

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FİZYOLOJİ ANABİLİMDALI

**GRAVES HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE
TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Veysel AĞAN

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Hakim ÇELİK

ŞANLIURFA
2017

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GRAVES HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE
TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Veysel AĞAN

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Hakim ÇELİK

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 16151 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2017

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Veysel AĞAN'ın hazırladığı "GRAVES HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİNİN ARAŞTIRILMASI" konulu çalışma 05/12/2017 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Teziolarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Mehmet İRLADAM

Harran Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Hakim ÇELİK

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN

Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

25.12.2017

ONAY

Prof. Dr. Mustafa DENİZ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı esnasında desteğini her zaman gördüğüm ve çalıştığım süre içerisinde bilgi ve tecrübelerinden her an istifade ettiğim, eğitim sürecime çok katkısı olduğunu düşündüğüm ve çalışma azmi ile örnek aldığım saygı değer hocam Yrd. Doç. Dr. Hakim ÇELİK'e

Yüksek Lisans eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, üzerimde hakları ve emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet İRIADAM, merhum Prof. Dr. Ali Ziya KARAKILÇIK, Prof. Dr. Mustafa ZERİN, Prof. Dr. Özcan EREL, Doç. Dr. Mehmet Ali EREN, Yrd. Doç. Dr. Nilgün PAKSOY'a

Yüksek Lisans'ta birlikte çalıştığım Bekir ÖNCÜ, Mehmet ALTUN, Serkan KAPUCUK ve Mehmet KÜÇÜK olmak üzere tüm arkadaşlarıma,

Projeye katkılarından dolayı HÜBAK'a

Ferdi olmaktan onur duyduğum, hayatımın her döneminde desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, güven ve huzur bulduğum sevgili ailem merhum babam Bekir Sıtkı AĞAN, annem Münire AĞAN, ağabeylerim Sait AĞAN ve Celal AĞAN'a

Her zaman yanımda olan, Yüksek Lisans aşamasında bana yardım eden, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, hayat arkadaşım sevgili eşim Fatma Zehra CEVHERİ AĞAN'a ve hayatımıza renk katan oğlum Faruk'a en içten sevgilerimi, saygılarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Ecz. Veysel AĞAN

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Graves Hastalığı	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Prevelans ve Patolojisi	2
2.1.3. Klinik Belirtiler ve Bulgular	2
2.1.3.1. Tiroid Bezinin Durumu	3
2.1.3.2. Tirotoksikoz ile İlgili Belirtiler ve Bulgular	3
2.1.3.2.1. Genel Belirtiler	3
2.1.3.2.2. Cilt	3
2.1.3.2.3. Gastrointestinal Sistem	3
2.1.3.2.4. Solunum Sistemi	4
2.1.3.2.5. Dolaşım Sistemi	4
2.1.3.2.6. Üreme Sistemi	5
2.1.3.2.7. Sinir Sistemi	5
2.1.3.2.8. İskelet Sistemi	5
2.1.3.2.9. Kaslar	6
2.1.3.2.10. Metabolik ve Diğer Değişiklikler	6
2.1.3.3. Diğer Klinik bulgular	6
2.1.3.3.1. Graves Oftalmopatisi	6
2.1.3.3.2. Tiroid Akropatisi	7
2.1.3.3.3. Pretibial Miksödem	7
2.1.4. Etiyoloji	7
2.1.4.1. Radyasyon	7

