

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİPERTİROİDİLİ VE HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA
OKSİDATİF STRES VE PROLİDAZ
AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Saadet ÖZGÖNÜL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Suzan TABUR

ŞANLIURFA
2010

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİPERTİROİDİLİ VE HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA
OKSİDATİF STRES VE PROLİDAZ
AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Saadet ÖZGÖNÜL

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Suzan TABUR

Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Kurumu tarafından 911 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2010

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen her türlü konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Tevfik SABUNCU, Doç. Dr. Mehmet HOROZ, Yrd. Doç. Dr. Hakan BÜYÜKHATİPOĞLU, Yrd. Doç. Dr. İbrahim ERTUĞRUL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince sabrını ve bilgilerini esirgemeyen ve tez çalışmalarımnda çok büyük emeği olan değerli hocam **Yrd. Doç. Dr. Suzan TABUR'** a ayrıca teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Eğitimimin bir döneminde bizimle olan ve bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Doç. Dr. Füsun BÖLÜKBAŞ, Doç. Dr. Cengiz BÖLÜKBAŞ, Doç.Dr. Yaşar NAZLIGÜL, Yrd. Doç. Dr. Elmas UZER ve Yrd. Doç. Dr. Ayşegül TORUN' a da ayrıca teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımındaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilimdalı'ndaki kıymetli hocam Prof. Dr. Nurten AKSOY'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmaları esnasındaki yardımları ve özellikle içten dostluklarından dolayı sevgili arkadaşlarım Dr. Hale ÇAKIR'a ve Biyolog Tevhide ARABACI'ya; istatistiksel analiz konusunda sabrını ve yardımını esirgemeyen Öğr. Gör. Hakim ÇELİK ve Biyolog Abdullah TAŞKIN'a ve tüm Biyokimya A.D. çalışanlarına teşekkür ederim.

Pek çok sıkıntıyı birlikte aştığımız ve pek çok güzelliği paylaştığımız değerli arkadaşlarım İç Hastalıkları Kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve personeline de ayrıca teşekkür ederim.

Son olarak asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen eşim Abdullah ÖZGÖNÜL'e, anneme, babama, biricik kızlarım Sena ve Beyza'ya sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Saadet ÖZGÖNÜL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
ÖZET.....	x
SUMMARY.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 TİROİD BEZİ ANATOMİ ve FİZYOLOJİSİ.....	3
2.1.1. Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi.....	3
2.1.2. Tiroid hormon sentez basamakları.....	4
2.1.3. Tiroid Hormon Transportu ve Etkisi.....	5
2.1.4. Tiroid Hormonlarının Metabolizması.....	5
2.1.5. Tiroid Hormonlarının Metabolik Etkileri.....	6
2.1.5.1. Moleküler Düzeyde Tiroid Hormonu Etkileri.....	6
2.1.5.2. Bazal Metabolik Hız (BMH).....	6
2.1.5.3. Karbonhidrat Metabolizması.....	7
2.1.5.4. Yağ Metabolizması.....	7
2.1.5.5. Protein Metabolizması.....	7
2.1.5.6. Kemik Döngüsü ve Kalsiyum Metabolizması.....	7
2.2. HİPERTİROİDİ.....	8
2.2.1. Tanım.....	8
2.2.2 Hipertiroidide Semptom ve Bulgular.....	8
2.2.3. Hipertiroidi Nedenleri.....	9
2.2.3.1 Graves Hastalığı.....	9
2.2.3.2. Toksik Multinoduler Guatr.....	11
2.2.3.3.Toksik Adenom.....	11
2.2.3.4. Subakut lenfositik tiroidit.....	12
(Postpartum Tiroidit, Sessiz Tiroidit)	

2.2.3.5. De Quervain Hastalığı.....	12
(Subakut Granülomatöz Tiroidit)	
2.2.3.6. Hashimoto Tiroiditi.....	12
(Kronik Lenfositik Tiroidit)	
2.2.3.7. Amiodaronla Oluşan Tiroidit.....	12
2.2.3.8. Tirotoxicosis factiti	13
2.2.3.9. Jod-Basedow.....	13
2.2.3.10. Ektopik Hipertirodizm.....	13
2.2.3.11. Uygunsuz TSH Salınımı.....	13
2.2.3.12. Tiroid karsinomu.....	13
2.2.3.13. Trofoblastik Hastalıklar.....	13
2.2.4. Tiroid Krizi.....	13
2.2.5. Tirotoksikozda Laboratuvar Bulguları ve Tanı.....	14
2.3. HİPOTİROİDİ.....	15
2.3.1. Tanım.....	15
2.3.2. Hipotiroidide semptom ve bulgular.....	15
2.3.3. Hipotiroidi Nedenleri.....	16
2.3.4. Hipotiroidide Laboratuvar Bulguları ve Tanı.....	17
2.4. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ (ROS).....	18
2.4.1. Serbest Radikaller ve Oluşumu.....	18
2.4.1.1. Süperoksit Radikali (O_2^-).....	19
2.4.1.2. Hidrojen peroksit (H_2O_2).....	19
2.4.1.3. Hidroksil Radikali (OH).....	20
2.4.1.4. Singlet Oksijen (1O_2).....	20
2.4.1.5. Nitrik Oksit (NO).....	21
2.4.1.6. Peroksinitrit (ONOO-).....	21
2.2.2. Serbest Radikallerin Etkileri.....	21
2.2.2.1. Membran Lipidleri Üzerine Olan Etkileri.....	21
2.2.2.2. Proteinler Üzerine Olan Etkileri.....	22
2.2.2.3. Karbohidratlar Üzerine Olan Etkileri.....	22
2.2.2.4. Nükleik Asitler Üzerine Olan Etkileri.....	23
2.2.3. İnsan Vücudunda Serbest Radikallerinin Hedef Organları.....	23
2.5 ANTİOKSİDANLAR.....	23
2.5.1. Antioksidan Sistemler.....	24

2.5.2. Antioksidan etki tipleri.....	24
2.5.3. İntraselüler Antioksidan Komponentler	25
2.5.3.1. Süperoksit Dismutaz.....	25
2.5.3.2. Katalaz (CAT).....	25
2.5.3.3. Glutasyon Peroksidaz (GPx).....	25
2.5.3.4. Glutasyon Redüktaz (GSSGR).....	26
2.5.3.5. Redükte Glutasyon (GSH).....	26
2.5.4. Membran Antioksidanları.....	26
2.5.5. Ekstraselüler Antioksidanlar.....	26
2.5.6. Total Antioksidan Seviye (TAS).....	27
2.6. PROLİDAZ.....	27
2.6.1. Tanım.....	27
2.6.2. Prolidazın Yapısı.....	28
2.6.3. İnsan Prolidaz'ının Gen Lokalizasyonu.....	28
2.6.4. Prolidaz'ın İzoenzimleri.....	28
2.6.5. Prolidaz'ın İnhibitör ve Aktivatörleri.....	29
2.6.6. Kollajen.....	29
2.6.7. Prolidazın Kollajen Yapım Ve Yıkımında Önemi.....	29
2.6.8. Prolidaz'ın Hastalıklarla İlişkisi.....	30
3. MATERYAL –METOD.....	31
3.1. Total Antioksidan Seviye (TAS).....	31
3.2. Total Oksidant Seviye (TOS).....	32
3.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ).....	33
3.4. Prolidaz Aktivitesi.....	33
3.4.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	33
3.4.2. Kullanılan Kimyasallar.....	34
3.4.3. Prolidaz aktivitesi ölçümünde kullanılan Ayraçlar.....	35
3.4.4. Serum prolidaz aktivitesi ölçüm yöntemi.....	35
[modifiye (optimize) chinard metodu]	
3.4.5. Prolidaz Aktivitesinin Hesaplanması.....	37
3.5. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	38

4.2. TOTAL OKSİDATİF STRES (TOS) SONUÇLARI.....	40
4.2. TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE (TAS) SONUÇLARI.....	41
4.4. OKSİDATİF STRES İNDEKSİ.....	42
4.5. PROLİDAZ SONUÇLARI.....	43
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	44
KAYNAKLAR.....	51

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo I. Grupların demografik özellikleri.....	40
Tablo II. Grupların TAS, TOS, OSI ve prolidaz sonuçları.....	41

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Gruplarının ortalama TOS düzeylerinin grafiksel gösterimi.....	42
Şekil 2. Gruplarının ortalama TAS düzeylerinin grafiksel gösterimi.....	43
Şekil 3. Grupların ortalama OSİ değerlerinin grafiksel gösterimi.....	44
Şekil 4. Gruplarının ortalama prolidaz değerlerinin grafiksel gösterimi.....	45

KISALTMALAR LİSTESİ

Ab	: Antikor
Anti-TPO	: Tiroid peroksidaz antikorları
ALT	: Alanin aminotransferaz
APUD	: Amin prekürsör uptake ve dekarboksilasyon
AST	: Aspartat amino transferaz
ATP	: Adenozin 5'-trifosfat
BMH	: Bazal Metabolik Hız
CAT	: Katalaz
DIT	: Diiyodotirozin
DM	: Diyabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleikasit
FT3	: Serbest T3
FT4	: Serbest T4
GSH	: Redükte Glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
GSSGR	: Glutatyon Redüktaz
HT	: Hipertansiyon
HO	: Hidroksil Radikali
H2O2	: Hidrojen Peroksit
4-HNE	: 4-hidroksinonenal
K	: Potasyum
LATS	: Uzun etkili tiroid stimülan antikorlu
LDH	: Laktat dehidrogenaz

MDA	: Malondialdehit
MIT	: Monoiyodotirozin
mRNA	: Messenger RNA
Na	: Sodyum
NIS	: Sodyum-iyot simporter
NO	: Nitrik Oksit
ONOO-	: Peroksinitrit
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
O₂⁻	: Süperoksit Radikali
¹O₂	: Singlet oksijen
O₂	: Moleküler oksijen
RAİ	: Radyoaktif iyot
RNA	: Ribonükleikasit
ROS	: Reaktif oksijen metabolitleri
rT3	: Reverse T3
SOD	: Süperoksit dismutaz),
TAS	: Total Antioksidan Seviye
TBG	: Tiroksin bağlayan globülin
Tg	: Tiroglobulin
TOS	: Total oksidant seviye
TPO	: Tiroid peroksidaz
TPOAb	: Tiroid peroksidaz antikoru
TRH	: Tirotropin releasing hormon
TSH	:Tiroid uyarıcı hormonu
TTR	: Ttranstiretin
T4	: Tiroksin
T3	:Triiyodotironin

ÖZET

HİPERTİROİDİLİ ve HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA OKSİDATİF STRES ve PROLİDAZ AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışma, hipertiroidi ve hipotiroidili hastalarda oksidatif stres ve prolidaz aktivitesinde değişiklik olup olmadığını değerlendirmek amacı ile planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya hipertiroidi veya hipotiroidi tanısı almış, 43 hasta ve 23 sağlıklı olgu dahil edildi. Serum prolidaz enzim düzeyleri manuel metod ile biyokimya laboratuvarında ölçüldü. Total antioksidan kapasite (TAS), total oksidatif durum (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ), Erel tarafından geliştirilmiş yeni otomatik ölçüm metodu ile çalışıldı. Bütün veriler, benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı gönüllü bireylerden alınan kan örneklerinin sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

Bulgular: Cinsiyet, yaş ve vücut kitle indexi (VKI) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hipertiroidili hastaların ortalama TOS değeri kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulundu ($p<0.001$). Hipotiroidili hastaların ortalama TOS değeri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Hipertiroidili ve hipotiroidili hasta grupları arasında ortalama TOS değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Hipertiroidili hastaların OSI değeri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.001$). Hipotiroidili hastaların OSI değeri de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.01$). Ancak, OSI değerleri açısından hipertiroidili ve hipotiroidili hasta grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Hipertiroidik hastaların ortalama TAS değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0.01$). Hipotiroidik hastaların ise TAS değeri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Hipertiroidili ve hipotiroidili hasta grupları arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Hipertiroidili hastaların ortalama prolidaz aktivitesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$). Hipotiroidili hastaların ortalama prolidaz aktivitesi ile kontrol grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Ancak hipertiroidili hastaların ortalama prolidaz aktivitesi hipotiroidi hastalardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sonuçlar: Bu çalışmada OSI değerleri hem hipertiroidi hem de hipotiroidi hastalarında kontrol gruplarına göre yüksek bulunması her iki grup hastaların da şiddetli oksidatif strese maruz kaldıklarını gösterdi. Kollajen yıkımında aktif rolü olan prolidaz enzimi hipertiroidili

ve hipotiroidili hastalarda yüksek bulunmasına rağmen, sadece hipertiroidili hastalardaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$). Serum prolidaz aktivitesi ölçümünün, gerek tiroid bezindeki, gerekse periferik dokulardaki kollajen doku hasarını tespit etmek ve hipertiroidili hastalardaki kemik turnover hakkında bilgi edinmek amacıyla kullanılmasının mümkün olabileceği düşünöldü.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidi, hipotiroidi, TOS, TAS, OSİ, prolidaz

SUMMARY

EVALUATION of OXIDATIVE STRESS and PROLIDASE ACTIVITY in PATIENTS with HYPERTHYROIDISM and HYPOTHYROIDISM

Objective: The aim of the present study was to investigate whether there was an alteration in oxidative stress and prolidase activity in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism, or not.

Methods: Forty-three hyperthyroid and hypothyroid patients and twenty-three healthy cases were enrolled in this study. The levels of prolidase enzyme were studied manually in biochemical laboratory. Total antioxidative capacity (TAC), total oxidant status (TOS) and oxidative stress index were measured using a novel automated measurement method developed by Erel. All the data were compared with the results of blood samples obtained from similar age and gender of healthy volunteers.

Results: There was no statistically significant difference in gender, age and body mass index (BMI) among the groups ($p>0.05$). The levels of TOS increased significantly in patients with hyperthyroidism when compared with the control group ($p<0.01$). There was no significant difference in TOS levels between hypothyroid and control groups ($p>0.05$). There was no significant difference in TOS levels between hyperthyroid and hypothyroid groups ($p>0.05$). The levels of OSI increased significantly in patients with hyperthyroidism when compared with the control group ($p<0.01$). Also, the levels of OSI increased significantly in patients with hypothyroidism when compared with the control group ($p<0.01$). However, there was no significant difference in TOS levels between hyperthyroid and hypothyroid groups ($p>0.05$). The levels of mean TAS were found to be significantly decreased in patients with hyperthyroidism when compared with the control group ($p<0.01$). No significant difference was found between the patients with hypothyroidism and control group regarding to the mean levels of TAS ($p>0.05$). No significant difference was found between the patients with hyperthyroidism and hypothyroidism groups regarding to the mean levels of TAS ($p>0.05$). The levels of prolidase activity increased significantly in patients with hyperthyroidism when compared with the control group ($p<0.01$). Whereas, there was no significant difference in levels of prolidase activity between hypothyroid and control groups ($p>0.05$). The levels of prolidase activity increased significantly in patients with hyperthyroidism when compared with the hypothyroid group ($p<0.05$).

Conclusion: In this study, the increased OSI levels were found in the patients with hyperthyroidism and hypothyroidism which showed that there is a potent oxidative stress in these both patients' group. The levels of prolylase activity increased in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism, but only the increase in hyperthyroid patients was statistically significant ($p < 0.001$). The levels of prolylase activity may be used for the detection of collagen tissue damage in thyroid gland and peripheral tissues and may give knowledge about the bone turnover in patients with hyperthyroidism.

Key Words: Hyperthyroidism, Hypothyroidism, TOS, TAS, OSI, Prolylase

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tiroid hormonları vücudumuzdaki hemen her hücre ve dokunun fonksiyonlarını düzenleyici role sahiptir. Az miktarda salgılanmaları vücut fonksiyonlarının yavaşlamasına, fazla miktarda salgılanmaları vücut fonksiyonlarının hızlanmasına neden olmaktadır.

Hipertiroidizm, artan oksijen kullanımının eşlik ettiği ve reaktif oksijen ürünlerinin meydana gelmesi sonucunda antioksidatif faktörlerde değişikliklerin görüldüğü bir hipermetabolik durumdur. Enerji metabolizması ve ısı oluşumu normale nazaran daha çok uyarıldığından bazal metabolizma hızı artmaktadır (1).

Hipotiroidizmde ise genel bir metabolik yavaşlama sözkonusudur. Enerji metabolizmasında oluşan yavaşlama O₂ tüketiminde azalmaya, bazal metabolizma hızının düşmesine ve dolayısıyla metabolik baskılanmaya neden olmaktadır (2).

Serbest radikallerin tiroid hastalıklarının patogeneğinde ve hastalığın ilerleyen safhalarında gözlenen komplikasyonlardan sorumlu olduğu bildirilmiştir (3).

Bütün biyolojik sistemlerde enerji oluşturmak için karbonhidrat ve yağların yakılması, yani oksidasyona maruz kalmaları gerekmektedir. Böylece biyolojik sistemlerde gerekli enerji temin edildiği gibi pek çok sayıda da serbest oksijen radikalinin oluşumuna neden olabilecek reaksiyonlar gerçekleşmektedir (4).

Serbest oksijen radikallerin tahrip edici etkilerine karşı organizmada geliştirilmiş olan güçlü doğal savunma sistemleri vardır ve bunlar serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarı ile sonuçlanan reaksiyonları önlemektedir. Hücrelerin korunmasına yönelik olan bu olay, normal koşullarda yeterli miktarda koruyucu enzim ve kimyasal bileşiklerin sentezlenmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır (4,5).

Prolidaz kollajen metabolizmasında yer alan spesifik bir iminopeptiddir. Amino asitlerin C terminalindeki prolin ve hidroksprolin içeren dipeptidleri yıkan tek enzimdir. Bu nedenle enzim aktivitesindeki artışın bu iki amino asit bakımından oldukça zengin bir protein olan kollajenin yapım ve yıkım artışı ile bağlantılı olması beklenir. Kollajenin yıkımında ve prolinin kollajen yapımı döngüsüne yeniden katılımında prolidaz aktif görev almaktadır (6).

Literatürde prolidaz enzim aktivitesi ile TOS, TAS ve OSI' nin değerlendirildiği pek çok çalışmaya rastlanmıştır (7,8-12). Yaptığımız incelemelerde hipertiroidili ve hipotiroidili hastalarda oksidatif stres ile prolidaz aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmaya ulaşamadık.

Pek çok organ ve doku sistemini etkileyebilen tiroid hastalıklarında, oksidatif parametreler gibi, yapısal bir eleman olarak kollajen proteinin yapım ve yıkım döngüsünün de etkilenmesi beklenebilir.

Biz de bu düşünceden hareketle hipertiroidili ve hipotiroidili hastalarda oksidatif stres parametreleri ile kollajen turnover için bir gösterge olarak kabul edilen prolidaz aktivitesinde değişiklik olup olmadığını değerlendirmeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TİROİD BEZİ ANATOMİ ve FİZYOLOJİSİ

Tiroid bezi boyunda, trakeanın anteriorunda, krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasında bulunur. Ağırlığı 12-20 gr.olup vücudumuzdaki endokrin organların en büyüğüdür. İsthmus ile birbirine bağlı ortalama 4cm uzunluğunda, 2cm eninde ve 2cm kalınlığında iki lobtan oluşmuştur (13,14). İçi kolloid dolu 15-500 µm çapındaki foliküller fonksiyonel birimleridir. Bireyde ortalama 3×10^6 folikül vardır. Her bir folikül, küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur ve merkezinde tiroid uyarıcı hormonu (TSH) kontrolü altında epitel hücreleri tarafından salgılanan kolloid vardır (15-18).

