2002; 2: 153-65.
- 136) Nordberg J, Arner ES. Reactive oxygen species, antioxidants and mammalian thrieroxidoxin system. Free radical Biol Med, 2001; 31: 1287-1312.
- 137) Mayes PA. Biologic oxidantion. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (eds). Harper's Biochemistry, 25th ed. London: Appleton-Lange, 2000: 130-7.
- 138) Myatt L, Cui XL. Oxidative stress in the placenta. Histochem Cell Biol 2004; (122): 369-82.
- 139) Wang J, Mimuro S, Lahoud R, Trudinger B, Wang XL. Elevated levels of lipoprotein(a) in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1998; (178): 146-9.
- 140) Jensen SJK. Oxidative stress and free radicals. Journal of Molecular Structure (Theochem), 2003; (666- 667): 387–392.
- 141) Yiğit S, Yurdakök M, Kilin K ve ark. Yenidoğanlarda serbest radikallere bağlı hastalıklar. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 1997; (39): 749-65.
- 142) Aver'yanov AA, Lapikova VP, Pasechnik TD. Active oxygen: A possible role for rice resistance to blast. Cahiers Options Mediterraneennes, 15(3): 103- 106.
- 143) Demple B. Radical Ideas: genetic responses to oxidative stress. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 1999; (26): 64-68.
- 144) Asad SF, Singh S, Ahmad A et al. Prooxidant and antioxidant activities of bilirubin and its metabolic precursor biliverdin: a structure-activity study. Chem Biol Interact, 2001; (137): 59-74.
- 145) Buonocore G. Perrone S. Longini M et al. Total hydroperoxide and advanced oxidation

protein products in preterm hypoxic babies. *Pediatr Res*, 2000; (47): 221-4.

146) Torun AN, Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M ve ark. Clinical Endocrinology ,Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism. March 2009, Volume 70, Issue 3, pages 469–474

147) Venditti P, Balestrieri M, Di Meo S, De Leo T. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *J Endocrinol* 1997; 155: 151-157.

148) Goswami K, Nandakumar DN, Koner BC, Bobby Z, Sen SK. Oxidative changes and desialylation of serum proteins in hyperthyroidism. *Clin Chim Acta* 2003; 337: 163-168.

149) Das K, Chainy GB. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defence system by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1537: 1-13.

150) Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V, et al.. Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. *Horm Metab Res* 1999; 31; 620-624.

151) Konukoğlu D. Hiper- ve hipotiroidizmde oksidatif stres. *Endokrinolojide Yönelişler* 2000; 9:4: 156-159.

152) Komosinska-Vassev K, Olczyk K, Kucharz EJ, et al. Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease during therapy. *Clin Chemi Acta* 2000; 300 107-117.

153) Guerra LN, Rios de Molina MC, Miler EA, Moiguer S, Karner M, Burdman JA. Antioxidant and methimazole in the treatment of Graves'disease:effect on urinary malondialdehyde levels. *Clin Chim Acta* 2005; 352: 115-120.

154) Sugawara M, Kita T, Lee ED, et al. Deficiency of superoxide dismutase in endemic goiter tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 67: 1156-1161.

155) Biray GÜR, İhsan HALİFEOĞLU, Selda TELO ve ark. Hipertiroid hastalarda tedavi öncesi ve sonrası malondialdehit ve antioksidan enzim düzeyleri, F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi 2005, 19(3), 221-226

156) Demirer A. Konjenital Hipotiroidi Olguların Değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, 2005

157) Kurinczuk JJ, Bower C, Lewis B, Byrne G. Congenital hypothyroidism in Western Australia 1981-1998. *J Pediatr Child Health* 2002;38: 187-191.

158) De Bruyn R, Ng WK, Taylor J, Campell F, Milton SG. Neonatal hypothyroidism: comparasion of radioisotope and ultrasound imaging in 54 cases. *Acta Pediatr Scand*.1990;79: 1194-8.

159) Bongers-Schokking JJ, Koot HM et al. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136: 292-7.

160) Rovet JF. In search of the optimal therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004;144: 698-700.