2.1.4.2. İyot ve İlaçlar	7
2.1.4.3. Gebelik	8
2.1.4.4. Cinsiyet	9
2.1.4.5. Stres	9
2.1.4.6. Enfeksiyon	9
2.1.4.7. Genetik Faktörler	10
2.1.5. Laboratuvar İnceleme	10
2.1.6. Terapi	11
2.1.6.1. Anti-tiroid İlaç Tedavisi	11
2.1.6.2. Radyoaktif İyot Tedavisi	11
2.1.6.3. Cerrahi Tedavi	11
2.2. Oksitadif Stres	11
2.3. Serbest Radikaller	12
2.3.1. Serbest Radikallerin Yararları	14
2.3.2. Serbest Radikallerin Zararları	14
2.3.2.1. Karbonhidratlara Etkileri	14
2.3.2.2. DNA'ya Etkileri	14
2.3.2.3. Proteinlere Etkileri	15
2.3.2.4. Lipitlere Etkileri	15
2.4. Reaktif Oksijen Türleri	15
2.4.1. Süper Oksit Radikali	15
2.4.2. Hidrojen Peroksit	16
2.4.3. Hidroksil Radikali	16
2.4.4. Singlet Oksijen	16
2.4.5. Nitrik Oksit	16
2.5. Vücutun Antioksidan Savunma Mekanizmaları	16
2.5.1. Enzim Olan Antioksidanlar	17
2.5.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	17
2.5.1.2. Katalaz (KAT)	17
2.5.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)	17
2.5.1.4. Glutasyon S Transferaz (GST)	17
2.5.1.5. Glutasyon Redüktaz (GR)	17
2.5.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	18
2.5.2. Enzim Olmayan Antioksidanlar	18

2.5.2.1. Glutasyon (GSH)	18
2.5.2.2. A Vitamini (Karotenoidler)	18
2.5.2.3. C Vitamini (Askorbik Asit)	18
2.5.2.4. E Vitamini (α -Tokoferol)	18
2.5.2.5. Polifenoller/Flavonoidler	18
2.5.2.6. Koenzim Q (Ubikinon)	19
2.5.2.7. Lipoik asit	19
2.5.2.8. Selenyum	19
2.5.2.9. Melatonin	19
2.6. Tiyol/Disülfit Dengesi	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	37
7. KAYNAKLAR	38
8. EKLER	49
Ek-1. Etik Kurul Onay Formu	49
Ek-2. İntihal Raporu	50

TABLO LİSTESİ

SAYFA NO

Tablo 1. Reaktif oksijen türleri (ROS)	12
Tablo 2. Reaktif nitrojen türleri (RNS)	13
Tablo 3. Kontrol ve hasta gruplarında demografik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	23
Tablo 4. Kontrol ve hasta gruplarında tiyol/disülfid ve diğer oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	24
Tablo 5. Tiroid hormonlarının tiyol disülfid ve diğer oksidatif stres parametreleri ile ilişkisi	26

ŞEKİL LİSTESİ

SAYFA NO

- | | |
|--|----|
| Şekil 1. Graves hastaları ile kontrol gruplarında disülfit/natif tiyol oranları arasındaki fark | 27 |
| Şekil 2. Graves hastaları ile kontrol gruplarında OSİ oranları arasındaki fark | 28 |
| Şekil 3. Graves hastaları ile kontrol gruplarında PC seviyeleri arasındaki fark | 29 |
| Şekil 4. Graves hastalarında disülfit/natif tiyol oranları ile ST3 seviyeleri arasındaki ilişki | 30 |
| Şekil 5. Graves hastalarında PC ile ST3 seviyeleri arasındaki ilişki | 31 |
| Şekil 6. Graves hastalarında OSİ oranları ile ST3 seviyeleri arasındaki ilişki | 32 |

KISALTMALAR

GH	: Graves hastalığı
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
TAS	: Total antioksidan seviye
TOS	: Total oksidan seviye
TSHR	: Tiroid uyarıcı hormon reseptörü
IgG	: İmmünglobulin G
LATS	: Uzun etkili tiroid stimulan antikoru
ATPaz	: Adenozin trifosfataz
RAİ	: Radyoaktif iyot
ST3	: Serbest triiyidotironin
ST4	: Serbest tiroksin
CTLA	: Cytotoxic T Lymphocyte Associated
HLA	: Doku uyumu antigeni
TSHRab	: Thyrotropin Receptor Antibody
Anti-Tg	: Antitiroglobulin antikoru
Anti-TPO	: Tiroid peroksidaz antikoru
RAİU	: Radyoaktif iyot uptake
ATİ	: Antitiroid ilaç
PTU	: Propil tiourasil
MMI	: Metimazole
ROS	: Reaktif oksijen türleri
RNS	: Reaktif nitrojen türleri
ATP	: Adenozin trifosfat
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
NAD+	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NO	: Nitrik oksit
SOD	: Süperoksit dismutaz
KAT	: Katalaz
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GST	: Glutasyon-S-transferaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