Bir tiroid folikülünde esas olarak üç tip hücre bulunur:

A hücresi normal folikül hücresi olup (tirosit) tiroid hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur. TSH'un etkisi altındadır. B hücresi (Askanazy hücresi, onkosit, Hürthle hücresi) çok miktarda serotonin toplamaktadır, TSH reseptörü içerip tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafoliküler hücre) tiroid loblarının, üst pollelerinde yerleşmişlerdir ve nöroektodermal hücre kökenlidirler. kalsitonin sekrete ederler. amin prekürsör uptake ve dekarboksilasyon (APUD) serisinin bir parçasıdır. Paratiroid hormon üreten paratiroid bezler, tiroidin her iki kutbunun posteriorunda yerleşmişlerdir (15-18).

2.1.1. Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi

Tiroid fonksiyonları hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ve tiroid içi otoregulasyon mekanizmaları ile ayarlanır. Tiroidin yapısını ve fonksiyonunu ayarlayan başlıca düzenleyici TSH'dır. Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler nöronlarında yapılan tirotropin releasing hormon (TRH), ön hipofizdeki tirotrop hücrelere etki ederek TSH salgılanmasını uyarır. TRH, hedef hücre yüzeyinde adenilat siklazı uyararak etkisini gösterir. TRH, TSH sentezini hem transkripsiyon hem de translasyon düzeyinde artırır (19-21).

TSH ise anterior hipofizdeki tirotroplarda yapılıp ve salgılanır. TSH, tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranında yer alan TSH reseptörlerine bağlanarak etki eder.

Adenilat siklaz aracılığı ile tiroid fonksiyonlarını uyarır. Tiroid hormonları ile TSH ve TRH arasında negatif feedback mekanizması mevcuttur. Serbest T3 (sT3), prepro-TRH geninin transkripsiyonunu ve böylece TRH'nun hipotalamustaki sentez ve sekresyonunu önler. Diğer taraftan sT3, TSH yapımı üzerine de inhibitör etkilidir (15,21,22).

Tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde tiroid içi mekanizmalar (otoregülasyon) da önemli rol oynar. Tiroid içi organik iyot miktarı ile iyodun tiroide transportu arasında tersine bir ilişki vardır. Tiroid içindeki organik iyot miktarı artan iyot alımına bifazik yanıt verir; başlangıçta artar, daha sonra azalır. İyot alımının artmasıyla organik iyot miktarındaki azalma Wolff Chaikoff etkisi olarak bilinir (20).

2.1.2. Tiroid hormon sentez basamakları

Tiroid hormonlarının sentez ve salgılanması, her biri TSH'nın kontrolü altında olan peş peşe dört aşamada gerçekleşir. İyodun hücre membranından tiroid folikül hücresine transportu, tiroid hormon biyosentezinin ilk ve hız sınırlayıcı basamağıdır (20,21)

Birinci aşama iyodun aktif olarak tiroid hücrelerine girişidir. Bu işlem, hücre plazma membranında bulunan ve sodyum-iyot simporter (NIS) denilen protein aracılığı ile gerçekleşir. TSH, NIS ekspresyonunu ve iyot uptake'ni stimule eder. Tiroid bezi içinde, iyod miktarı azaldığında da uptake hızı artar (2,23). Tiroid hormon sentezi için günde yaklaşık 110-150 µg inorganik iyoda ihtiyaç vardır ve iyodun başlıca kaynağı diyetdir (20).

İkinci aşama iyodun oksidasyonudur. Oksidasyon işlemi, hidrojen peroksit (H₂O₂) kullanan tiroid peroksidaz (TPO) enzimi aracılığı ile meydana gelir. TSH, H₂O₂ oluşumunu stimule eder (20).

Organifikasyon aşamasında ise okside olmuş iyot, tiroglobulin üzerindeki bir tirozine, TPO enzimi ile kovalent bağla bağlanarak monoiyodotirozin (MIT); MIT'in bir iyot ile daha reaksiyona girmesi ile diiyodotirozin (DIT) oluşturulur. Bu basamağı thiourasil inhibe eder (2,23).

Tiroglobulin (Tg), tiroidin en önemli glikoproteinlerinden biri olup tiroid hormonlarının yapımı ve depolanmasında önemli rol oynar. Tiroid ağırlığının %75'ini oluşturur. Asıl görevi; tiroid hormonlarının sentezi ve depolanması için gerekli polipeptid zincirini sağlamaktır (2).

İki diiyodotirozin birleşerek tiroksini (T₄), bir molekül monoiyodotirozinle bir molekül diiyodotirozin birleşerek triiyodotironini (T₃) oluşturur. Bu birleşme işlemine

'coupling' adı verilir. Tüm bu işlemler oksidatif olup, peroksidaz enzimi tarafından katalize edilir.

Son aşamada serbestleşen iyodotironinler dolaşıma verilir. Hormonların kana salınması, TSH tarafından kontrol edilir. Tg molekülü ise kolloid lümenine salınır (2,20,23).

Tiroidden salgılanan başlıca hormon T4'dür. Normal bir insanda T4 yapımının tamamı tiroidden sağlanır. T3'ün ise %20'si tiroid bezinden salgılanırken, çoğu tiroid dışı dokularda yapılır. Bu olay daha çok karaciğerde gerçekleşir (20,24)

2.1.3. Tiroid Hormon Transportu ve Etkisi

Tiroid hormonlarının büyük kısmı bağlayıcı proteinlere bağlı olarak dolaşır. Tiroid hormonlarını taşıyan serum proteinleri, tiroksin bağlayan globülin (TBG), tiroksin bağlayan prealbumin veya transtiretin (TTR), albumin ve lipoproteinlerdir (2,20).

Sadece tiroid hormonlarının serbest bölümleri dokulara ulaştığından metabolik durum, plazmadaki total hormon konsantrasyonlarından ziyade serbest hormon düzeyleriyle korelasyon gösterir (15).

Tiroid hormonları fizyolojik olarak dokuların büyümesi, farklılaşma ve olgunlaşmasına, kalori oluşumuna, vitaminler ve hormonlar gibi temel maddelerin metabolizmasına etki ederler. Tiroid hormonlarının bir kısım etkileri, mitokondrium veya plazma membranı ve endoplazmik retikulum düzeyinde gerçekleşebilir. Ancak esas olarak etkisini hücre nükleusunda bulunan T3 reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirirler (20,22).

2.1.4. Tiroid Hormonlarının Metabolizması

Tiroksinin etkili olabilmesi ve hücreye girmesi için aktif hormon T3'e dönüşümü gerekir. Bu 5' deiyodinaz enzimleri ile sağlanır. Üç tip deiyodinaz enzimi vardır:

Tip 1, 5' deiyodinaz enzimi karaciğer, dalak ve diğer dokularda bulunur. En önemli fonksiyonu plazmaya T3 sağlamasıdır. Tip 2, 5' deiyodinaz ise beyin ve hipofizde yer alır. Asıl fonksiyonu merkezi sinir sisteminde ve adenohipofizde hücre içi T3 seviyesini sabit tutmaktır. Dolaşımdaki T4'e karşı hassastır. Serum T4 düzeyi yükseldiğinde, enzim yoğunluğunu düşürerek beyni artmakta olan T3 etkisine karşı korur. Tip 3, 5' deiyodinaz, plasenta ve merkezi sinir sisteminde bulunur. Fetus ve beyni T4'de olan ani değişikliklere karşı korur.(2,25).

Karaciğer dışında oluşan reaksiyon sonucunda tiroksin iç halkasından 5' mono deiyodinasyon ile iyod kaybettiğinde ise reverse T3 (rT3) meydana gelir. rT3 çok düşük metabolik aktiviteye sahiptir. Kronik böbrek ve karaciğer hastalıkları, açlık ve karbonhidrattan fakir diyetle beslenme serum T3 düzeyini azaltırken, rT3 düzeyini artırır. T4 ve T3 metabolizmasındaki diğer bir yol, karaciğerde glukuronat ve sülfat ile konjugasyondur. Konjugatlar lokal olarak deiyodinasyona uğrar veya safraya itrah edilirler. Bu bileşikler enterohepatik dolaşıma girer, ancak geri emilimleri tam değildir ve feçes yoluyla atılırlar. T4, T3 ve metabolitlerinin feçes yoluyla atılması T4 yıkımının %20'sini oluşturur. T4 ve T3'ün yaklaşık %20'si ise, yan zincirinin oksidatif deaminasyon ve dekarboksilasyonu ile tetraiyodo ve triiyodo-tiroasetik asit haline metabolize olur (2,25).

2.1.5. Tiroid Hormonlarının Metabolik Etkileri

1. Vücudumuzda bazal metabolizma hızını artırırlar.
2. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını artırır.
3. Isı oluşumunu artırırlar.
4. Glikoliz hızını artırırlar.
5. Mitokondrilerde protein sentezini artırırlar.
6. Mitokondri sayısı ve aktivitesini artırırlar (22,26).

2.1.5.1. Moleküler Düzeyde Tiroid Hormonu Etkileri

Tiroid hormonları etkilerini nükleusta yerleşmiş reseptörlere bağlanarak gösterirler (6). tiroid hormonlarının serbest fraksiyonları, pasif difüzyon veya özel taşıyıcılar vasıtasıyla hücre membranını ve sitoplazmasını geçerler. Hücre nükleusuna ulaşırlar ve RNA transkripsiyonunu artırarak protein sentezini uyarırlar (15,23).

2.1.5.2. Bazal Metabolik Hız (BMH)

Tiroid hormonları metabolizma hızını, oksidatif metabolizmayı ve mitokondri enzimlerini artırır. Vücut ölçüsü, yaş ve cinsiyete bakılmaksızın BMH en önemli belirleyicisi tiroit hormonlarıdır. Hipertiroidizmde BMH % 60-100 oranında artar (27,28).

Tiroid hormonları, plazma membranında Na⁺/ K⁺ ATP sentetaz (ATPaz) aktivitesini uyararak ATP kullanımını artırır. Hipertiroidizmde membran Na-K pompasının aşırı

çalışmasıyla tüm organizma tarafından tüketilen oksijenin büyük kısmı bu transport sisteminin devamı için kullanılır (15,23).

2.1.5.3. Karbonhidrat Metabolizması

Tiroid hormonlarından T3, karaciğerde glikojen depolarının mobilizasyonuna neden olur. Glikozun absorpsiyonu, kullanımı ve üretimi artar (21).

2.1.5.4. Yağ Metabolizması

Tiroid hormonları yağ dokusunda katekolaminleri uyararak lipolizi artırır, serumda serbest yağ asitlerinin artmasına neden olur. Hipertiroidizmde, lipid depoları azalır, kolesterol yapımında artış olmasına karşılık kullanım ve safrayla atılım arttığından serum kolesterol seviyesi düşüktür. Hipotiroidide ise kolesterol, fosfolipid ve trigliseridlerin konsantrasyonunu arttırarak karaciğerde aşırı lipid depolanmasına yol açar (2,27,28).

2.1.5.5. Protein Metabolizması

Tiroid hormonları messenger RNA (mRNA)'daki artışa bağlı olarak protein sentezini artırır. Hipertiroidizmde yıkım, yapımdan fazla olduğundan negatif azot dengesi ve kas kitlesinde kayıp oluşur (23).

2.1.5.6. Kemik Döngüsü ve Kalsiyum Metabolizması

Tiroid hormonları kalsiyum absorpsiyonunu azaltırken, atılımı hızlandırırlar. Osteoblastik aktivite artışının yanı sıra kemik rezorpsiyonunu da artırır. Uzun süreli tiroid hormon fazlalığında kemik demineralizasyonu gelişir (15,22,23).

Tiroid hormonlarının kemik hücrelerini hangi mekanizma ile etkiledikleri tam olarak bilinmemektedir. İn vitro organ kültürlerinde tiroid hormonları, kemik rezorpsiyonunu doğrudan uyardığı izlenmiştir. Triiodotironin, reseptörüne bağlanarak, osteoblastları direkt olarak uyarır ve alkalin fosfataz ve osteokalsin gibi kemik yapımını gösteren belirteçlerin üretimini artırır, ayrıca osteoblastik aktivite T3'ün osteoklastlar üzerine olan etkisini ayarlayarak kemik rezorpsiyonunu artırır (29).

2.2. HİPERTİROİDİ

2.2.1. Tanım

Hipertiroidi, tiroid hormonlarının tiroid bezinden aşırı miktarda üretilmesi ve salgılanması durumudur. Tiroid işlevinin artışına bağlı oluşmasına rağmen, dışarıdan fazla miktarda hormonun alınmasına veya tiroid dışında bir bölgeden hormonun salgılanmasına bağlı da oluşabilmektedir. Bu durum tirotoksikoz olarak ifade edilir (30).

2.2.2 Hipertiroidide Semptom ve Bulgular

Hipertiroidinin klinik bulgularının önemli bir kısmı tiroid hormonunun kardiyovasküler sistem üzerine etki göstermesi sonucu ortaya çıkmaktadır (25). Hipertiroidide kalp hızı ve atım volümü artmıştır. Çarpıntı, taşikardi. Sistolik kan basıncında artma, diastolik kan basıncında düşme görülür (31,32).

Hipertiroidide sıcak ve nemli cilt en tipik bulgulardandır. Cilt incelmıştır. Tırnaklarda incelme ve tırnak yatağında ayrılma görülebilir. Yüz ve boyunda yama tarzı hiperpigmentasyon sık görülür. Vitiligo, Graves hastalığı olan hastalarda görülebilir. Saçlar yumuşak, düz ve incedir (32).

Tiroid hormonu fazlalığına bağlı üst gözkapağı çekilmesi, her türlü hipertiroidide görülebilir. Ağır vakalarda ise gözler hafifçe kapatıldığı sırada ince tremor ortaya çıkar (32).

Hipertiroidi, nonpulmoner kaynaklı dispne oluşturan nadir durumlardan biridir. Solunum merkezinde serbest T3 (FT3) düzeyi artışına bağlı artmış adrenerjik uyarı, hiperkinetik kalp hastalığı ve büyümüş tiroid bezinin trakeal kompresyonu dispnenin nedenleri arasında sayılabilir (33).

İştah artmasıyla birlikte kilo kaybı oldukça tipik bir bulgudur. Graves hastalarının yaklaşık olarak üçte birinde mide parietal hücrelerine karşı antikorlar tespit edilebilir. %3 hastada pernisiyöz anemi bulunur (32).

Hipertiroidide kemik kalsiyum ve kollajen dönüşümü hızlanmıştır. Hipertiroidili hastalarda remodelling siklusunun kemik yapım fazı kısalmıştır ve bu durum mineralize osteoidin incilmesi ile sonuçlanır. Hipertiroidide kemik yıkımı artmıştır ve yıkım oranı tiroid hormon seviyeleriyle ilişkilidir (34,35).

Hipertiroidizmlı hastalarda emosyonel labilite genellikle erken ortaya çıkan bir semptomdur. Hastaların %50'sinde anksiyete, hiperaktivite, sinirlilik ve tremor görülür. Panik ataklar görülebilir (36).

Tiroid hormonlarının kemik iliği üzerine olan direkt etkileri ve eritropoetin yapımındaki artışa bağlı olarak eritropoezde artış görülür. Eritrosit kitlesi artmıştır. Ancak plazma volümü de arttığı için hemoglobin ve hematokrit düzeyleri normal değerlerde görülür (31).

Hipertiroidili hastalarda renal kan akımı, glomerul filtrasyon hızı, tübüler salgılama ve reabsorbsiyon artmıştır. Poliüri ve nadiren glukozüri görülebilir (31).

Hipertiroidide endokrin fonksiyonlarda etkilenme olmaktadır. Menstrüasyon miktarında azalma, süresinde kısalma, aralıklarında uzama ve amenore görülebilir. Fertilitede azalma olabilir. Erkeklerde serbest testesteron düzeyinde düşme ve jinekomasti saptanabilir (31).

2.2.3. Hipertiroidi Nedenleri

Hipertiroidinin bilinen en sık üç nedeni; Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr ve toksik soliter nodüldür. Graves hastalığı hipertiroidili hastalarının %85'ini, toksik multinodüler guatr %10'unu ve soliter nodül ise %5'ini oluşturur (37).

2.2.3.1 Graves Hastalığı

Graves Hastalığı yeterli iyot alımı olan ülkelerde tirotoksikozun en sık nedenidir. İngiltere'de yapılan bir çalışmada kadınlarda Graves Hastalığı'nın prevalansı % 2,7 olarak bulunmuştur. Erkeklerde bu oran % 0,23'tür. Aynı çalışmaya göre sıklık kadınlarda yılda 1/1000 olarak verilmektedir. Graves Hastalığı, her yaşta görülebilir ancak, en sık 30-50 yaşlar arasında rastlanır ve kadınlarda erkeklere göre 7-10 kat daha fazladır (38-40).

Hipertiroidi, hastaların neredeyse tamamında görülen ortak bir özelliktir ve TSH reseptörüne karşı gelişen otoantikörlerin tiroid hormonu sentez ve sekresyonunu arttırmaları sonucunda oluşur. Hastalığın diğer komponentleri diffüz guatr, infiltratif oftalmopati ve dermatopatidir. Tiroid dışı bulguların olmaması hipertiroidili bir hastada Graves Hastalığı'nı ekarte ettirmez. Ayrıca oftalmopatinin gidişi hipertiroidizmden farklı olabilir (38-40).

Graves Hastalığı'nın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bulguların çeşitliliği göz önüne alındığında birden fazla faktörün rol oynadığı düşünölmektedir. Sorumlu olan en önemli faktör otoimmünite olarak görölmektedir (31,40). Otoimmün hastalık ile açık ilişkisi

olan faktör cinsiyettir ve erkeklere göre kadınlarda otoimmün hastalık riski daha fazla artmıştır. Bu ilişkinin mekanizması olarak kadınlardaki testesteron azlığı veya östrojen fazlalığı sorumlu tutulmaktadır. Östrojen hormonunun immünolojik reaktiviteyi orta derecede arttırdığına dair birçok kanıt olmasına rağmen tamamen östrojen ile ilişkilendirmek mümkün görülmemektedir. Graves Hastalığı'nın otoimmün etyolojisi ile ilgili olarak baskılayıcı (supresör) T lenfositlerinde antijene özgü genetik defekt, HLA antijenleri ile ilişki ve çevresel etkenler üzerinde durulmuştur (40,41).

Tiroid hücre membranında bulunan TSH reseptörüne karşı oluşan antikorların varlığı Graves Hastalığı için spesifiktir. Bu otoantikorlar, TSH reseptörüne bağlanmak için yarışlar ve TSH agonisti gibi davranarak adenilat siklazı aktive ederler. Bu, aşırı hormon yapımı ile sonuçlanır. Günümüzde tek antikor olmadığı, LATS (uzun etkili tiroid stimulan antikor) olarak bilinen bir grup antikorun sorumlu olduğu bilinmektedir (tiroid reseptör antikor). Graves Hastalığı'nda baskılayıcı (supresör) T hücrelerinde bir bozukluk söz konusudur. Bu nedenle yardımcı T hücreleri (helper), B hücrelerinin tiroid antijenlerine karşı antikor üretimini uyarabilir (40-43).