- 161) Unachak K, Dejkhamron P. Primary congenital hypothyroidism: Clinical characteristics and etiological study. J Med Assoc Thai 2004;87: 612-7.
- 162) Yüksel B, Özer G, Kozanoglu M, Serbest M, Altınbasak S, Tok M, Gali EE. Hipotiroidik olguların tanı sırasındaki semptom ve bulguları. Ç Ü Tıp Fak Dergisi 1994;19: 189-194.
- 163) Tarım Ö.F, Yordam N . Congenital hypothyroidism in Turkey: A retrospective evaluation of 1000 cases. Turk J Pediatr 1992; 34: 197-202.
- 164) Darcan Ş, Sözeri B, Gökşen D, Büyükinan M, Çoker M. Konjenital hipotiroidili olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. Ege Pediatri Bülteni 2004;11 :91-94.
- 165) Şimşek E, Karabay M, Kocabay K. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in West Black Sea area, Turkey. Int J Clin Pract 2005;59: 59-336.
- 166) Klett M. Epidemiology of congenital hypothyroidism. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1997;105(Supple 4): 19-23
- 167) Eugster AE, Lemay D, Zerlin MJ, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. J Pediatr 2004;144: 643-7.
- 168) Seeherunvong T, Churesigaew S. Etiologic study of primary congenital hypothyroidism. J Med Assoc Thai. 1998;81: 653-7.
- 169) Tuncbilek E. Clinical Outcomes of Consanguineous Marriages in Turkey. Turk J Pediatr 2001; 43: 277-279.
- 170) Kayahan M, Şimşek Z, Ersin F, Gozukara F, Kurcer MA. Şanlıurfa Tıfındır Sağlık Ocağı Bölgesinde Akraba Evliliği Prevalansı ve 5 Yaş Altı Olumlara Etkisi. C.U.Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 2003; 7(1). (<http://www.cumhuriyet.edu.tr/edergi/makale/616.pdf>).
- 171) Alper OM, Erengin H, Manguoğlu AE, Bilgen T, Cetin Z, Dedeoğlu N, Luleci G. Consanguineous Marriages in Province of Antalya, Turkey. Department of Medical Genetics, School of Medicine, Akdeniz University, Antalya, Turkey. Ann Genet 2004; 47(2): 129-138.
- 172) www.gapdogukalkinma.com/saglik/244_tor_pro.htm_52k
- 173) www.bsm.gov.tr/sunu/docs/ACSAP_Neonatal_Tarama.ppt
- 174) Ercan O. Konjenital Hipotiroidizm Tarama Programı. İU. CTF Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sağlam Çocuk İzlemi, Sempozyum Dizisi 2003; 35: 59-64. (www.ctf.istanbul.edu.tr/stek/pdfs/35/3509.pdf).
- 175) Connor M, Ferguson-Smith M, eds. In: Essential Medical Genetics (5th ed). Avon: Blackwell Science Ltd, Bath Pres, 1997.
- 176) Sze May Ng, Sze Choong Wong and Mohammed Didi. Clinical Endocrinology. Head circumference and linear growth during the first 3 years in treated congenital hypothyroidism in relation to aetiology and initial biochemical severity. *Hormone Research*; 2004;61: 155-159.