Tiroid peroksidaz antikorları (Anti-TPO), Graves hastalarının %90'ında bulunur. Yaklaşık olarak hastaların %50'sinde ise tiroglobuline karşı antikorlar daha düşük oranlarda saptanır. Graves tanısı olan bireylerin kardeşlerinde hastalığın 10 kattan fazla göreceli risk oranı göstermesi, ailelerde kümelenme, dizigotik ikizlere oranla monozigotik ikizlerde daha fazla konkordans oranının bulunması genetik yatkınlık olduğunu düşündürür. Ayrıca ailevi tiroid oftalmopati olgularının bildirilmesi, tiroid oftalmopati gelişimi için genetik yatkınlık olabileceğini akla getirmiştir. Yapılan çalışmalarda tiroid oftalmopati olgularda HLA DR3 ve HLA D8 doku tiplerine yüksek oranda rastlanmıştır (44-46).

Çevresel etkenlerden virüsler, seks hormonları, Yersinia Enterocolitica, yüksek düzeyde iyot alımı ve lityum üzerinde de durulmaktadır (40).

Egzoftalmus, lokalize miksödem ve akropaki birlikteliği Graves Hastalığı'na özgü semptomlardır. Graves Hastalığı'nda egzoftalmus, ekstraoküler kaslarda ve orbital yağ dokusunda sıvı toplanması bu dokuların volümlerinin artması sonucu oluşmaktadır. Volümdeki bu artış gözün sadece öne doğru hareket etmesine neden olur ve bunun sonucunda egzoftalmus gelişmektedir (31).

Lokalize miksödem Graves hastalığının nadir, sıklıkla oftalmopatiye eşlik eden bir bulgusudur. Cilt kalınlaşması genellikle pretibial bölgede sınırlıdır. Dermopatinin görülmesi sıklıkla Graves hastalığının ciddi olduğunu gösterir ve serum TSH antikorlarının dolaşımında yüksek olduğu anlamına gelir (31).

Akropaki Graves Hastalığı'nda çok nadir görülür. Hemen her zaman oftalmopati ile birlikte. Tipik olarak el ve ayaklarda yumuşak dokuda şişme ve parmaklarda çomaklaşma ile karakterizedir (31).

Yukarıda anlatılan semptom ve bulguların varlığında, FT4 yüksekliği ve TSH supresyonu ile bulunan bir hastada RAİ uptake'inin artması, serumda TSH reseptör antikörlerinin varlığı, tiroid dokusunun diffüz büyümesi Graves Hastalığı'nı düşündürür. Remisyon ve rekürrenslerle seyreden bir hastalıktır ve tedavisinde antitiroid ilaçlarla tedavi, radyoaktif iyot tedavisi, cerrahi tedavi uygulanabilir (40,47).

2.2.3.2. Toksik Multinodüler Guatr (MNG)

Guatr gelişim safhalarının son basamağı olan toksik multinodüler guatr, tirotoksikoz nedenleri arasında ikinci sıradadır. Toksik multinodüler guatr nontoksik multinodüler guatr zemininde gelişir. MNG'in oluş mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır, otonom hücre bölünmesi hiperplazik alanlar oluşturur, bu alanlar otonom fonksiyona sahip nodullerdir Süreç yavaş olup tirotoksikoz yıllar içerisinde gelişmektedir (26,31).

Tanı multinodüler guatrı olan hastada multipl fonksiyon gören nodüllerin tiroid sintigrafisi ile gösterilmesiyle konur. Tedavi seçenekleri, RAİ tedavisi ya da cerrahidir (48).

2.2.3.3. Toksik Adenom

Toksik adenomlu olguların çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır. MNG' daki nodüllerin aksine soliter adenomlar benign bir tümör olarak kabul edilir. Bazen TSH geni ya da G-proteini genindeki mutasyonlar adenil siklaz aktivasyonuna ve dolayısıyla hiperfonksiyone tiroid adenomlarına yol açar. Adenom hipofiz-tiroid kontrol mekanizmalarından bağımsız olarak çalışır. Otonom olarak tiroid hormonun aşırı yapımı ve salgılanması hipofizden TSH yapımını baskılar. Hipofizer TSH yapımı baskılanmış olduğundan nodül dışı tiroid dokusu atrofiye uğrar (31,39,40).

Tirotoksikozla ait semptom ve bulgular diğer tirotoksikozlar gibidir. Graves hastalığına özgün olan oftalmopati, akropaki ve pretibial miksödem gözlenmez. Tiroid sintigrafisinde etkilenmiş lobta sıcak nodül, diğer lobta ise supresyon görülür (47).

Toksik multinodüler guatr tedavisinde kullanılan antitiroid ilaçlar Graves Hastalığı'nda olduğu gibi etkilidir, ancak Graves Hastalığı'nın tersine kalıcı remisyon şansı çok azdır. Bir çalışmada antitiroid ilaçların kesilmesiyle hastaların beş ay içinde tekrar

hipertiroidili hale gelme oranı %95 olarak bulunmuştur. Bu nedenle toksik multinoduler guatr veya toksik soliter nodülü olan hastalarda antitiroid tedavi, cerrahi öncesi hasta ötiroid duruma getirilinceye kadar sınırlı tutulmalıdır (39,40).

2.2.3.4. Subakut lenfositik tiroidit (Postpartum Tiroidit, Sessiz Tiroidit)

Otoimmün bir tiroidittir. Tiroid otoantikörleri hastaların %50'den fazlasında pozitifdir. Ani başlayan hipertiroidizm semptomları vardır. Tiroid bezi ağrısızdır ve palpasyonla hassasiyet yoktur. Daha sonraki doğumlarda tekrarlayabilir (26).

2.2.3.5. De Quervain Hastalığı (Subakut Granümatöz Tiroidit)

Subakut tiroidit genellikle bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında görülür. Etyolojisinin viral nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Hastalığın akut fazında folikül hücrelerin hasara uğraması sonucunda tiroid hormonları dolaşıma katılır. RAI uptake'i yoktur, FT3, FT4 yüksek ve TSH baskılıdır. Antitiroid antikörler genellikle negatiftir. Tedavisinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar verilir. Ağır vakalarda prednizolon kullanılabilir (26).

2.2.3.6. Hashimoto Tiroiditi (Kronik Lenfositik Tiroidit)

Hashimoto tiroiditi, tiroid bezinin lenfositik infiltrasyon sonucu destrüksiyona uğraması ile oluşan kronik otoimmün bir hastalıktır. Kadınlarda daha sıktır. Hastalığın başlangıcında geçici hipertiroidizm görülebilir daha sonra kalıcı hipotiroidi olur. Hastalığın erken evresinde tiroglobulin antikörleri yükselir, ancak daha sonra negatifleşebilir. Anti TPO pozitifliği başlangıçtan itibaren yıllarca devam eder. Tiroid ince iğne aspirasyon biopsisinde lenfositler ve hurtle hücreleri görülür (47).

2.2.3.7. Amiodaronla Oluşan Tiroidit

Amiodaron tiroid bezi için toksik bir ilaç olup, destrüktif tip bir tiroidit oluşturur. Sonuçta bu ilaca bağlı hipertiroidi gelişebilir. Amiodaron T4'in T3'e dönüşümünü inhibe eder. Ayrıca T3'in hücreye girmesini de önler. Amiodaron kullanımı esnasında hipotiroidi de görülebilmektedir (26).

2.2.3.8. Tirotoxicozis factitia:

Yüksek doz tiroid hormon kullanımına bağlı gelişen hipertiroididir. Serum FT4 ve FT3 düzeyleri yüksek, TSH baskılanmış, serum tiroglobulin düzeyi düşüktür. RAI uptake'i yoktur (47).

2.2.3.9. Jod-Basedow

Hipertiroidizmin düşük iyot alımı ile baskı altında tutulduğu ve çoğunlukla multinodüler guatrı olan kişilerde fazla iyot alımı sonucunda ortaya çıkar (47).

2.2.3.10. Ektopik Hipertiroidizm

Struma ovarii gibi ektopik tiroid dokusu içeren over teratomları ve folliküler tiroid karsinomu metastazlarına bağlı gelişen tirotoksikoz durumudur (26).

2.2.3.11. Uygunsuz TSH Salınımı

TSH düzeyinin normal ya da yüksek olması söz konusudur. TSH salgılayan hipofiz adenomuna bağlı olabilir. Bu durumda TRH karşı TSH yanıtı yoktur; ya da TRH'ya TSH yanıtı vardır, ancak tiroid hormonuna direnç söz konusudur (31).

2.2.3.12. Tiroid Karsinomu

Nadir olarak folliküler tiroid karsinomlarında tümörün otoimmün süreci stimüle etmesine bağlı olarak hipertiroidi gelişir (31).

2.2.3.13. Trofoblastik Hastalıklar

Gebelik sırasında trofoblastın proliferasyonu sonucu gelişen mol hidatiformdan fazla miktarda hCG salgılanmaktadır. Salınan hCG, TSH benzeri etkiyle hipertiroidiye neden olur (31).

2.2.4. Tiroid Krizi

Multipl organ yetmezliğine yol açan tirotoksikoz belirtileri ile karakterize oldukça ender bir sendromdur. Akut ve ciddi bir hipermetabolik tablo gelişir. Önceleri tiroid krizine yol açan en önemli neden tiroid cerrahisi iken, günümüzde hipertiroidili hastalarda cerrahi

öncesi uygun antitiroid tedavinin yaygınlaşması sonucu çok nadir ortaya çıkmaktadır. Genellikle infeksiyon, travma, diyabetik ketoasidoz, ameliyatlar, gebelik toksemisi, ya da doğum gibi bir olay krizi tetikler. Terleme çok fazladır ve ateş mutlaka vardır. Taşikardi çok belirgindir ve aritmiler, konjestif kalp yetmezliği veya pulmoner ödem görülebilir. Tremor, delirium, kusma ve karın ağrısı görülebilen diğer semptomlardır (31,40). Hastalar yoğun bakım şartlarında takip edilmeli, hormon sentezinin, salınımının, periferde dönüşümünün engellenmesi ve ayrıca adrenerjik aktivitenin durdurulmasına çalışılmalıdır (31).

Tiroid krizinde rol oynayan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Tiroid krizi sırasındaki T3 ve T4 düzeyleri, komplike olmayan tirotoksikozdaki düzeylerden daha yüksek değildir, ancak bazen tiroidden fazla miktarda hormon salınması söz konusu olmaktadır. Bundan daha da önemli olarak, tiroid krizinde T3 ve T4'ün taşıyıcı proteinlerine olan bağlanma eğilimlerindeki azalma, hedef hücrede etkili olacak serbest hormon düzeylerinde artışla sonuçlanmaktadır. Tiroid krizinde, altta yatan nontiroidal bir hastalık çoğunlukla vardır (40).

2.2.5. Tirotoksikozda Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Tirotoksikoz tanısında hekime en çok yardımcı olan, dolayısıyla en sık kullanılan laboratuvar incelemeleri serum tiroid hormonu ve TSH düzeyi ölçümleridir. Tirotoksikozlu bir hastada hipertiroidizm bulunup bulunmadığını gösteren test ise tiroide radyoiyot tutulumudur (48).

Serum total T3-T4, FT3 ve FT4 düzeyleri yüksektir. Serbest tiroid hormon düzeyleri, serum hormon bağlayıcı protein düzeylerindeki değişimlerden (gebelik gibi) etkilenmediği için, bu protein düzeylerinde değişikliğin olduğu durumlarda tanıyı kolaylaştırır. Serum TSH düzeyi genellikle düşüktür. TRH stimülasyon ve T3 baskılama testlerine yanıt yoktur.

T3 toksikozu bulunan hastaların yalnızca serum T3 düzeyi yüksektir. T4 düzeyi normaldir. Bu durum özellikle iyot eksikliği bölgelerinde görülür. Yaşlı hastalarda görülme sıklığı daha yüksektir. T4 toksikozu bulunan hastanın yalnızca serum T4 düzeyi yüksektir. T3 düzeyi normaldir. Bu duruma ağır tiroid dışı hastalığı bulunanlarda, malnütrisyonlu hastalarda rastlanır. Tiroid dışı dokularda T4 'ten T3 dönüşümünün bozulmasına bağlıdır (48).

Hepatik disfonksiyon, konjestif kalp yetmezliği ve metabolik yıkımına bağlı olarak aspartat amino transferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), bilirübin, laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerinde artış, protrombin zamanında uzama görülebilir (49,50).

2.3. HİPOTİROİDİ

2.3.1. Tanım

Hipotiroidizm, tiroid hormonunun eksikliği veya nadiren etkisizliği sonucu meydana gelen ve metabolik olaylarda genel bir yavaşlama ile karakterize durumdur. Ortaya çıktığı yaşa ve tiroid hormonlarının eksiklik derecesine bağlı olarak klinik özellikler değişir. Erişkinlerde subklinik bir seyirden miksödem komasına kadar giden farklı tablolarda ortaya çıkabilir (22,48,51).

Hipotiroidizm toplumda en sık rastlanan patolojik hormon eksikliğidir. Yapılan bir araştırmada % 4,6 bireyde yüksek TSH değerleri saptanmıştır. Bu oranın %0,3'ü klinik hipotiroid, %4,3'ü ise subklinik hipotiroidi olgularından oluşmaktadır (52). Yaşlanma ile sıklığı artmaktadır (20).

2.3.2. Hipotiroidide Semptom ve Bulgular

Hipotiroidi bulgu ve semptomları tiroid hormon eksikliğinin gelişme hızına, şiddetine ve ortaya çıktığı yaşa göre değişir. Genellikle tiroid hormon eksikliği yavaş geliştiğinde hipotiroidi sinsi ve yavaş bir başlangıç gösterir. Sık görülen bulgular soğuk intoleransı, kilo alımı, konstipasyon, ciltte kuruma, bradikardi ve mental işlevlerde yavaşlama şeklinde sıralanabilir (2,19).

Enerji metabolizmasında oluşan yavaşlama O₂ tüketiminde azalmaya vücut ısısının hafifçe düşmesine, iştahın azalmasına, soğuk intoleransına neden olur. Ayrıca depresyon, eklem ağrıları, menstrüel düzensizlikler, kas krampları ve güçsüzlük olabilir. Hipotiroidili hastalar kilo alma eğilimli olmalarına karşın iştah genellikle azalmıştır (53,54).

Hastalarda bu tipik bulguların yanı sıra konjestif kalp yetmezliği, plevral efüzyon, ileus, intestinal pseudoobstruksiyon, koagulopati, psikoz, ataksi, nöbet ve koma gibi bulgular da görülebilir. Kapiller frajilitede artış, trombosit adezyonunda bozulma, faktör VIII ve IX düzeylerinde azalma, kanama diyatezindeki artışın başlıca nedenleridir (2).

Hipotiroidiye bağlı kardiyovasküler değişiklikler arasında bradikardi ve başlıca perikardiyal sıvıya bağlı ortaya çıkan büyümüş kalp gölgesi sayılabilir. Aşık hipotiroidizmin diyastolik hipertansiyon ile kuvvetli ilişkisi bildirilmektedir (56,57). Hipotiroidizmde nedeni tam açıklığa kavuşmamış bir genel vazokonstriksiyon vardır. Bu durum sistemik vasküler

rezistansın artmasına ve düşük kardiyak debi ile hipovolemiye karşın diyastolik hipertansiyona yol açar. Hastaların %50'sinde plazma renin aktivitesi düşük bulunmuştur (58,59).

Hiperkolesterolemi ve hipertansiyon (HT) sıklığının artmış olması dolayısıyla hipotiroidi olgularında koroner arter hastalığı daha sık görülmektedir. Ayrıca farklı sebeplere bağlı ortaya çıkan anemiler hipotiroidizme eşlik eder ve angina semptomlarına katkıda bulunur (25).

Hipotiroidizmi uzun süre tedavi görmeyen hastalarda, jeneralize miksödem gelişir. Hipotiroidizmdeki ödem venöz yetmezlikten daha çok artmış kapiller geçirgenliğe bağlıdır. Subkutan doku, akciğer, bağırsaklar, miyokard, dil ve böbreklerde de mukopolisakkarid birikimi gözlenir. Glikozaminoglikan birikimi miyokarda interstisyel fibrozis ve ödeme, bağırsak duvarında intestinal dilatasyona, atoniye, psödo obstrüksiyona neden olabilir (60,61).

Hipotiroidizmde, solunum sistemi de etkilenen sistemler arasındadır. En sık görülen semptom efor dispnesidir. Miksödem komasında gelişen CO₂ retansiyonu ise, ender görülen ciddi bir komplikasyondur (60).

Vazopressine böbrek yanıtının azalmış olduğu görülür bu nedenle günlük idrar miktarı da azalmıştır (58).

2.3.3. Hipotiroidi Nedenleri

Tüm dünyada iyot eksikliği en sık rastlanan hipotiroidizm nedenidir. Erişkinlerde ise hipotiroidinin en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir (19,62).

Primer hipotiroidizm olguların %90-95'inden sorumludur. Primer hipotiroidizm tiroid dokusunu harabiyete uğratan bir hastalık ya da tedavi yöntemi ile tiroit hormon yapımının bozulması sonucu gelişir ve en sık saptanan etyoloji otoimmün tiroiditlerdir (Hashimoto tiroiditi). Otoimmün tiroiditler kadınlarda 7 kat fazla görülür ve orta yaşlarda pik yapar (19,62-65).

Tiroid normal olduğu halde, TSH yetersizliğine bağlı olarak tiroid hormonlarının yapımının azalmasına santral hipotiroidizm denir. TSH yetersizliğinin nedeni hipofizer veya hipotalamik düzeyde olabileceği gibi, anatomik ya da fonksiyonel bir anomali her ikisinde de olabilir. Genellikle hipofiz hormonlarının birkaçının eksikliği ile beraber olan santral hipotiroidizm, ender olarak izole bir hastalık olarak görülür. %5'ten daha az sıklıkla rastlanır ve her iki cinste de eşit olarak görülür (48,62).

Hipofiz adenomu, hipofize yönelik ablatif tedavi veya hipofizer destrüksiyona bağlı gelişen hipofizer yetersizlik Sekonder Hipotiroidi; Hipotalamik yetersizlik Tersiyer Hipotiroidi nedenidir (19).

Cerrahi ve radyoaktif iyot tedavileri sonrasında gelişen hipotiroidiler etiyojide ikinci sırayı alır. Subtotal tiroidektomide kalan doku miktarı, hipotiroidizm gelişmesinde önemli bir belirleyicidir. Tiroid dokusunun lenfositik infiltrasyonu ve iyot kullanımı da post operatif hipotiroidi gelişiminde önemlidir (48,64).

2.3.4. Hipotiroidide Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Birçok klinik durumda ve tarama amacıyla ilk yapılması önerilen test serum TSH ölçümüdür Primer tiroid hastalıklarında TSH'nın feedback inhibisyonunun azalması sonucu bazal serum TSH konsantrasyonunda artış en erken laboratuvar bulgusudur. Serum TSH düzeyinin normalden yüksek olduğu durumda FT₄ düzeylerinin düşük olması Primer klinik hipotiroidi tanısı için yeterlidir. Ayrıca yüksek TSH değerleri hipotiroidinin şiddeti hakkında bilgi verir. T₄'deki azalma T₃'e göre daha hızlıdır, çünkü artmış TSH uyarılması ile kalan sağlıklı tiroid dokusunda görece olarak T₃ yapımı artmaktadır. Ayrıca tiroid dokusunda ve periferde T₄'ün T₃'e dönüşümü artar. Bu nedenle hipotiroidili hastaların %20-30'unda T₃ normal bulunabilir (48,64,63). T₃ düzeyleri hafif hipotiroidizmde sıklıkla normal ve ötiroid hasta sendromunda belirgin olarak düşük olabildiğinden hipotiroidizm tanısında tek başına kullanılmaz. Özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda TSH ve T₄ değerlerinin dikkatli yorumlanması gerekir; çünkü eşlik eden hastalık veya kullanılan ilaçlar yalancı düşük sonuçlara neden olabilirler (25,66).

Hipofizer ya da hipotalamik hipotiroidizmde, TSH düzeyleri normal ya da düşmüş, sT₄ düzeyleri ise normalin altında tespit edilir. TRH stimülasyon testi yapıldığında TSH yanıtının olmaması sekonder hipotiroidizmin işaretidir. Hipotiroidizmin diğer laboratuvar bulguları ise yükselmiş kolesterol, kreatinin kinaz, LDH ve AST düzeyleridir (20,25).

Serum TPOAb ve TgAb konsantrasyonu yaş ile artmaktadır. Kadınlarda tiroid otoantikorlarının pozitif olma ihtimali erkeklere göre daha yüksektir. Tiroid otoantikorlarının özellikle serum TPOAb pozitif olması hastalığın progresyon içerisinde olduğunu göstermektedir (52).

Primer hipotiroidi de TRH testine başvurulduğunda, aşırı TSH artışı şeklinde cevap alınabilir. Hipofizer yetmezliğe bağlı hipotiroidide TRH'dan sonra TSH artışı görülmez. Hipotalamik hipertroidide ya kısmi cevap mevcuttur veya TSH artışı normal sınırlardadır.

Fakat zamanlama farkı vardır; normale kıyasla artış daha geç oluşmaktadır. Tiroid hormonlarına direnç durumunda ise tiroid hormonları yüksek bulunur; TSH'da yüksek veya azalmamıştır (1,2,54).

2.4. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

Dış orbitallerinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron bulunduran kısa ömürlü atom ve moleküller serbest radikal olarak tanımlanmaktadır. Elektriksel olarak pozitif yüklü, negatif yüklü veya nötral olabilirler (67,68).

Serbest radikaller oldukça reaktiftirler ve bu yüzden çevrelerindeki atom ve moleküllere saldırırlar. Kısa ömürlüdürler. Radikal olmayan maddelerle kolay etkileşime girmeleri onları da radikal yapmaları ve bir dizi zincir reaksiyonu başlatmalarından ötürü oldukça tehlikelidirler. Aerobik hücrelerde metabolizma esnasında veya patolojik durumlarda yan ürün olarak oluşabilirler ve hücrelerde geri dönüşümlü veya dönüşümsüz değişikliklere sebep olabilirler (69).

Bugün radikallerin hücre molekül değişimlerine, gen mutasyonlarına yol açtığı ileri sürülmekte, yaşlanma, hücrel destrüksiyon ve doku yıkımında rol aldığı kabul edilmektedir (70,71).

2.4.1. Serbest Radikaller ve Oluşumu

Biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en önemlisi oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikalleri, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren birçok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir. Bu işlemde oksijen, elektron transport zincirinde direkt basamaklar halinde suya indirgenmekte ve her bir basamakta serbest oksijen radikalleri açığa çıkmaktadır. Kontrollü enflamatuar reaksiyonun bir parçası olan fagositler tarafından, bazen iyonize radyasyon, ultraviyole ışığı, hava kirliliği, sigara dumanı, hiperoksi, fazla egzersiz ve iskemi nedeniyle de serbest radikaller meydana gelebilmektedir (69,72-74). Daha az olarak karbon ve kükürt merkezli olanları da vardır.

Serbest oksijen radikalleri canlılığın varlığı için belli oranlarda gereklidir. Mikrozoal ve mitokondriyal elektron transport zincirinden elektronların diffüze olması esnasında, nükleotid metabolizmasında hipoksantin ve ksantin basamaklarında, fagositik hücrelerde

solunum patlaması esnasında, araşidonik asid metabolizması esnasında ve argininden nitrik oksitin (NO) sentezi esnasında da serbest oksijen radikalleri üretilmektedir (69,72-74).

Serbest radikaller başlıca üç temel mekanizma ile oluşmaktadır. Ya normal bir molekülün elektron kaybetmesi ile veya moleküle elektron transferi ile dış elektron yörüngelerinde paylaşılmamış elektron kalması durumunda radikal formu oluşmakta; ya da kovalent bağların homolitik kırılması ile bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde paylaşılmamış olarak kalmakta ve radikal formu oluşmaktadır. Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık kimyasal bağların kırılmasına neden olmaktadır (72,73).

En Önemli Serbest Oksijen Radikalleri Şunlardır (72)

1. O_2^- (Süperoksit) Radikali
2. H_2O_2 (Hidrojen Peroksit)
3. HO (Hidroksil Radikali)
4. Singlet Oksijen (1O_2)

2.4.1.1. Süperoksit Radikali (O_2^-)

Canlılarda oluştuğu ilk gösterilen radikal olan süperoksit zedeleyici özelliği fazla olmayan bir serbest radikal türevi olup hidrojen peroksit (H_2O_2) kaynağıdır. Oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkisi vardır. Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin % 1-5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanmaktadır (72).

O_2 'in tek elektronla indirgenmesiyle oluşan O_2^- bütün aerobik hücrelerde bulunur. Geçiş metallerinin otooksidasyonu da O_2^- meydana getirebilir. Bu reaksiyonlar geri dönüşümlü olduklarından geçiş metalleri iyonlarının O_2 ile reaksiyonları geri dönüşümlü redoks reaksiyonları olarak düşünülebilir (83). O_2^- bir serbest radikal olmakla birlikte direkt olarak zarar vermez. Asıl önemi H_2O_2 kaynağı olması ve geçiş metallerinin indirgeyicisi olmasıdır (72).

2.4.1.2. Hidrojen peroksit (H_2O_2)

H_2O_2 , O_2 'nin enzimatik olarak iki elektronla indirgenmesi ya da O_2 .- enzimatik ve enzimatik olmayan dismutasyon tepkimeleri sonucunda oluşmaktadır. H_2O_2 çok reaktif bir

tür olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonunu başlatabilmekte ve antioksidanları oksitleyebilmektedir (72).

H₂O₂'in eşleşmemiş elektronları olmadığından dolayı radikal değildir. Bu nedenle reaktivitesi sınırlıdır. 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 (72).

2.4.1.3. Hidroksil Radikali (OH)

O₂⁻, H₂O₂ ile reaksiyonu ile oldukça toksik ve son derece reaktif bir radikal olan .OH'ni oluşturulur. Dokular γ radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorbe edilmekte ve radyasyon, oksijen ile hidrojen arasında kovalent bağa neden olmaktadır (73,75,76).

.OH radikali en reaktif radikal olarak bilinmekte ve her moleküle saldırarak hasar meydana getirebilmektedir. DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşebilir ve yeni baz modifikasyonlarının oluşumuna yol açabilir. .OH ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (72).

2.4.1.4. Singlet Oksijen (¹O₂)

Oksijenin uyarılmış şekline 'singlet oksijen' (¹O₂) denir. Oksijen molekülündeki aynı yönde dönen iki elektrona sahip 2p son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektronun bir orbitali bırakıp diğerine geçmesi veya farklı yönde dönmesi durumunda "singlet oksijen" oluşmaktadır. Serbest radikal reaksiyonları sonucu olduğu gibi, serbest radikal reaksiyonlarının başlamasına da sebep olabilir (72).

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. 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 (77,78).

2.4.1.5. Nitrik Oksit (NO)

NO çok fazla biyolojik fonksiyonları bulunan bir moleküldür. Hücre membranlarından kolayca diffüze olabilen ve hedef hücreleri aktive edebilen yeni bir sinyal ileti molekülü olarak kabul edilmektedir. NO, nötrofiller, makrofajlar, endotel hücreleri, plateletler ve nöronlar tarafından üretilmektedir (79).

2.4.1.6. Peroksinitrit (ONOO⁻)

O₂⁻'in, fizyolojik bir serbest radikal olan NO ile birleşmesi sonucu da reaktif bir oksijen türevi olan ONOO⁻ meydana gelir. ONOO⁻'lerin doğrudan proteinlere zararlı etkileri vardır (79).

2.2.2. Serbest Radikallerin Etkileri

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

2.2.2.1. Membran Lipidleri Üzerine Olan Etkileri

Serbest oksijen radikalleri, hücre ve organel zarlarında lipid peroksidasyonuna neden olabilir. Hücre zarlarında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona uğrayabilmektedir (79).

Serbest radikaller, hücrelerin oksidant savunma kapasitelerini aşan oranlarda oluştuğlarında organlarda çeşitli bozukluklara yol açarlar. Hücrelerin reaktif oksijen ürünlerine karşı en hassas komponentleri lipidlerdir. Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin yağ asitlerinden hidrojen atomunu çıkarması ile başlayan ve devam eden bir zincir reaksiyonudur (80).

Araşidonik asit metabolizması sonucu oluşan serbest radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonuna “enzimatik lipid peroksidasyonu”, diğer radikallerin neden olduğu lipid

peroksidasyonuna ise ‘‘non enzimatik lipid peroksidasyonu’’ denir. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür (80).

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 (79,80).

Lipid peroksidasyonu sonucunda; konjuge dienler, MDA (Malondialdehit), 4-HNE (4-hidroksinonenal), akrolein, izoprostanlar ile etan ve pentan gibi aklanlar meydana gelir, MDA, lipid peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon göstermektedir. MDA, membran komponentlerinde deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirebilmektedir (81,82).

2.2.2.2. Proteinler Üzerine Olan Etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı lipidlerden daha az hassastır. Etkilenme dereceleri aminoasit kompozisyonuna bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitlerden meydana gelmiş proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenir (79,82).

Serbest radikallerin etkisi ile protein moleküllerinin yapısı değişmekte ve oksidasyon reaksiyonları sonucu büyük agregatlar haline dönüşebilmektedirler. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenik yapıda değişmeye ve proteolize hassasiyete neden olur. Sonuçta enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonları bozulur (79).

2.2.2.3. Karbohidratlar Üzerine Olan Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir. Okzoaldehidler DNA, RNA ve proteinlere bağlanabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Enflamatuar eklem hastalıklarında, sinovial sıvıya geçen lökositlerden extrasellüler sıvıya salınan H_2O_2 ve O_2 , buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalamakta ve eklem hasarını artırmaktadır. Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunduğundan, bunun oksidatif hasarı da katarakt oluşumuna katkıda bulunmaktadır (79).

2.2.2.4. Nükleik Asitler Üzerine Olan Etkileri

Reaktif oksijen ürünleri DNA polimerazı inhibe ederler ve DNA üzerinde de sitotoksik etkiye neden olabilirler. Hidroksil radikallerin DNA ile tepkimesi sonucunda baz modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilmektedir. Özellikle pirimidinler (timin) en hassas yapılardır. DNA halatlarının kopması, DNA çift sarmalı ayrılması sonucu hücrede mutasyonlar ve ölüm gelişebilmektedir (74,78).

2.2.3. İnsan Vücutunda Serbest Radikallerinin Hedef Organları

Yüzden fazla hastalık, serbest oksijen radikalleri ile ilişkilendirilmektedir. Serbest radikaller, sinir sisteminde intraventriküler hemoraji, Periventriküler Lökomalazi ve travmatik beyin hasarı, 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, enflamatuar hastalıkların etyopatogenezinde de suçlanmaktadır (79).

2.5 ANTIOKSİDANLAR

Antioksidanlar, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran maddelerdir. Radikallerle oldukça ivedi reaksiyonlara giren ve otooksidasyon / peroksidasyonun ilerlemesini, ilk radikal ürünün reaktif karakterine bağlı olarak biyomoleküller ve hücresel yapılara saldırmasını önleyen maddeler olarak tanımlanır (68).

2.5.1. Antioksidan Sistemler.

Antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır. Endojen antioksidanlar da, 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 (73,79).

Eksojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, C vitamini, E vitamini, asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (73,79).

2.5.2. 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 (79,83,84).

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 (77,79).

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 (5,79,85).

4. Onarıcı etki (Repair etki): Onarıcı etki üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Oksidatif hasar görmüş DNA molekülünü tamir eden enzimler bu guruba örnek olarak verilebilir (79,87).

2.5.3. İntraselüler Antioksidan Komponentler

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

2.5.3.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Antioksidan savunmanın ilk basamağın $O_2\cdot^-$ 'in, H_2O_2 'e dismutasyonunu katalizleyen SOD enzimini oluşturur (84). Bu reaksiyon “oksidatif strese karşı ilk savunma” olarak da adlandırılmaktadır. Bu sistem sayesinde hücrel kompartımanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Lösemi, iskemi, hepatit, müküler distrofi, respiratuar distress sendromu, böbrek yetmezliği, Fankoni anemisi, akciğer enfeksiyonları, ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda SOD, lipit peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır (70,79,86).

2.5.3.2. Katalaz (CAT)

Yapısında dört tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Etkisini H_2O_2 gibi küçük moleküllere karşı gösterir. Büyük moleküllü lipid hidroperoksitlerine ise etki etmez (84). Hidrojen peroksidi su ve oksijene ayrıştırır. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır. Katalaz hücreyi kendi respiratuar patlamasına karşı koruyucu olarak hizmet etmektedir (73,86).

2.5.3.3. Glutatyon Peroksidaz (GPx)

Sitozol ve mitokondrilerde SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonunda çalışmaktadır. Glutatyon 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 (70,88).

H₂O₂ 'nin yüksek konsantrasyonunda CAT, düşük konsantrasyonunda ise GSH-Px etkin rol oynar (79).

2.5.3.4. Glutasyon Redüktaz (GSSGR)

Glutasyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipit peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutatyona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (79).

2.5.3.5. Redükte Glutasyon (GSH)

Vücutta enzimatik olmayan en önemli antioksidandır. Proteinlerdeki redükte halde tutarak bu grupları oksidasyona karşı muhafaza eder. Böylece, proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonuna engel olur. GSH hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşmesini önler. Eritrosit zarını hidrojen peroksitten (H₂O₂)'den, lökositleri fagositozda kullanılan oksidan maddelerden ve lens proteinlerini oksidatif hasarlardan korur (79).

2.5.4. Membran Antioksidanları

Membranların hidrofobik lipid yüzünde intraselüler ortamdan farklı olarak lipidlerde çözünen ve hücre sel enzimlerle yok edilemeyen radikaller üretilir. Başta α -tokoferol (Vit E) olmak üzere, β -karoten, ubiquinal bileşikleri ve koenzim Q temel membran antioksidanlarıdır. Ubiquinol düşük dansiteli lipoproteinlerde otooksidasyonunu önler. β -karoten oldukça aktif bir radikal toplayıcıdır ve aktivitesi ortam oksijen konsantrasyonuna bağlıdır (88).

2.5.5. Ekstraselüler Antioksidanlar

Transferrin, laktoferrin, haptoglobulinler, albumin, seruloplazmin, bilirubin, ürik asit gibi proteinler ve glukoz temel ekstraselüler antioksidanlardır. Hücreler arası ortamda üretilen serbest radikal metabolitlerinin, demir ve bakır gibi katalizör metal iyonları ile karşılaşmalarının engellenmesi, ekstraselüler antioksidan savunmanın temel yoludur. Örneğin, demir taşıyıcı protein transferrin demir bağlayarak plazma serbest demir konsantrasyonunu düşürür. Böylelikle bağlı demir iyonları serbest radikal reaksiyonlarını katalizleyemez ve

tepkime sayısı azaltılmış olur. Laktoferrinin nötrofillerde radikal oluşumunu önlerken seruloplazmin bakırı bağlar, glukoz, urat ve bilirubin ortamdaki radikalleri temizler (88-90).

2.5.6. Total Antioksidan Seviye (TAS)

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 (90).

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. Albumin, ürik asit, askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin %85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Bunun nedeni, kanda bilirubin, glutasyon, flavinoidler, alfa tokoferol ve beta karoten gibi antioksidan sistemin komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasıdır (5,91,92).

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 glutasyonun askorbatı, askorbatında tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması gösterilebilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir (92-94).

2.6. PROLİDAZ

2.6.1. Tanım

Prolidaz uluslararası sınıflandırmaya göre; EC 3.4.13.9 sınıfında yer alır. Bir çok memeli dokusunda ve mikroorganizmalarda dağılım gösteren, sitoplazmik, hidrolazlar

sınıfına ait bir enzimdir. Hidrolazlar çeşitli bağların hidrolizini kataliz ederler. Prolidaz enzimi karboksil terminal pozisyonundaki prolin veya hidroksiprolin içeren dipeptitlerin hidrolizini katalizler. Enzim yaklaşık 60 yıl önce bulunmasına rağmen önemi 25 yıl önce eksikliği çalışmaları yapıldığında anlaşılmıştır (6,95).

2.6.2. Prolidazın Yapısı

Prolidaz enzimi dimer yapıda olup ve ancak bu şekilde katalitik aktivite gösterir.. Glikoprotein yapısındadır ve ağırlık olarak %5 karbonhidrat içermektedir. Enziminin aktif merkezinde tiyol grubu yer alır ve bu grup bloke edilirse aktivite düşer. Doğal enzim için optimum Ph:7,6-7,8'dir ve izoelektirik nokta pH:4,4-4,5 olarak saptanmış olup bu değer yapıdaki asidik amino asitlerin varlığını belirtmektedir (6,96).

2.6.3. İnsan Prolidaz'ının Gen Lokalizasyonu

Prolidaz geni sembolü PEPD'dir ve insanda 19 numaralı kromozomun kısa kolunda lokalizedir (19p 13,2 bölgesi). Enzim amino asit olarak X-Ala-Ala-Ala sırası ile başlamaktadır. Amino asit sırasının saptanması ve gen lokalizasyonu enzimin eksikliğinin sebep olduğu kalıtsal hastalığın temelini anlaşılması bakımından önemlidir. Prolidazın genomik sırası oldukça geniştir. En az 130 kb ve 15 ekson içermektedir. Ekson intron bağlantılarındaki tüm konformasyonlar GT/AG kuralına uymaktadır (96,97).

2.6.4. Prolidaz'ın İzoenzimleri

Deri fibroblast kültürlerinden ve normal insan eritrositlerinden ayrıştırılan prolidazın 2 formunun olduğu görülmüştür. Bunlar prolidaz I ve prolidaz II olarak isimlendirilmiştir. Bu iki izoenzim substrat spesifitesi ile bazı kimyasal özellikler bakımından farklılıklar gösterirler (98).

Prolidaz I'in molekül ağırlığı 112 kDa olup ve birbirini tamamlayan eşit molekül ağırlığında 2 subüniteden oluşur (56kDa) ve tüm insan dokularında bulunur. İminodipeptitlerin tamamıyla reaksiyona girmesine rağmen gly-pro dipeptitini tercih eder (99).

Prolidaz II 'nin ise molekül ağırlığının 185 kDa'dur ve birbirine eş iki subüniteden (95 kDa) oluşmuştur. Prolidaz II'nin gly-pro dipeptidine karşı düşük bir aktivite gösterirken en

yüksek aktiviteyi met-pro dipeptidine karşı gösterdiği saptanmıştır. Prolidaz II plazmada bulunmamaktadır (99).