- 177) Esther Granota, Ron Kohen. Oxidative stress in childhood-in health and disease states. *Clinical Nutrition*, 2004; 23: 3-11
- 178) LaFranchi S. Disorders of the thyroid gland. In: Richard E. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, WB Saunders; 2004; 1870-1877.
- 179) Erel O: A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J. Clinical Biochemistry* 47: 119-29, 2005.
- 180) Harma M. Harma M. Kocyigit A. Erel O: Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *J. Mutation Research*;2005;583: 49-54.
- 181) Aktan E. Benign prostat hiperplazili hastalarda total oksidan ve antioksidan kapasite. *Uzmanlık tezi* 2006.
- 182) Yılmaz S., Ozan S., Canatan H., Benzer F. Oxidative damage and antioxidant enzyme activities in experimental hypothyroidism. *Cell Biochem Funct* 2003; 21: 325-330.
- 183) Dumitriu L., Bartoc R., Ursu H., Purice M., Lonescu V. Significance of high levels of serum malonyldialdehyde (MDA) and ceruloplasmin (CP) in hyper and hypothyroidism. *Endocrinologie*.1988; 26: 35-38.
- 184) Krishnamurthy S, Prasanna D. Serum vitamin E and lipid peroxidation in malnutrition, hyper-and hypothyroidism. *Acta Vitaminol Enzymol* 1984;6: 17- 21.
- 184) Adalı M, Inal-Erden M, Akalın A, Efe B. Effects of propylthiouracil, propranolol, and vitamin E on lipid peroxidation and antioxidant status in hyperthyroid patients. *Clin Biochem*. 1999;32: 363-7.
- 186) Bednarek J, Wysocki H, Sowinski J. Peripheral parameters of oxidative stress in patients with infiltrative Graves' ophthalmopathy treated with corticosteroids. *Immunol Lett*. 2004 ;93: 227-32.
- 187) Videla LA, Sir T, Wolff C. Increased lipid peroxidation in hyperthyroid patients: suppression by propylthiouracil treatment. *Free Radic Res Commun*. 1988; 5:1-10.
- 188) Bednarek J, Wysocki H, Sowinski J. The effect of one-month antithyroid therapy on peripheral metabolism of reactive oxygen species in Graves' disease with infiltrative ophthalmopathy. *Przegl Lek*. 2004;61: 841-4.
- 189) Baskol G, Atmaca H, Tanriverdi F, et al. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007 Sep;115(8): 522-6.
- 190) *Mariela Janet Coria, Adriana Inés Pastrán, Maria Sofia Gimenez* Serum oxidative stress parameters of women with Hypothyroidism. *ACTA BIOMED* 2009; 80: 135-139
- 191) Torun AN, Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M. Clinical Endocrinology. Head circumference and linear growth during the first 3 years in treated congenital hypothyroidism in relation to aetiology and initial biochemical severity. *Hormone Research*. 2004; 61: 155-159

- 192) Dickerman, Z. & De Vries, L. Prepubertal and pubertal growth, timing and duration of puberty and attained adult height in patients with congenital hypothyroidism (CH) detected by the neonatal screening program for CH: a longitudinal study. *Clinical Endocrinology*, 1997; **47**: 649–654.
- 193) Bucher, H., Prader, A. & Illig, R. Head circumference, height, bone age and weight in 103 children with congenital hypothyroidism before and during thyroid hormone replacement. *Acta Paediatrica*. 1985; 40: 305–316.
- 194) Salerno, M., Micillo, M., Di Maio, S., Capalbo, D., Ferri Pasualina, F., Lettierio, T. & Tenore, A. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *European Journal of Endocrinology*. 2001; **145**: 377–383.
- 195) Eli Carmeli, Assad Bachar, Shemuel Barchad. Antioxidant status in the serum of persons with intellectual disability and hypothyroidism. Elsevier . 2008 Sep-Oct;29(5):431-8.
- 196) Taddei, S., Caraccio, N., Viridis, A., Dardano, A., Versari, D., Ghiadoni, L., et al. Impaired endothelium dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: Beneficial effect of levothyroxine therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003; 88(8): 3731–3737.
- 197) Konukoglu, D., Ercan, M., & Hatemi, H.). Plasma viscosity in female patients with hypothyroidism: Effects of oxidative stress and cholesterol. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2002; 27(2): 107–111.
- 198) Pereira, B., Rosa, L.F., Safi, D.A. *et al.* Control of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in rat lymphoid organs by thyroid hormones. *Journal of Endocrinology*. 1994; **140**: 73–77.
- 199) Dumitriu, L., Bartoc, R. & Ursu, H. Significance of high levels of serum malondialdehyde (MDA) and ceruloplasmin (CP) in hyper- and hypothyroidism. *Revue Roumaine D'endocrinologie*. 1988; **26**: 35–38.
- 200) Venditti, P., Balestrieri, M., Di Meo, S. *et al.* Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *Journal of Endocrinology*. 1997; **155**: 151– 157.
- 201) Polikar, R., Burger, A.G., Scherrer, U. *et al.* The thyroid and heart. *Circulation*. 1993; **87**: 1435–1441.