2.6.5. Prolidaz'ın İnhibitör ve Aktivatörleri

Yapılan çalışmalarda enzimin aktivasyonu için gerekli olan Mn⁺² iyonu yerine başka metal iyonlarının ilavesi ile inhibisyon olduğu gözlenmiştir. Domuz böbrek prolidazı üzerinde yapılan çalışmalarda Fe⁺², Co⁺², Ni⁺², Cu⁺², Zn⁺², Cd⁺², Ag⁺¹, Hg⁺², Pb⁺² ve Pt⁺⁴ iyonlarının prolidazı inhibe ettiği bulunmuştur. Ortalama 10⁻³-4x10⁻⁴ M aralığındaki konsantrasyonlarda glutasyon kullanıldığında optimal stabilizasyon ve aktivite sağlandığı, ancak glutasyonun yüksek konsantrasyonunun inhibisyona sebep olduğu bulunmuştur (100,101).

2.6.6. Kollajen

Kollajen; yapısında her beş amino asitten biri prolin veya hidroksiprolin bulunan önemli bir destek proteindir. Kemik, diş, tendon, deri, damarlar gibi birçok dokuda yer almakta olup total vücut kollajenin yaklaşık yarısı kemikte bulunmaktadır Kemik yıkımı sürecinde osteoidler tarafından kollajen üretimi sözkonusudur (102).

Diğer yandan kemik yapımı osteoblastlar tarafından tip I kollajen ve osteoidin ekstrasellüler formunu oluşturan diğer proteinlerin salgılanması ile başlatılır. Tip I kollajenin sentezindeki ilk basamak kollajenin alfa -1 ve alfa -2 zincirlerinin sentezinden sonra, kollajen zincirdeki pek çok prolin ve lizin kalıntısı hidroksillenerek hidroksiprolin ve hidroksilizin haline dönüşürler (102).

2.6.7. Prolidazın Kollajen Yapım ve Yıkımında Önemi

Kollajen yıkımı interstisyel kollajenaz enziminin kollajen molekülünün amniyon ucuna yakın bir yüzeyine bağlanmasıyla başlar. Üçlü sarmal yapıdaki kollajen molekülüne etkili enzim orijinal kollajen molekülünün %25 ve %75 kadarını taşıyan iki adet sarmal yapıda molekül açığa çıkarmaktadır. Sarmal yapıları dayanıklı olmayan bu küçük moleküllerin vücutta parçalanması ile elde edilen polipeptitler, proteazlar tarafından daha küçük peptitler veya serbest amniyon asitlere yıkılmaktadır (100,101).

Prolidazın bütün biyolojik fonksiyonunun prolin döngüsüyle beraber kollajen dejenerasyon ürünleri ve diğer Xaa – Pro dipeptidlerin metabolizması olduğu düşünülmektedir. Prolidaz C-terminalinde prolin veya hidroksiprolin bulunan dipeptidleri

hücre içinde hidroliz eder. Prolin yeniden döngüye girer ve yeni protein sentezinde kullanılırken hidroksiprolin idrarla atılmaktadır (100,101).

Kollajen dokudaki amniyon asitlerin yaklaşık %25'ini prolin ve hidroksiprolin oluşturduğundan, prolidaz kollajen yıkımında önemli rol oynamaktadır. Kemik, tendon ve destekleyici membran dokularını ana bileşeni olan kollejen prolinin yapısal özelliklerine belirgin bir şekilde ilişkilidir. Prolidaz hücre içi protein yıkımının son basamağında, özellikle yüksek miktarda prolin içeren prekollajenin yıkımı aşamasında ve prolinin kollajen yapımı döngüsüne yeniden katılımında rol oynamaktadır (95,102).

Kollajen döngüsünde prolidaz spesifik bir enzim olduğu için önemlidir. Kollajenin yıkımında ve prolinin kollajen yapımı döngüsüne yeniden katılımında prolidaz aktif görev almaktadır.

2.6.8. Prolidaz'ın Hastalıklarla İlişkisi

Prolidaz eksikliği prolinin normal döngüsündeki bozulmayla sonuçlanır. Prolidaz eksikliğinde büyük miktarda prolin ve hidroksiprolin üre ile dışarı atılır. İminopeptidler gibi amniyon asitleri bağlar ve sonuç olarak toplam prolin eksikliği oluşur. Etkilenen hasta bireylerde prolidaz enzim aktivitesi saptanamaz. İminopeptiduri, aynı zamanda raşitizm, hiperparatiroidizm ve paget hastalığı gibi durumlarda tanımlanır. Fakat İminopeptidüri prolidaz eksikliğinde çok daha yüksektir. Prolidaz eksikliği cilt ve diğer kollajen dokulardaki anormalliklerle karakterize bir sendromla sonuçlanır. Bu nadir genetik prolidaz eksikliği otozomal resesiftir. Prolidaz enziminin genetik eksikliğinin sonucunda mental gerilik, tekrarlayan infeksiyonlar ve deri lezyonları ile karakterize bir klinik tablonun ortaya çıktığı bildirilmiştir (95,98,103).

3. MATERYAL –METOD

Bu çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Genel Dahiliye Polikliniklerine başvuran, hipertiroidi veya hipotiroidi tanısı almış, 43 hasta ve 23 sağlıklı olgu dahil edildi. Çalışma kontrollü, prospektif olarak planlandı ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındı. 21'i hipertiroidi, 22'si hipotiroidi ve 23'ü sağlıklı kontrol grubu olmak üzere olgular 3 gruba ayrıldı.

Gebe, koroner arter hastalığı, Diyabetes Mellitus, kontrolsüz HT, kronik böbrek ve karaciğer yetmezlikleri olan, alkol ve sigara kullanan, romatolojik hastalık ve malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm olgulardan bilgileri dahilinde vakumlu vacutainer tüplere 5 cc kan örnekleri alındı. Düz tüp raklarında kan örnekleri oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra Hettich marka santrifüj cihazında 3000 devir/dakika hızda 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Total antioksidan kapasite (TAS), total oksidant seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) ile prolidaz enzim düzeyi çalışmak amacıyla kanların serumları -80°C'de depolanarak muhafaza edildi. Çalışma yapılacağı zaman tüm serum örnekleri oda ısısına getirildikten sonra serumlar çözülerek biyokimya laboratuvarında manuel olarak modifiye optimize Chinard metodu ile prolidaz enzim düzeyleri ve Abbot Aeroset marka oto analizör cihazında Erel metodu ile total antioksidan kapasite (TAS), total oksidatif durum (TOS) parametreleri çalışıldı.

3.1. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Total antioksidan kapasite Erel yöntemi ile ölçüldü (104). Bu ölçüm yönteminde 2,2'-azinobis - (3-ethylbenzothiazoline-6- sulfonic acid) radikali (ABTS radikali) kullanılmaktadır. ABTS radikali, antioksidan konsanrasyonuna ve antioksidan kapasiteye göre mavi ve yeşil rengini kaybetmektedir. Bu renk değişikliği, absorbans değeri 660 nm'de ölçülerek değerlendirme yapılmaktadır. Bu ölçüm metodunun prensibi hidrojen peroksit varlığında ABTS molekülünün ABTS+ molekülüne okside olmasına dayanmaktadır. 30 mmol/L asetat tamponu ve pH: 3,6'da koyu yeşil renkte olan radikalın, asetat tamponu 0,4 mol/L, pH: 5,8 olduğunda rengi açılmaktadır. Renk değişimi ile örnek içindeki antioksidan miktarı arasında ters ilişki bulunmaktadır. Reaksiyon hızı standart yöntem olan Trolox ile kalibre edilmektedir.

Birimi Trolox equivalent/L'dir.

Reaktiflerin hazırlanması:

Reaktif I : 32,8 gr CH₃COONa'nın 1000 ml distile su içinde eritilmesi ile 0,4 mol/L asetat tampon solüsyonu (pH: 5,8 olacak şekilde) oluşturuldu. 22,8 ml asetik asit, 1000 ml su ile seyreltilerek, 0,4 mol/L konsantrasyona getirildi. 940 ml sodyum asetat solüsyonu ile 60 ml asetik asit solüsyonu karıştırıldı.

Reaktif 2 : 2,46 gr CH₃COONa, 1000 ml distile suda eritilerek 30 mmol/L asetat tampon solüsyonu (pH: 3,6) hazırlandı. 1,705 ml Asetik asit 1000 ml distile su ile seyreltilerek, 30 mmol/L konsantrasyonda karışım elde edildi. 75 ml sodyum asetat solüsyonu, 925 ml asetik asit solüsyonu ile karıştırıldı. pH:3,6 olacak şekilde ayarlandı. Sonra 278 µl H₂O₂ solüsyonu, 1000 ml tampon solüsyonu ile seyreltilerek 2 mmol/L konsantrasyona getirildi. Daha sonra 0,549 gr ABTS radikali, 100 ml hazırlanan solüsyonda eritilerek 10 mmol/L konsantrasyona getirildi. Bir saat oda ısısında bekletildi ve karakteristik ABTS renginin oluşması sağlandı.

Spektrofotometrik ayarlardan sonra Aeroset otomatik analizatöre (Abott Aeroset® C8000™ cihazına) uygulandı. Ölçüm formatı aşağıda verilmiştir.

1. reaktif volümü	200 µl (asetat tamponu 0,4 mmol/L, pH 5,8)
Örnek volümü	5 µl (serum ya da diğer sıvılar, saf antioksidan solüsyonu)
2. reaktif volümü	20 µl (2. radikal: 30 mmol/L, pH 3,6 içinde ABTS)
Dalga boyu	660 nm (ya da 420 ve740 nm aralığı)
Değerlendirme	İlk ölçüm R1 ile R2 karışımı anında ve son ölçüm karıştırılmadan 5 dakika sonra
Kalibrasyon şekli	Doğrusal

3.2.Total Oksidant Seviye (TOS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 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 dihidrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

Prensip: Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyona oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xyleneol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir.

Birim $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv. / L}$ 'dir.

3.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)

Total Oksidan Seviye (TOS) / Total Antioksidan Seviye (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSI) hesaplandı.

Birim AU'dır.

3.4. Prolidaz Aktivitesi

3.4.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- 1- Santrifüj (Hettich Universal 30 RF)
- 2- Spektrofluorometre (Shimadzu RF-1501 MODEL, Japon)
- 3- Derin dondurucu (New Brunswick Scientific, C54285 model)
- 4- Hassas terazi (Sartorius marka 0,0001 g'a duyarlı)
- 5- Dijital pH-metre (Hanna, pH 211 model Japon)
- 6- Otomatik biyokimya analizörü (Aeroset, USA)
- 7- Vorteks (DCA-VF-2)
- 8- Visible spektrofotometre (Jasco V-530 UV/Vİ3 Spektrofotometre)
- 9- Su banyosu (Nüve BM 402)

3.4.2. Kullanılan Kimyasallar:

Madde Adı	Formülü	Firma ve Katalog no
L-Prolin	$C_5 H_2NO_2$	Sigma [®]
Glisil-Prolin	$C_7 H_2N_2O_3$	Sigma [®]
Magnezyum klorür	$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	Riedel [®]
Glasiyel asetik asit	CH_3COOH	Merck [®]
Ortofosforik asit	H_3PO_4	Merck [®]
Trizma HCl	$C_4H_{11}NO_3HCl$	Sigma [®]
Trizma BASE	$C_4H_{11}NO_3$	Sigma [®]
Ninhidrin	$C_9H_6O_4$	Sigma [®]
Manganklorür (II)hidrat	$MnCl_2 \cdot H_2O$	Merck [®]
Glutatyon	GSH	Merck [®]
Sülfürik asit	H_2SO_4	Merck [®]
Sodyum klorür	NaCl	Merck [®]
O-Dianisidine dihydrochloride	$C_{14}H_{16}N_2O_2 \cdot 2HCl$	Sigma [®]
Hidroklorik asit	HCl	Merck [®]
Ferroz amonyum sülfat	$Fe(NH_4)_2(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$	Merck [®]
Hidrojen peroksit	H_2O_2	Merck [®]
Xylenol orange	$C_{31}H_{32}N_2O_{13}S$	Sigma [®]
Glycerol	$CH_2OHCHOHCH_2OH$	Merck [®]

3.4.3. Prolidaz aktivitesi ölçümünde kullanılan Ayraçlar:

Ön inkübasyon çözeltisi : pH:7’de 50 mmol/L Tris HCl tamponu içerisinde, 1 mmol/L GSH ,50 mmol/LMnCl 2 çözdürüldü.

1. Substrat çözeltisi: Ön inkübasyon çözeltisi içerisinde 144 mmol/L glisil-L-prolindipeptidi çözdürüldü. Ancak substrat çözeltisi için pH:7.8!lik Tris HCl tampon kullanıldı.
2. Tepkimeyi durdurma çözeltisi : 1 mL glasiyal asetik asit kullanıldı.
3. Ninhidrin çözeltisi (modifiye (optimize) chinard çözeltisi) : 0.5 mol/L’lik ortofosforik asit içerisinde 3 g/dL olacak şekilde ninhidrin manyetik karıştırıcı ve ısı yadımıyla 70 °C’de eritildi. Prolin standartı : 5 mg L-prolin bir miktar deiyonize su içerisinde çözdürülüp son hacmi 100 mL ye tamamlandı.

3.4.4. Serum prolidaz aktivitesi ölçüm yöntemi [modifiye (optimize) chinard metodu]

Substrat olarak glisil-prolin kullanılarak enzim aracılığı ile oluşan prolinin asidik ortamda ısı etkisiyle ninhidrin ile renkli bir bileşik (pembe renk) oluşturma ilkesine dayanarak serum prolidaz düzeyi ölçülür. Rengin şiddeti prolin konsantrasyonuna bağlıdır ve spektrofotometrik olarak ölçülür.



Deney 3 basamaktan oluşur:

1. Enzim aktivasyonu için; Numunenin Tris-HCl MnCl₂ ile preinkübasyonu
2. Örnek ile glisil - prolinin inkübasyonu
3. Serbestleşen prolinin spektrofotometrik olarak modifiye (optimize) chinard metodu ile ölçülmesi

İşlem

a-) Yöntemde, 100 uL serum ile 100 uL serum fizyolojik karıştırılıp bu karışımdan 25 uL alınıp, 1 mmol/L GSH ve 50 mmol/L MnCl₂ pH 7 ‘de 50 mmol/L Tris HCl tampondan oluşan ön inkübasyon solüsyonundan 75 uL alınarak 37 °C’ de 30 dakika inkübe edildi.

b-) Karışımın üzerine 144 mmol/L Gly-pro içeren ön inkübasyon çözeltisinden (pH 7.8) 100 uL eklenerek 37 °C' de 5 dakika inkübe edildi.

c-) Daha sonra inkübasyonlu ve inkübasyonsuz (sıfır zaman) olacak şekilde iki grup tüp hazırlandı. İnkübasyonlu tüplere inkübasyonun sonunda 1mL glasiyal asetik asit ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Sıfır zaman tüplerine ise aynı hacimde preinkübe edilmiş örnek eklenerek 1mL glasiyal asetik asit ilave edilip reaksiyon durduruldu.

<u>Ayıracılar</u>	<u>İnkübasyonlu</u>	<u>İnkübasyonsuz</u>
Serum Fizyolojik (uL)	100	100
Ön inkübasyon çözeltisi	75	75
Substrat (uL)	100	100
Glasiyal asetik asit (mL)	1	1

d-) İnkübasyonlu ve inkübasyonsuz (sıfır zaman) tüplerin üzerine 300uL Tris HCl tamponu (pH:7.8) ve 1 mL Ninhidrin çözeltisi eklendi.

<u>Ayıracılar</u>	<u>Kör</u>	<u>Standart</u>	<u>İnkübasyonlu</u>	<u>İnkübasyonsuz</u>
Ön işlemde geçen çözelti			1.2	1.2
toplam hacmi (mL)				
Glasiyal asetik asit (ml)	1	1	1	1
Tris HCL pH 7.8 (uL)	300	300	300	300
Ninhidrin çözeltisi (modifiye (optimize) chinard çözeltisi)(mL)	1	1	1	1
Standart		1		

e-) Yukardaki işlemler uygulandıktan sonra tüplerin ağzı kapatılarak 90 °C' de su banyosunda 20 dakika bekletildi. Daha sonra buzlu su banyosunda soğutulup beklenmeden

515 nm'deki absorbanslar substratın katılmadığı örnek körüne karşı okutuldu. Ölçülen prolin derişimleri standart olarak kullanılan 5 mg/dL'lik L-prolin ile karşılaştırılarak hesaplandı.

3.4.5. Prolidaz Aktivitesinin Hesaplanması:

Prolidaz aktivite düzeyi : $\frac{(A-B) \times [S] \times \text{Faktör}}{S}$

S

A: İnkübasyon tüpü absorbans değeri

B: Sıfır zaman tüpü absorbans değeri (inkübasyonsuz)

[S] : Standart konsantrasyonu (mmol/L)

S: Standart absorbans değeri

Prolidaz aktivite düzeyi : $\frac{(A-B) \times [S] \times \text{Faktör}}{S}$: 1 litrede 1 dakikada oluşan

S

mmol prolin miktarı

Prolidaz aktivite düzeyi : $\frac{(A-B) \times [S] \times \text{Faktör} \times 60}{S}$: 1 litrede 1 saatte oluşan

S

mmol prolin miktarı

Serumda aktivite tanımı : 1µmol substratı 1 dakikada değışikliğe uğratan enzim miktarı olarak yapılmıştır. Birim U/L olarak tanımlanmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler, ortalama ve standart sapma olarak değerlendirildi. Normallik testi, Kolmogorov Smirnov Z testi ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirmede tek yönlü nonparametrik Kruskal-Wallis ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 11.5 (SPSS Inc. Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya, yaşları ortalama $34,2 \pm 8,5$ olan 21 hipertiroidik hasta, $35,4 \pm 6,0$ olan 22 hipotiroidik ve $31,8 \pm 6,1$ olan 23 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 66 kişi alındı. Cinsiyet, yaş ve BMI açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo IV).

Tablo I. Grupların demografik özellikleri

	Hipertiroidi (n= 21)	Hipotiroidi (n=22)	Kontrol (n=23)	P Değeri
BMI (Kg/m^2)	$25,1 \pm 2,8$	$25,7 \pm 3,7$	$25,7 \pm 2,0$	0,625
Yaş (Yıl)	$34,2 \pm 8,5$	$35,4 \pm 6,0$	$31,8 \pm 6,1$	0,190
TSH ($\mu\text{IU/ml}$)	$0,03 \pm 0,09$	$35,6 \pm 34,7^{a***}$	$1,90 \pm 0,82^{b***c***}$	<0,001
Serbest T4 (ng/dl)	$5,48 \pm 7,11$	$0,63 \pm 0,17^{a***}$	$1,29 \pm 0,27^{b***c***}$	<0,001
Serbest T3 (pg/dl)	$9,14 \pm 6,21$	$2,24 \pm 0,68^{a***}$	$3,11 \pm 0,56^{b***c***}$	<0,001
Cins (E/K)	4/17	2/20	1/22	0,275

a: Hipertiroidi ile Hipotiroidi arasında anlamlı fark var

b: Hipertiroidi ile Kontrol arasında anlamlı fark var

c: Hipotiroidi ile Kontrol arasında anlamlı fark var

*** = $p<0,001$

** = $p<0,01$

* = $p<0,05$

Tablo II. Grupların TAS, TOS, OSI ve prolidaz sonuçları

	Hipertiroidi (n= 21)	Hipotiroidi (n=22)	Kontrol (n=23)	P Değeri
TAS (mmol Troloks Eqv./L)	0,90 ± 0,11	0,94 ± 0,13	1,03 ± 0,12 ^{b**}	0,009
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eqv./L)	17,61 ± 7,39	14,32 ± 6,67	11,18 ± 2,24 ^{b***}	0,005
OSI (AU)	19,77 ± 8,62	14,96 ± 5,73	10,96 ± 2,57 ^{b***c**}	<0,001
Prolidaz (U/L)	671,8 ± 25,9	658,3 ± 12,4 ^{a*}	649,2 ± 12,8 ^{b***}	0,001

a: Hipertiroidi ile Hipotiroidi arasında anlamlı fark var

b: Hipertiroidi ile Kontrol arasında anlamlı fark var

c: Hipotiroidi ile Kontrol arasında anlamlı fark var

*** = $p < 0.001$

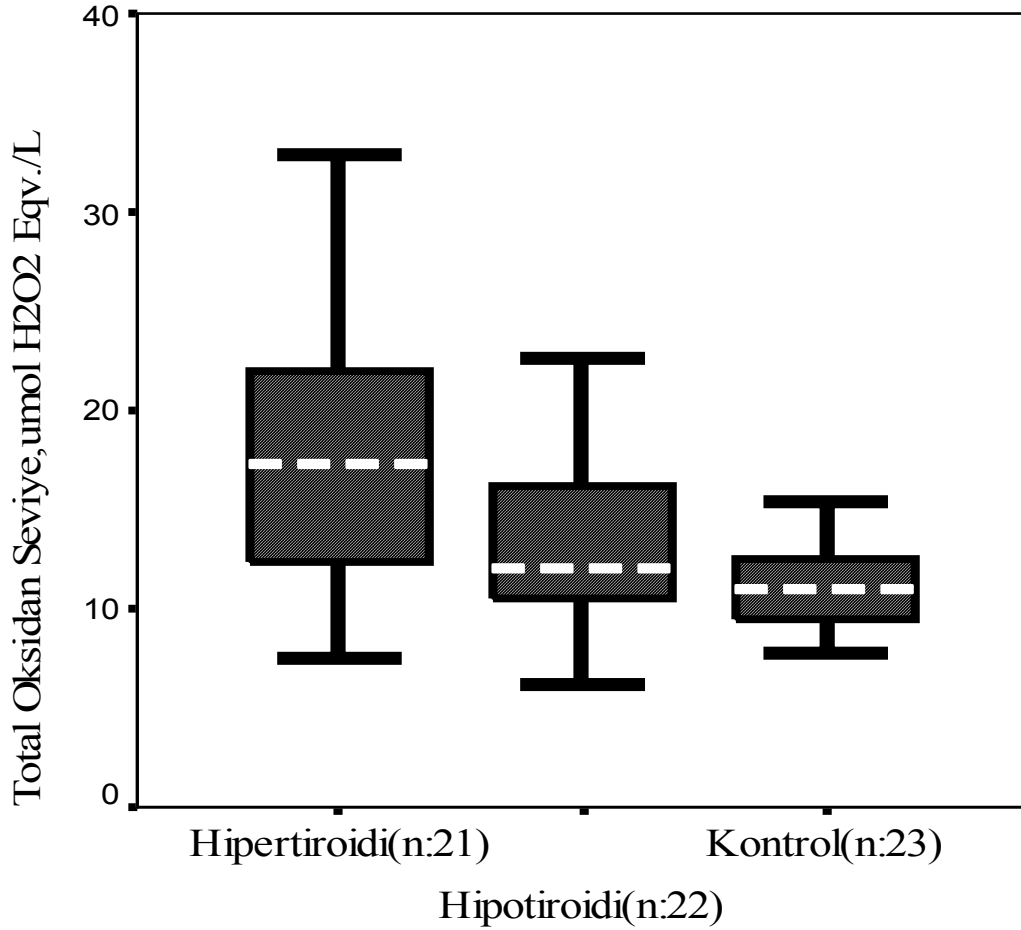
** = $p < 0.01$

* = $p < 0.05$

4.2. TOTAL OKSİDATİF STRES (TOS) SONUÇLARI

Hipertiroidili hastaların ortalama TOS değerleri $17,61 \pm 7,39$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L iken, hipotiroidili hastalarda $14,32 \pm 6,67$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L, kontrol grubunda $11,18 \pm 2,24$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L olarak tespit edildi (Şekil 1).

Hipertiroidik hastaların ortalama TOS değeri kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulundu ($p < 0.001$). Hipotiroidik hastaların ise TOS değeri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Hipertiroidili ve hipotiroidili hasta grupları arasında da istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

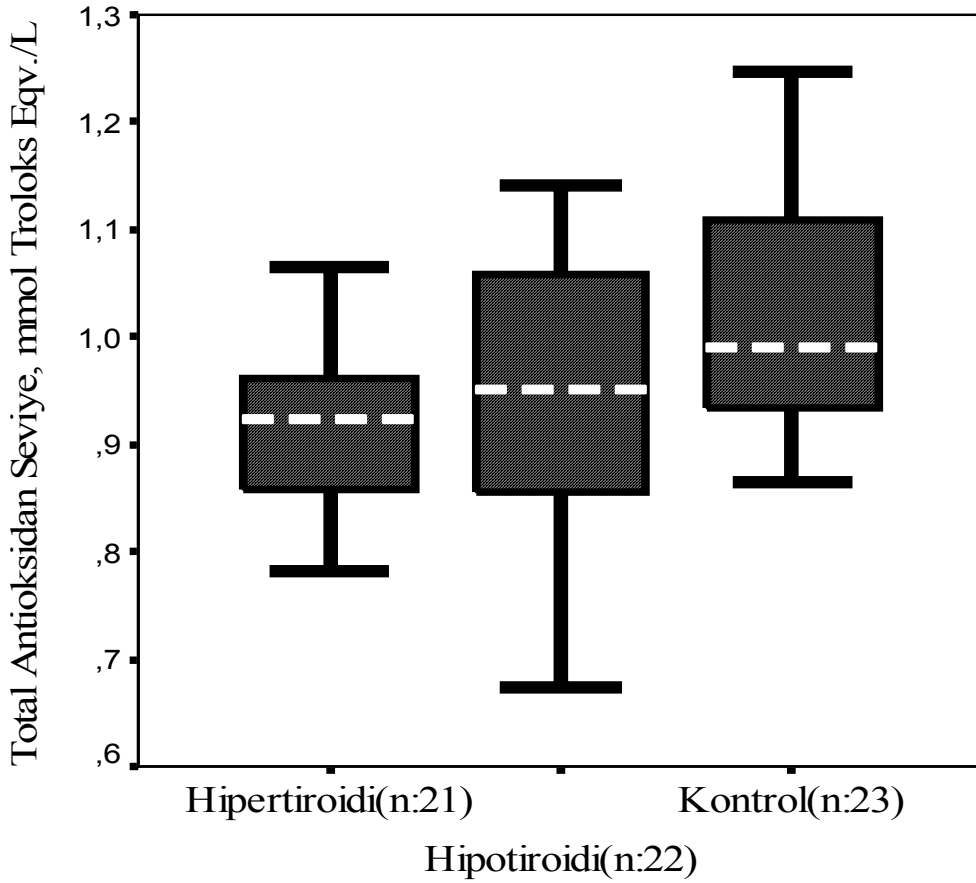


Şekil 1. Gruplarının ortalama TOS düzeyleri farkının, dağılım ve standart sapmalarının grafiksel gösterimi

4.2. TOTAL ANTIÖKSİDAN KAPASİTE (TAS) SONUÇLARI

Ortalama TAS düzeyi kontrol grubunda $1,03 \pm 0,12b$ $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$, hipotiroidi grubunda $0,94 \pm 0,13$ $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ bulunurken hipertiroidi grubunda $0,90 \pm 0,11$ $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$ olarak bulundu. Buna göre ortalama TAS düzeyleri en yüksek kontrol grubunda idi (Şekil 2).

Hipertiroidik hastaların ortalama TAS değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p < 0.01$). Hipotiroidik hastaların ise TAS değeri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Hipertiroidili ve hipotiroidili hasta grupları arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

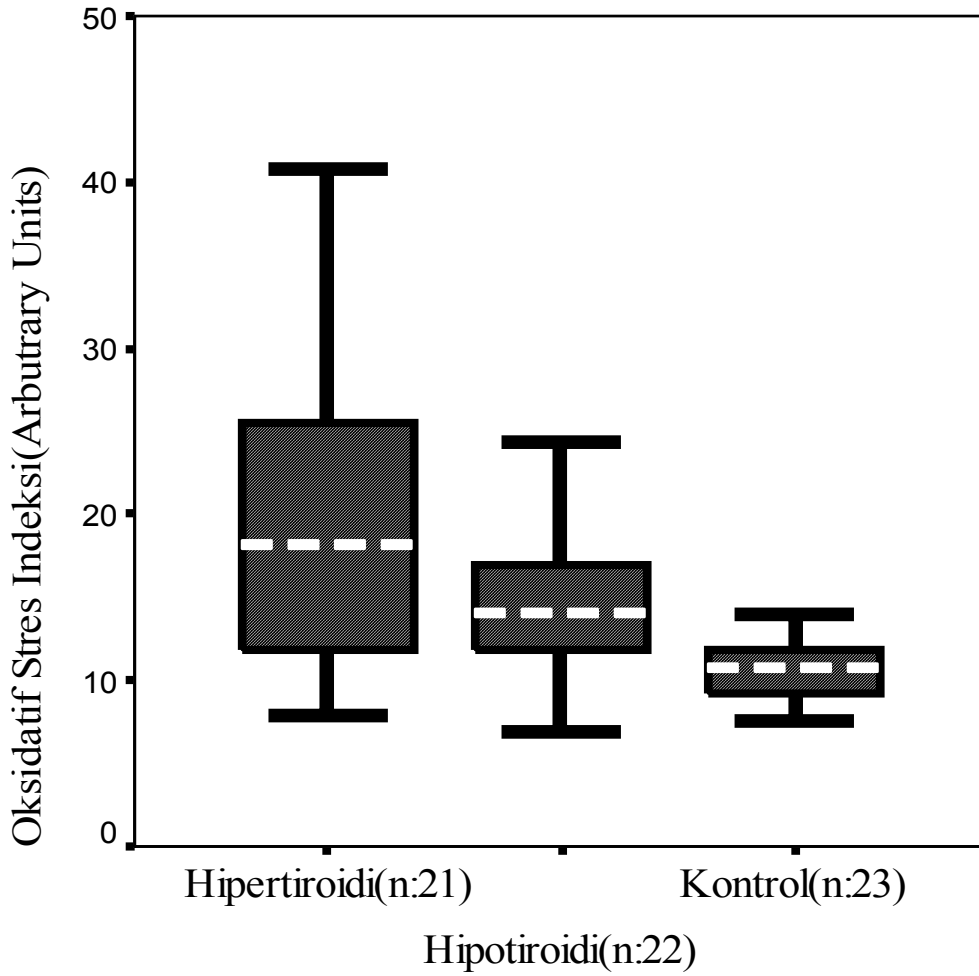


Şekil 2. Gruplarının ortalama TAS düzeyleri farkının, dağılım ve standart sapmalarının grafiksel gösterimi

4.4. OKSİDATİF STRES İNDEKSİ

TOS/TAS oranı göz önüne alınarak grupların oksidatif stres indeksi hesaplandı. Buna göre oksidatif stres indeksi hipertiroidik hastalarda $19,77 \pm 8,62$ AU, hipotiroidik hastalarda $14,96 \pm 5,73$ AU ve kontrol grubunda $10,96 \pm 2,57$ AU olarak bulundu.

Hipertiroidik hastaların OSI değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$). Hipotiroidik hastaların da OSI değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0.01$). Hipertiroidili ve hipotiroidili hasta grupları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Şekil 3).

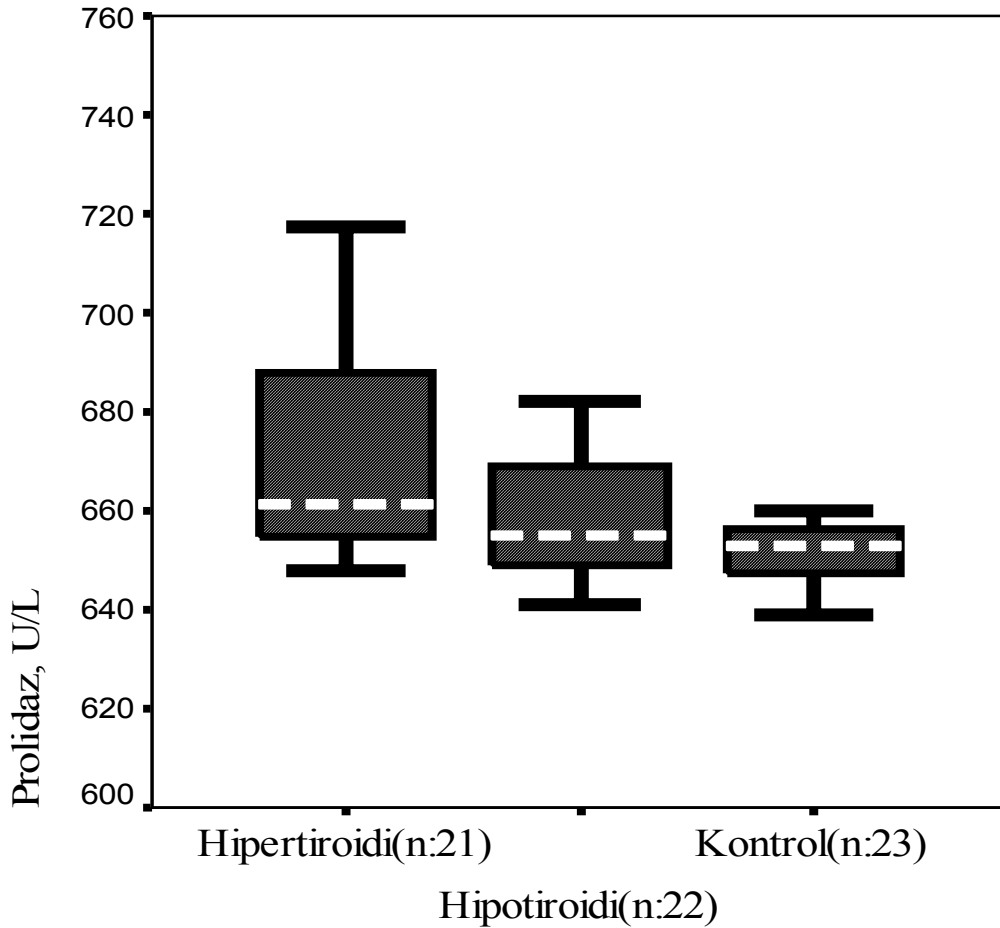


Şekil 3. Gruplarının ortalama OSI düzeyleri farkının, dağılım ve standart sapmalarının grafiksel gösterimi

4.5. PROLİDAZ SONUÇLARI

Ortalama prolidaz değerleri hipertiroidili hastalarda $671,8 \pm 25,9$ U/L, hipotiroidi grubunda $658,3 \pm 12,4$ U/L kontrol grubunda $649,2 \pm 12,8$ U/L bulundu. Buna göre ortalama prolidaz düzeyi de en yüksek hipertiroidili hastalarda idi (Şekil 4).

Hipertiroidik hastaların ortalama prolidaz aktivitesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p < 0.001$). Hipotiroidik hastaların prolidaz aktivitesi kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Ancak hipertiroidili hasta grubundaki prolidaz aktivitesi hipotiroidili hasta grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0.05$).



Şekil 4. Gruplarının ortalama prolidaz aktiviteleri farkının, dağılım ve standart sapmalarının grafiksel gösterimi

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Tiroid hormonları, vücudumuzdaki hücre ve dokuların çoğunun fonksiyonlarını düzenleyici role sahiptir. Az miktarda salgılanmaları vücut fonksiyonlarının yavaşlamasına, fazla miktarda salgılanmaları vücut fonksiyonlarının hızlanmasına neden olmaktadır. Bu, tiroid hormonlarının dokulardaki bazal metabolik hızı ve enerji metabolizmasını etkilemesi ile otaya çıkmaktadır. Tiroid hormonlarının enerji metabolizması üzerine etkisi oksijen tüketiminde, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda ve bazı mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivite ve sayısında değişikliklere yol açarak mitokondriyal solunumu artırma şeklinde göstermektedir (3,105-107).

Serbest radikaller insan vücudunda doğal yollarla çeşitli enzimatik ve nonenzimatik reaksiyonlarla üretilen reaktif bileşiklerdir. Vücutta pozitif (immün sistem gibi) veya negatif etkiler (lipid, protein ya da DNA oksidasyonu gibi) yapabilirler (108,109). Son yıllarda serbest radikallerin birçok hastalık için indükleyici rol oynadığı düşünülmektedir (Parkinson, kanser vs.) (110).

Organizmada geliştirilmiş olan güçlü savunma sistemleri, serbest oksijen radikallerinin tahrip edici etkilerine karşı, hücre hasarı ile sonuçlanan peroksidasyon denilen reaksiyonları önlemektedir. Dokularda ve makro moleküllerde gelişen oksidatif hasarı önlemek amacıyla bütün canlı organizmalarda kompleks özellikleri olan enzimatik ve non enzimatik antioksidan sistemler geliştirilmiştir (111,112).

Antioksidanlar birbirleri ile sürekli etkileşim ve yapılanma içerisinde olduklarından ve farklı antioksidanlar oksidatif durum üzerine aditif etki gösterdiklerinden, her antioksidanın tek başına ölçülmesi antioksidan defans sistemini tam anlamıyla yansıtmayabilir (113,114). Dolayısıyla yüksek riskli gruplarda eş zamanlı tüm antioksidan panelin çalışılması gerekebilir ancak pratikte eş zamanlı tüm antioksidanların kullanımı zor, zaman alıcı ve pahalıdır. Bu anlamda total antioksidan kapasitenin ölçümü antioksidan durumun saptanmasında önemli bir ölçüm metodudur (108).

Oksidatif stres indeksi (OSI), total oksidanların total antioksidanlara bölünmesi sonucu elde edilen bir parametredir. OSI, oksidanların artması veya antioksidanların azalması sonucunda artarak kompanse edilemeyen serbest radikallerin artışının, lipitlerde peroksidasyon, proteinlerde oksidasyon reaksiyonlarının ve DNA hasarlarının oluşabileceğini gösteren bir belirteçtir. Oksidatif stresi kompanse edebilecek düzeyde antioksidanların

bulunması oksidan ve antioksidanların normal düzeylerde olduğunu göstermektedir. Bu durumda oksidatif stres indeksi düşük olacağı için oksidatif stresin neden olduğu lipid peroksidasyonları, protein oksidasyonu ve DNA hasarları beklenmemektedir.

Literatür gözden geçirildiğinde, hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizmde oksidatif hasarın bir göstergesi olan plazma lipid peroksidasyonu düzeylerinin arttığını (115); hipertiroid hastalarda yüksek olan oksidatif stres göstergelerinin tedavi sonrasında anlamlı derecede düştüğünü (3) gösteren çalışmalar mevcuttur.

Çalışmamızda ilk olarak TOS, TAS ve OSI değerleri araştırıldı ve hipertiroidili hastalarda TOS ve OSI'nin kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda anlamlı olarak yüksek, TAS'ı ise istatistiksel olarak anlamlı düşük bulduk (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.001$). Literatürde daha önce oksidatif ve antioksidatif durum toplam olarak değerlendirilmiş olmasa bile oksidatif ve antioksidatif parametreler üzerinde ayrı ayrı yapılan inceleme sonuçlarıyla bu bulgumuz uyumlu bir durumdu (115). Hipotiroidili hastalarda ise TOS değerlerinde, kontrol grubuna göre bir artış mevcutsa da bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. TAS ise kontrol grubuna göre daha düşüktü ancak bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yalnızca OSI kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p<0.01$). Hipertiroidi ve hipotiroidili hastalar karşılaştırıldığında ise, hipertiroidili hastaların TAS, TOS ve OSI değerleri hipotiroidik hastalardan yüksek ise de aralarında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.

Bilindiği gibi tiroid hormonlarının en önemli etkilerinden biri, mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivitesinde ve sayısında değişiklik yaparak mitokondriyal solunum hızını arttırmalarıdır. Hipertiroidide tiroid hormonları sebebiyle oluşan hipermetabolik durum mitokondriyal elektron transportunu hızlandırmakta süperoksit radikalının oluşumunda artışa yol açmaktadır (106). Artan süperoksit radikalleri lipid peroksidasyonunun başlamasında rol oynayan radikal türlerinin oluşumuna zemin hazırlamakta ve mitokondride serbest radikal oluşumunu hızlandırmaktadır. Sonuçta oksidatif streste artış meydana gelmektedir (106,116,117). Bu durumun fizyopatolojik sonuçları henüz tam olarak açıklanamamasına rağmen bu biyokimyasal değişimin Graves' hastalığı gibi bazı otoimmün tiroid hastalıklarının patogenezinde ve hastalığın ilerleyen safhalarında gözlenen komplikasyonlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir (118,119).

Hipotiroidili hastalarda kontrol grubuna göre OSI'nin istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunması, hipotiroidide de, vücut oksidan-antioksidan dengesinin oksidanlar lehine arttığına işaret etmektedir. Literatürde de benzer sonuçlar mevcuttur: Torun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hipotiroidik hastalarda oksidatif stresin arttığı, antioksidan durumun ise kontrol grubuna göre farklı olmadığı tespit edilmiştir. Bu durum hipotiroidik hastalardaki

lipid metabolizması değişikliğine bağlanmıştır (120). Başkol ve arkadaşları da hipotiroidinin prooksidatif bir çevreye ve antioksidan defans sisteminde azalmaya neden olduğunu tespit etmişlerdir (121). Erdamar ve arkadaşları hipotiroidik ve hipertroidik hastalarda antioksidan defans sisteminin hasarlandığını, PTU kullanan hipertroidik hastalarda ise oksidatif parametlerdeki artışın azaldığını belirtmişlerdir. Bu bulgular tiroid hormonlarının oksidatif stres ve antioksidan sistem üzerine güçlü bir etkisinin olduğunu göstermiştir (122). Adalı ve arkadaşları da hipertroidide tedavi verilmesinin oksidatif strese karşı koruyucu olduğunu tespit etmişlerdir (123).

Bilindiği gibi kollajen vücudumuzda oldukça fazla miktarda bulunur ve birçok dokuda fibroblastlar tarafından sentezlenirler. Kollajen, bağ doku iskeletinin temelini oluşturur ve inflamasyon, hücre hareketi ve yara iyileşmesi için önemlidir. Aynı zamanda kemik ve kıkırdak dokunun da yapısal bir bileşeni olması nedeniyle ayrıca önem taşır (124-126).

Prolidaz hidrolazlar sınıfına ait bir enzim olup karboksil terminal pozisyonundaki prolin veya hidroksiprolin içeren dipeptitlerin hidrolizini katalizler. Kollajenin metabolik döngüsünde prolidaz spesifik bir enzimdir. Bu durumda prolidaz aktivitesinin kollajen turn over hızı ile direkt olarak ilişkili olması beklenir (127,128).

Çalışmamızda literatürde yine bir ilk olarak hipertroidi ve hipotroidi olgularında prolidaz enzim aktivitesini inceledik ve sonuç olarak hipertroidili hastaların ortalama prolidaz aktivitesini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek; hipotroidili hastaların prolidaz aktivitesini ise kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulduk. Ancak gerek hipertroidili gerekse hipotroidili hasta grubundaki prolidaz aktivitesinin yüksek olması her iki hasta grubunda da kollajen turnoverının hızlandığını göstermektedir. Kollajen metabolizmasının hızlanması bu hastalarda meydana gelen metabolik olaylarda kollajen yapısının bozulması ile ilişkili pek çok yapısal bozukluğun meydana geldiğini göstermektedir.

Literatürde prolidaz enzim aktivitesi ile TOS, TAS ve OSI'nin pek çok hastalıkta birlikte değerlendirildiği bir dizi çalışma tespit edilmiştir (7-12). Yaptığımız incelemelerde hipertroidili ve hipotroidili hastalarda oksidatif stres ile prolidaz aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmaya ulaşamadık. Pek çok organ ve doku sistemini etkileyebilen tiroid hastalıklarında, oksidatif parametreler gibi, yapısal bir eleman olarak kollajen proteinin de yapım ve yıkım döngüsünün etkilenmesi beklenebilir.

Çalışmamızda artmış olan oksidanların oksidatif hasara neden olduğu ve bu hasarın kollajen proteininin bulunduğu pek çok yapısal komponenti de etkilemiş olduğu sonucu

çıkıştır. Her iki hastalıkta da özellikle tiroid bezi etkilenmiş olmasına rağmen, tiroid hormonlarının pek çok metabolik işlevi etkilemesi nedeniyle oluşan oksidatif hasarın; sadece tiroid bezine sınırlı kalmayıp, diğer pek çok organ ve dokuda da değişikliklere neden olabileceğini düşündürmektedir. Literatüre baktığımızda değişik hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalara rastlanmaktadır:

Aksoy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetiklerde serum prolidaz aktivitesinin oldukça düşük olduğu saptanmıştır. Aksoy ve arkadaşları bu durumu diyabetin vasküler komplikasyonlarına bağlamışlardır (7).

Çelik ve arkadaşları siroz hastalarında serum prolidaz aktivitesini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlar ve bunun nedenini kollajen turnoverının insan karaciğerinde sirozun gelişimiyle değiştiği ve prolidaz aktivitesinin bu dejeneratif karaciğer hastalığında kollajen metabolizması bozukluklarını yansıtabileceği şeklinde yorumlamışlardır (8). Myara ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise serum prolidaz aktivitesinin karaciğer sirozunda arttığı bildirilmiştir (129).

Demirbağ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sol ventrikül hipertrojisinden bağımsız olarak hipertansiyonun kollajen turnoverını arttırarak serum prolidaz aktivitesini arttırdığı tespit edilmiştir (130). Demirbağ ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada da kapak replasmanı yapılmış atrial fibrilasyonlu veya fibriasyonsuz mitral stenozlu vakalarda plazma prolidaz değerindeki değişim incelenmiş ve atrial fibrilasyolu hastalarda oksidatif stresin atrial dokudaki hasara ve remodelinge katkıda bulunduğu ve prolidaz aktivitesinin düştüğü gösterilmiştir (9). Diğer bir çalışma da kardiyak hipertirofili hastalarda yapılmış olup sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve artmış sol ventrikül kütlesi, hipertrofik sol ventrikülün interstisiyel boşluğunda aşırı basınç yüklenmesine sekonder oluşan orantısız kollajen birikimine bağlanmış ve bu hasta grubunda prolidaz aktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (103).

Altındağ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, dizde osteoartriti olan hastalarda, serum prolidaz aktivitesinin kontrol grubuna göre azalmış olduğu, oksidatif stresin arttığı, TAS' in ise azalmış olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada prolidaz aktivitesi, OSİ ile negatif korele, TAS ile pozitif korele bulunmuştur (10). Oksidatif stres ile ilişkili olarak kollajen metabolizmasının azalmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Aslan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise H.Pylori (+) olgularda H.Pylori (-) olgulara göre serum TAS seviyelerinin belirgin düşük, TOS seviyelerinin, OSİ değerlerinin ve prolidaz aktivitesinin belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Prolidaz aktivitesinin, TOS deki artışla ilişkili

olduğunu gösterilmiş ve bu H.Pylori (+) olgularda artmış oksidatif strese bağlı oluşan gastrik mukozal inflamasyonun, hücrelerde kollajen sentezini artırmasıyla ve gastrik fibrozise neden olmasıyla ilişkilendirilmiştir (11). Kaleli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bronşiyal astımda prolidaz aktivitesinin artmış olduğu, bunun respiratuvar bronşiyollerdeki submukozal hücrelerde gelişen inflamasyon ve fibrozise bağlı olduğu tespit edilmiştir (12).

Çalışmamızda ise gerek TSH, sT3 ve sT4 ile prolidaz arasında; gerekse TOS, TAS ve OSI ile prolidaz arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Fakat her iki hastalık grubunda da hem oksidatif stresin hem de prolidaz aktivitesinin yükselmesi, yine de oksidatif hasara bağlı kollajen hasarının varlığını düşündürmektedir. Daha önceki bir çalışmada oksidatif stresin, kondrositlerin yaşlanmasına ve kırık doku yıkımının artmasına neden olduğu rapor edilmiştir (131). Bizim çalışmamızdaki prolidaz aktivitesindeki artışın gösterdiği kollajen hasarının yine bu hastalarda tespit ettiğimiz yüksek oksidatif stresten kaynaklanabileceği düşünülebilir.

Bilindiği gibi tiroid hormonları, oksijen tüketimini arttırmakta ve metabolizmayı hızlandırmaktadır. Proteinlerin sentezi bir yandan artarken, diğer yandan katabolizması da hızlanmaktadır (23) Vücudumuzun önemli proteinlerinden biri olan, pek çok organ ve dokunun yapısında yer alan kollajenin turnoverı da hipertiroidide artmış olabilir. Hipotiroidi ise tüm vücutta olduğu gibi tiroid hücrelerinde de metabolizmanın yavaşlamasına neden olarak oksijen kullanımının azalmasına ve bunun paralelinde protein ve kollajen turnoverının etkilenmesine neden olmuş olabilir.

İnflamasyonun prolidaz enzim aktivitesinde değişiklik oluşturduğuna işaret eden çalışmalar dikkate alındığında (10-12) hipertiroidili hastalardaki prolidaz artışının bir nedeni de artmış bu inflamatuvar durum olabilir. Bilindiği gibi hipertiroidinin en sık nedeni Graves hastalığı olup tüm hipertiroidili hastalarının %85'ini oluşturur. Graves hastalığının etiopatogenizinde sorumlu olan en önemli faktör otoimmünite olarak görülmektedir (31). Graves hastalığında baskılayıcı T hücrelerinde bir bozukluk söz konusudur. Bu nedenle yardımcı T hücreleri, B hücrelerinin tiroid antijenlerine karşı antikor üretimini uyarabilir. Histopatolojik olarak foliküler yıkımın eşlik etmediği, geniş lenfositik infiltrasyon görülür (40,43). Bez dokusuna yönelik bu inflamasyon ilerleyen dönemde doku yıkımına, hatta fibrozise yol açabilir. Bu sırada kollajen turnoverında değişiklik ve prolidaz enzim aktivitesinde artış söz konusu olabilir.

Literatürde belirtildiği üzere, primer hipotiroidizm tüm hipotiroid olguların %90-95'inden sorumludur. En sık saptanan etyoloji otoimmün tiroiditlerdir (Hashimoto tiroiditi) (19). Primer hipotiroidizm tiroid dokusunu harabiyete uğratan bir hastalık ya da tedavi

yöntemi ile tiroid hormon yapımının bozulması sonucu gelişir (62,64,65). Hipotiroidili hastalarda da bir inflamatuvar durum sözkonusudur ve çoğunlukla doku yıkımı, hatta fibrozis gelişimi mevcuttur. Dolayısıyla yine kollajen turnoverı da artmış ve prolidaz aktivitesi yüksek bulunmuş olabilir.

Ayrıca tiroid hormonları doğrudan veya parakrin faktörler veya beta adrenerjik reseptörler üzerinden kemiğin yeniden oluşum periyodunda aktivasyon frekansını arttırmaktadır. Bu da kemikte rezorbsiyon ve formasyonunda, osteoid yapımında ve mineralize olmamış kemik matriksinde artışa yol açmaktadır (132). Majima ve arkadaşları, Graves'li erkek hastalarda kortikal kemik kaybını artmış prevelansına dikkat çekmişlerdir (133). Al Schomer ve arkadaşları ise özellikle kemik rezorbsiyon markırları ve hipertiroidi arasında ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (134). İyidoğan ve arkadaşları yaptıkları çalışmanın sonucunda, serum prolidaz aktivitesinin klinik laboratuvarlarda kemik yapım ve yıkımının bir göstergesi olabileceğini göstermişlerdir (135).

Erbağcı ve arkadaşları, osteoporozu olan diyabetik hastaların prolidaz aktivitesinin osteoporozu olmayan diyabetik gruba göre arttığını göstermişler ve prolidazın, diyabetik hastalardaki osteoporozun tespitinde iyi bir markır olabileceğini ileri sürmüşlerdir (136). Namıduru ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, postmenapozal osteoporozda serum polidaz aktivitesinin değişmediği ve diğer kemik yapım ve yıkım göstergeleri ile ilişkili olmadığı (137); Evrenkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, son dönem böbrek yetmezliğinde görülen yüksek ve düşük döngülü kemik hastalığının tespitinde prolidazın değerli olmadığı (138) tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında değerlendirecek olursak hipertiroidili hastalarımızda da kemik rezorbsiyonunda ve mineralize olmamış kemik matriksinde artış sözkonusu olabilir. Mineralize olmamış kemik matriksinin en önemli bileşeni kollajen olduğundan, kollajen turnoverı ve dolayısıyla prolidaz aktivitesi artmış olabilir.

Bilindiği gibi hipotiroidide kemik turnoverı azalmıştır. Haemstra ve arkadaşları, sT4 ve sT3 düzeylerinden bağımsız olarak serum TSH düzeyleri ile kemik turnoverı arasında zıt ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (139). Karga ve arkadaşları, tiroidektomi yapılan hastalarda rekombinant TSH uygulaması sonrası kemik rezorbsiyonunda geçici inhibisyon olduğunu gösterirken (140); Zofkova ve arkadaşları ise postmenapozal osteoporozlu bireylerde, TSH düzeyleri ile kemik rezorbsiyon markırları arasında korelasyon olmadığını bulmuşlardır (141). Langdahl ve arkadaşları, uzun dönem kullanılan tiroid replasman tedavisinin kemik kitlesi ve kemik turnoverı üzerine negatif etkisinin olmadığını tespit etmişlerdir (142). Literatür bilgileri de dikkate alındığında hipotiroidik hastalarda azalmış kemik turnovera bağlı olarak kollajen turnoverı ve dolayısıyla prolidaz enzim aktivitesi daha düşük beklenebilir. Bizim

çalışmamızda da hipotiroidik hastaların prolidaz aktivitesi, hipertroidik hastalardan istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü.

Sonuç olarak bu çalışmada oksidatif stres ve kollajen yıkımında aktif rolü olan prolidaz enzim aktivitesi hipertroidili ve hipotiroidili hastalarda yüksek bulunmuştur. Prolidaz enzim aktivitesinin, özellikle hipertroidili hastalarda daha da anlamlı olarak yükselmiş olması serum prolidaz aktivitesi ölçümünün, gerek tiroid bezindeki, gerekse periferik dokulardaki kollajen doku hasarını tespit etmek ve hipertroidili hastalardaki kemik turnover hakkında bilgi edinmek amacıyla kullanılmasını mümkün kılabilir. Fakat daha detaylı ve ileri çalışmalarla bu sonucumuzu teyit etmemiz literature yaptığımız bu katkıyı daha da kesinleştirecektir.

KAYNAKLAR

1. Kologlu S. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Medical Network & Nobel. 1.Baskı: s. 139-158, 1996
2. Özata M. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavisi. Tiroid hormonları ve tiroid hastalıklarının fizyopatolojisi. Gata Basımevi:1-15, 2003
3. Bianchi G. Solaroli E. Zaccheroni V. Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with Hyperthyroidism: effect of treatment. Horm Metab Res. 31: 620-624, 1999
4. Scandalios JG: The rise of ROS. TRENDS in Biochemical Sciences, 2002; 27: 483- 486.
5. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. Science, 1987; 235:4792;1043-6.
6. End of Tanoue A. :Primary Structure and Gene Localization of Human. Prolidase. J Biol Chem.264: 4476- 4481, 1989.
7. Aksoy N, Çelik H, Selek Ş, Güzel S, Aslan M, Elçi K, Turk J Biochem 2005; 30 (1):1-172.
8. Çelik H, Aksoy N, Aslan M, Nalgül Y, Barut Ş Turk J Biochem. 2005; 29 (1): 1-172.
9. Rabus M. Demirbag R. Yıldız A. Association of prolidase activity, oxidative parameters and presence of atrial fibrillation in patients with mitral stenosis Archives of Medical Research 39 (2008) 519- 524
10. Altındag O, Erel O, Aksoy N, Selek S, Celik H, Karaoglanoglu M Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. Rheumatol Int. 2007 Feb;27(4):339-44. Epub 2006 Nov 10

11. Aslan M, Nazligul Y, Horoz M, Bolukbas C, Bolukbas FF, Aksoy N, Celik H, Erel O. Serum prolidase activity and oxidative status in Helicobacter pylori infection. Clin Biochem. 2007 Jan;40(1-2):37-40. Epub 2006 Aug 30.
12. Kaleli S, Akaya A, Akdoğan M, Gültekin F. The Effects of different treatments on prolidase and antioxidant enzyme activities in patients with bronchial asthma. Environmental Toxicology and pharmacology 2006 22 (2006) 35-39
13. Fauci A.S, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo Dan L,James J. L.Harrison's Principles of internal Medicine Volume 2: 15 th ed. North America; Mc Graw –Hill Companies, 2001; 2060 - 078.
14. Dere F, Glandula Thyroidea ve Parathyroidea.Anatomi 1990; 497-502.
15. Kologlu S. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Medical Network & Nobel. 1.Baskı: s. 139-158, 1996
16. 5-www.thyroidmanager.org Georg-Hennemann MD. Theo-Visser PhD. Cellular uptake of thyroid hormones. The Thyroid and Its Diseases. 2005
17. İliçin G, Biberoglu K, Ünal S, Akalın S, Süleymanlar G. Temel iç hastalıkları cilt 2. Güneş Kitabevi. 1996; 1701-719
18. Cotran R.S, Kumar V, T. Robbins Pathologic Basis of Disease:6 th ed. Philadelphia, Pennsylvania; USA Collins; WB Saunders Company, 1999; 1130-131
- 19-10. Kologlu EG, Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2 ed. 2005, Ankara: MN Medikal & Nobel. 158-168,240.
20. Alagöl M, Tiroid hastalıkları. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. E. Sencer. 2001: Nobel Tıp Kitabevleri. 95-103, 121.
21. Ede B. Tiroit cerrahisinde tiroit hormonlarının peroperatif değişimleri.Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006

22. Jameson JL WA, Tiroid bezi hastalıkları. 15. ed. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, ed. F.A. Braunwald E, Kasper DL. 2004: Nobel Tıp Kitabevleri & McGraw-Hill Companies. 2061-2069.
23. Adam B, Göker Z, Ardıçoğlu Y. Hormonlar. Temel ve Klinik Biyokimya. Atlas yayıncılık. Ankara, s. 150-171.
24. Guyton & Hall, Tiroidin Metabolik Hormonları. Tıbbi Fizyoloji. 10.Edisyon. s. 858-868, 2001
25. Dillmann W, Tiroid. 22. ed. Cecil textbook of medicine, ed. A. Goldman. 2006: Güneş kitabevi. 1391-1394,1402-1406.
26. Özata M, Yöner A. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. Birinci baskı İstanbul medikal yayıncılık 2006: 123-156.
27. Yiğit R. Kontrol sistemleri, Sindirim ve Boşaltım Fizyolojisi İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders kitapları Nobel Tıp Kitabevleri 2001;10-13.
28. Guyton C.Arthur, Hall John E. Textbook of Medical Physiology; Tenth Edition. Philadelphia, Pennsylvania; USA; W. B. Saunders Company, 2000; 862 - 63.
29. Sıddıqı A, Burrin MJ, Noonan K et al. A longitudinal study of markers of bone turnover in Graves' disease and their value in predicting bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab 1997;8: 753-759
30. E, Sandalcı Ö. Moldovyalı S, Azizlerli H,Alagöl M,Orhan Y İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı Endorinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları 2001;129 - 49
31. İliçin G, Biberöğlü K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları cilt 2. İkinci baskı Güneş Kitabevi Ankara 2003; 2163-2209.

32. Satman İ, Yılmaz C, İmamoğlu Ş. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. İkinci baskı Akal ofset matbaacılık İstanbul 2007; 40.
33. Small D, Gibbons W, Levy R et al. Exertional dyspnea and ventilation in hyperthyroidism. Chest 1992; 101: 1268-73.
34. Shlomo AB, Hagag P, Sandra E, Mordechai W. Early postmenopausal bone loss in hyperthyroidism. Maturitas. 2001; 39: 19-27.
35. Kısakol G, Kaya A, Gönen S, Tunç R. Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocrin J 2003; 50: 657-61.
36. Orenstein H, Peskind A, Raskind MA. Thyroid disorders in female psychiatric patients with panic disorder or agoraphobia. Am J Psychiatr. 1988; 145: 1428: 657-61.
37. Gündoğdu A.S. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Tiroid Hastalıkları Sempozyumu İstanbul 1999; 37-39.
38. Davies T, Larsen PR. Thyrotoxicosis. Williams Textbook of Endocrinology. Tenth ed. Philadelphia WB Saunders, 2003
39. O'Donnell AL. Hyperthyroidizm: Systemic Effects and Differential Diagnosis. Falk SE. Thyroid Disease: Second Edition. Lippincott Raven. Philadelphia. 1997; 14: 241-252
40. Uysal AR. Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm. İşgör A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. 2000; bölüm 6: 299-324
41. Da Silva J. Sex hormones, glucocorticoids, and autoimmunity; facts and hypotheses. Ann Rheum Dis. 1995; 54: 6-16.
42. Utiger RD. The pathogenesis of autoimmune thyroid disease. N Engl J Med 1991; 325: 278-279.

43. Sadler GP, Clark OH. Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC: Principles of surgery, 7th ed. McGraw- Hill New York.1999; 36: 1661-1687
44. Morris JC, Bergert ER, Bryant WP. Binding of immunoglobulin G from patients with autoimmune thyroid disease to rat sodium-iodide symporter peptides: evidence for the iodide transporter as an autoantigen. Thyroid 1997; 7: 527-534.
45. Vyse TJ, Todd JA. Genetic analysis of autoimmune disease. Cell 1996; 85: 311-8.
46. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L. A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 536-539.
47. Androli TE, Carpenter CCJ, Bennet JC, Plum F. Cecil Essential of Medicine Türkçesi Çalangu S, Siva A, Tuzcu M. (Çev. Editörleri) Dördüncü edisyon İstanbul Çevik matbaası 2000: 490-492.
48. İşgör A. (2000) Tiroit hastalıkları ve cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık 253- 281.
49. Hatemi H, Kabalak T, Erdoğan G. Klinik tiroid. Kelebek Matbacılık 2001; 177-221
50. İliçin G, Biberoğlu K, Ünal S, Akalın S, Süleymanlar G. Temel iç hastalıkları cilt 2. Güneş Kitabevi. 1996; 1701-719
51. Özata M. Yöntem A.Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd.Şti. 2006; 124 - 139.
52. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. 2002 Serum thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 87: 489-99
53. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, et al. Treatment Guidelines for Patients with Hyperthyroidism and Hypothyroidism. JAMA. 1995;273:808-812.

54. www.thyroidmanager.org. Wiersinga WM. Adult hypothyroidism. *The Thyroid and Its Diseases*. 2004
55. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990; 88: 631-7.
56. Dagne AG, Lekakis JP, Papaioannou TG, Papamichael CM, Koutras DA, Stamatelopoulos SF, et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int J Cardiol*. 2005; 103(1):1-6.
57. Streeten DH, Anderson GH, Jr., Howland T, Chiang R, Smulyan H. Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension. *Hypertension*. 1988; 11(1):78-83.
58. Iwasaki Y, Oiso Y, Yamauchi K et al. (1990) Osmoregulation of plasma vasopressin in myxedema. *J Clin Endocrinol Metab* 70, 534.
59. Obuobie K, Smith J, Evans LM, John R, Davies JS, Lazarus JH. Increased Central Arterial Stiffness in Hypothyroidism. *The Journal of Endocrinology and Metabolism* 87(10): 4662-4666
60. Parving HH, Helin G, Garbursch C. (1982) Acid glycosaminoglycans in myxedema. *Clin Endocrinol* 16(2): 207-10
61. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. 2. Baskı Güneş Kitabevi Ankara 2003; Cilt 2: 2183- 2192.
62. Staub JJ, Althaus BU, Engler H., et al. (1992) Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect of thyrotropine, prolactin, and thyroid reverse, and metabolic impact on peripheral tissues. *Am J Med* 92, 621.
63. Dayan CM, Daniels GH 1996 Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 335(2):99-07
64. Roberts CG, Ladenson PW 2004 Hypothyroidism. *Lancet* 363:793-803

65. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M 1996 current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 42: 140-5
66. Attia J, Margetts P, Guyatt G. Diagnosis of Thyroid Disease in Hospitalized Patients: A Systematic Review. *Arch Intern Med.* 1999;159:658-665.
67. McCord J.M. (1993) Human disease, free radicals and antioxidant balance. *Clin Biochem* 26(5), 351-357.
68. Weiseger R.A. (1986) Oxygen Radicals and ischemic tissue injury. *Gastroenterology* 90, 494-496.
69. Kılınç A, Kılınç K. Nitrik Oksit Biyolojik Fonksiyonları ve Toksik Etkileri. Palme Yayıncılık,1. Baskı, Ankara, s. 1-68, 2003
70. Breimer L. (1991) Repair Of DNA Damage. Induced By Reactive Oxygen Species. *Free Rad. Res. Commun* 14(3), 159-71.
71. Thomas M.J. (1995) The Role Of Free Radicals And Antioxidants: How Do We Know That They Are Working? *Critical Rev. Food. Sci. And Nutr.*35(1-2), 21-39.
72. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp dergisi*, 2002; 33(2):110-118.
73. Scandalios JG: The rise of ROS. *Trends in Biochemical Sciences*, 2002; 27(9): 483- 486.
74. 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.
75. Halliwell B. (1991) Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med.* 91(3C):14S-22S.
76. Demple B.Radical Ideas: Genetic responses to oxidative stress. *Clinical Exp.Pharmacol. and Phsiol*, 1999; 26(1): 64-68.

77. Hegyi T, Goldie E, Hiatt M. The protective role of bilirubin in oxygen-radical diseases of the preterm infant. *J Perinatol*, 1994; 14: 296-300.
78. 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.
79. Akkus I. Serbest Radikaller ve Fizyoterapik Etkileri. Mimoza Basım, Konya, s. 4-113
80. Cros CE, Halliwell B, Borish E et al. Oxygen Radicals And Human Disease. *Ann Intern. Med.* 1987; 107(4): 526 – 45.
81. Dotan Y, Lichtenberg D, Pinchuk I. (2004) Lipid Peroxidation Cannot Be Used As a Universal Criterion Of Oxidative Stres. *Prog Lipid Res* 2004;43(3):200-27
82. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993; 26(5):351-7.
83. Minetti M, Mallozzi C, Di Stasi AM, Pietraforte D.: Bilirubin is an effective antioxidant of peroxynitrite-mediated protein oxidation in human blood plasma. *Arch Biochem Biophys*, 1998; 352(2):165-74.
84. Otani K, Shimizu S, Chijiwa K et al. Increased Urinary Excretion of Bilirubin Oxidative Metabolites in Septic Patients: A New Marker for Oxidative Stress in Vivo¹. *Journal of Surgical Research*, 2001; 96(1): 44–49.
85. Stocker R: Antioxidant activities of bile pigments. *Antioxid Redox Signal*, 2004; 6(5):841-9.
86. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *Trends Biochem Sci.* 2000; 25(10):502-8.

87. Gopinathan V, Miller NJ, Milner AD et al. Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma. *FEBS Lett.* 1994; 349:197-200.
88. Gutteridge J.M. (1995) Lipid Peroxidation And Antioxidants As Biomarkers Of Tissue Damage. *Clin Chem* 41, 1819-1828.
89. Maddipati KR, Marnet LJ. (1987) Characterization Of The Major Hydroperoxide Reducing Activity Of Human Plasma. Purification And Properties Of A Selenium-Dependent Glutathione Peroxidase. *J Biol Chem* 262(36): 17398-403.
90. Gutteridge JM, Peterson SK, Segal AW, Halliwell B. (1981) Inhibition Of Lipid Peroxidation By The Iron Binding Protein Lactoferrin. *Biochem J* 199(1), 259-61.
91. Kiely M, Morrissey PA, Cogan PF et al. Low molecular weight plasma antioxidants and lipid peroxidation in maternal and cord blood. *Eur J Clin Nutr*, 1999; 53(11):861-4.
92. Bolisetty S, Naidoo D, Lui K et al. Postnatal changes in maternal and neonatal plasma antioxidant vitamins and the influence of smoking. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2002; 86(1):36-40.
93. Romay C, Pascual C, Lissi EA. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz J Med Biol Res*, 1996; 29(2):175-83.
94. Stocker R, Peterhans E. Synergistic interaction between vitamin E and the bile pigments bilirubin and biliverdin. *Biochim Biophys Acta*, 1989; 1002(2):238-44.
95. Alparslan S, Gültepe M: Serum Prolidase Activity: Its Value as an Indicator of Collagen Accumulation in Chronic Liver Diseases. *Biyokimya Dergisi*, 18(1):1-9, 1993
96. Mock WL, Zhuang H. : Chemical Modification Locates Guanidinyl and Carbonyl Groups Within The Active site of prolydase *Biochem biophys Res Commun.* 180(1): 401-406, 1991

97. Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science*. 1996;272(5262):676-80
98. Sugahara K, Ohno T. The Use of liquid chromatography Mass spectrometry for the identification and Quantification of Urinary immunodipeptides in prolylase deficiency *Eur J clin Chem Clin Biochem* 31(5): 317-322 1993
99. Ohhashi T, Ohno T. : Characterization of prolylase I and II From erythrocytes of a control patient with prolylase deficiency and her Mother. *Clin Chim Acta*187(1):1-9 1990.
100. Chamson A, Voigtlander V. Collagen Biosynthesis Anomalies in Prolylase Deficiency. Effect of Glycyl-L-Proline on the Degradation of Newly Synthesized Collagen *Clin. Physiol Biochem*. 7(3-4): 128- 136, 1989.
101. Elçi K Hipertansiyonun Kollajen Doku Üzerindeki Etkilerini Prolidaz Enzim Aktivitesini Ölçerek Belirlemeye Çalışmak Uzmanlık Tezi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Dalı Şanlıurfa.2007
102. Taylor AK, Lueken SA, Libanati C, Baylink DJ. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20(3): 589-607.
103. Göçebe M. Prolidaz Enziminin Serum Aktivite Değerlerini Kardiyak Hipertrofi Hastalarda Tespit Ederek Hastalığın Erken Tanısı Açısından Prolidaz Enzim Aktivitesinin Bir Rolü Olup Olamayacağını İncelemek Uzmanlık Tezi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bilim Dalı Şanlıurfa. 2007.
104. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem*, 2004; 37: 277-85.
105. Constantini F, Pierdomenico SD, Domenico DS, Pierluigi DR, Bucciarelli T, Bittolo G, Cazzolato G, Nubile G, Guagnano MT, Sensi S, Cuccurullo F, Mezzetti A. Effect of thyroid function on LDL oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18(5):732-7

106. 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.* 155(1):151-157, 1997
107. Goswami K, Nandakumar DN, Koner BC, Bobby Z, Sen SK. Oxidative changes and desialylation of serum proteins in hyperthyroidism. *Clin Chim Acta.* 337:163-168, 2003
- 108-137. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37(2): 112– 9.
109. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative Stres: Relationship with Exercise and Training. *Sports Med* 2006; 36 (4): 327-358.
110. Randerath K, Zhou GD, Monk SA, Randerath E. Enhanced levels in neonatal rat liver of 7, 8-dihydro-8-oxo-2'-deoxyguanosine (8-hydroxydeoxyguanosine), a major mutagenic oxidative DNA lesion. *Carcinogenesis* 1997; 18(7): 1419–1421.
111. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 1987; 235:4792;1043-6.
112. Buhimschi IA, Buhimshi CS, Pupkin M et al. Beneficial impact of term labor: nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 189(1):181-8.
113. Gutteridge JM, Mitchell J. Redox imbalance in the critically ill. *Br Med Bull* 1999; 55(1):49-75
114. Cao G, Prior RL. Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clin Chem* 1998; 44: 1309 1315.
115. Dumitriu L, Bartoc R, Ursu H, Purice M, Ionescu V. Significance of high levels of serum malonyl dialdehyde (MDA) and ceruloplasmin (CP) in hyper and hypothyroidism. *Endocrinologie.* 1988; 26: 35-38.

116. Cornejo P, Tapia G, Puntarulo S, Galleano M, Videla LA, Fernandez V. Iron-induced changes in nitric oxide and superoxide radical generation in rat liver after lindane or thyroid hormone treatment. *Toxicol Lett.* 28; 119(2): 87-93, 2001
117. Das K, Chainy GB. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defence system by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 1537:1-13, 2001
118. 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 Chim Acta.* 2000; 300(1-2): 107-117.
119. Guerra LN, Rios de Molina Mdel C, Miler EA, Moiguer S, Karner M, Burdman JA. Antioxidant and methimazole in the treatment of Graves' disease: effect on urinary malondialdehyde levels. *Clin Chim Acta.* 2005; 352(1-2): 115-120.
120. Torun AN, Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Pamuk BO, Isbilen E, Tutuncu NB. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Mar;70(3):469-74. Epub 2008 Aug 22.
121. Baskol G, Atmaca H, Tanriverdi F, Baskol M, Kocer D, Bayram F. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007 Sep;115(8):522-6.
122. Erdamar H, Demirci H, Yaman H, Erbil MK, Yakar T, Sancak B, Elbeg S, Biberoglu G, Yetkin I. The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(7):1004-10.
123. 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.
124. Oono T, Yasutomi H, Ohhahi T, Kodama H, Arata J. Characterization of fibroblast derived prolidase. The presence of two forms of prolidase. *J Dermatol. Sci* 1990; 1: 319- 323.

125. Butterworth J, Priestman DA. Presence in human cells and tissues of two prolidases and their alteration in prolidase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 1985; 8: 193.
126. Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27(2):303-23
127. Myara I, Charpentier C, Lemonnier A. Optimal conditions for prolidase assay by proline colorimetric determination: application to iminodipeptiduria. *Clin Chim Acta.* 1982; 125(2): 193-205
128. Boright A, Scriver CR: Prolidase Deficiency: biochemical classification of alleles *Am J Hum Genet.* 1989; 44(5): 731-740.
129. Myara I, Myara A. Plasma prolidase activity: A Possible Index of Collagen Catabolism in Chronic Liver Disease. *Clin Chem.* 1984; 30 (2): 211-215.
130. Demirbag R, Yıldız A, Gür M. Serum prolidase activity in patients with hypertension and its relation with left ventricular hypertrophy *Clinical Biochemistry* 40 (2007) 1020- 1025
131. Martin JA, Brown TD, Heiner AD, Buckwalter JA. Chondrocyte senescence, joint loading and osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2004 Oct;(427 Suppl):S96-103)
132. Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocr Rev* 1986; 7:379
- 133-180. Majima T, Komatsu Y, Doi K, Takagi C, Shigemoto M, Fukao A, Morimoto T, Corners J, Nakao K. Negative correlation between bone mineral density and TSH receptor antibodies in male patients with untreated Graves' disease. *Osteoporos Int.* 2006;17(7):1103-10. Epub 2006 Apr 7.

134. Al Shoumer KA, Vasanthi BA, Al-Zaid MM. Negative correlation between bone mineral density and TSH receptor antibodies in male patients with untreated Graves' disease. *Osteoporos Int.* 2006;17(7):1103-10. Epub 2006 Apr 7.
135. İyidoğan YÖ, Gürdöl F, Öner P: Serum prolidaz I aktivitesinin kemik yapım-yıkım indeksi olarak değerlendirilmesi. *İst Tıp Fak Mecmuası.* 1999; 62: 2.
136. Erbağci AB, Araz M, Erbağci A, Tarakçıoğlu M, Namiduru ES Serum prolidase activity as a marker of osteoporosis in type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Mar;70(3):469-74. Epub 2008 Aug 22
137. Namiduru ES, Binnur Erbagci A, Celik A, Yilmaz M, Tarakçıoglu M. Serum prolidase activity in postmenopausal osteoporosis *Minerva Med.* 2007 Dec;98(6):647-51.
138. Evrenkaya TR, Atasoyu EM, Kara M, Unver S, Gultepe M The role of prolidase activity in the diagnosis of uremic bone disease *Ren Fail.* 2006;28(4):271-4.
139. Heemstra KA, van der Deure WM, Peeters RP, Hamdy NA, Stokkel MP, Corssmit EP, Romijn JA, Visser TJ, Smit JW Thyroid hormone independent associations between serum TSH levels and indicators of bone turnover in cured patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2008 Jul;159(1):69-76. Epub 2008 Apr 7.
140. Karga H, Papaioannou G, Polymeris A, Papamichael K, Karpouza A, Samouilidou E, Papaioannou P. The effects of recombinant human TSH on bone turnover in patients after thyroidectomy. *J Bone Miner Metab.* 2009 Jun 23. (Epub ahead of print)
141. Zofkova I, Hill M. Biochemical markers of bone remodeling correlate negatively with circulating TSH in postmenopausal women. *Endocr Regul.* 2008 Sep;42(4):121-7.
142. Langdahl BL, Loft AG, Eriksen EF, Mosekilde L, Charles P. Bone mass, bone turnover, calcium homeostasis, and body composition in surgically and radioiodine-treated former hyperthyroid patients. *Thyroid.* 1996 Jun;6(3):169-75.