GSH	: Glutasyon
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
VKI	: Vücut kitle indeksi
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
8-OHdG	: 8-hidroksi-2-deoksiguanozin
PC	: Protein karbonil
H₂O₂	: Hidroksiperoksit
AU	: Arbitrary Units
DTNB	: 5,5-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit)

ÖZET

Graves Hastalarında Oksidatif Stres ve Tiyol/Disülfid Dengesinin Araştırılması

Veysel AĞAN

Veteriner Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi

Amaç: Hipertiroidizmin en yaygın nedeni, otoimmün bir hastalık olan Graves hastalığıdır. Otoimmün süreç bir enflamatuvar reaksiyonu indükler ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna neden olur. Oksidan ve antioksidan maddeler arasındaki denge oksidanlara doğru kayarsa oksidatif stres oluşur. Bu çalışmanın amacı Graves hastalarında yeni oksidatif stres parametresi olan tiyol/disülfid dengesini araştırmak ve diğer oksidatif stres parametreleri ile karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada 33 Graves hastası (18 kadın ve 15 erkek, ortalama yaş; 32±10 yıl) ve 35 sağlıklı kişi (23 kadın ve 12 erkek, ortalama yaş; 33±11 yıl) dahil edildi. Serum tiyol/disülfid dengesi parametreleri, Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen yeni ve otomatik bir spektrofotometrik yöntemle çalışıldı.

Bulgular: Graves hastalığı ve sağlıklı kontrol gruplarında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Graves hastalığında kontrol grubuna göre natif ve total tiyol düzeyleri ve natif tiyol/total tiyol oranlarının daha düşük görülmüştür (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,006$). Aksine, disülfid/natif tiyol ve disülfid/total tiyol oranları ile TOS, OSİ ve PC düzeyleri Graves hastalığında kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla; $p=0,004$, $p=0,006$, $p<0,001$, $p=0,001$, $p=0,001$). Graves hastalığında serum ST3 ile ST4 ve bozulmuş tiyol/disülfid dengesi, TOS, OSI ve PC arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada, Graves hastalığında tiyol oksidasyonuna bağlı olarak tiyol/disülfid dengesinin disülfid oluşumuna doğru kaydığı görüldü. Ayrıca TOS, PC düzeyleri ve OSİ oranları Graves hastalığında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Buna ilaveten, bozulmuş tiyol/disülfid dengesi ile ST3 ve ST4 arasında anlamlı pozitif bir ilişki gözlemlendi. Bu bulgular Graves hastalarında artan ST3 ve ST4 seviyelerinin oksidatif stres ve oksidatif stres sonucu oluşan hastalıklara yol açabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Graves hastalığı, Tiyol/Disülfid dengesi, Oksidatif Stres.

ABSTRACT

Investigation of Oxidative Stress and Thiol / Disulphide Homeostasis in Graves' Disease

Veysel AĞAN

Department of Veterinary Physiology, Master Thesis

Aim: The most common cause of hyperthyroidism is Graves' disease, an autoimmune disease. The autoimmune process induces an inflammatory reaction and leads to the formation of reactive oxygen species (ROS). When the balance between oxidant and antioxidant substances shift towards oxidants, oxidative stress is occur. The aim of this study is to investigate thiol / disulfide homeostasis, a new oxidative stress parameter and its comparison with other oxidative stress parameters in Graves' patients.

Method: In this study, we recruited 33 Graves' patients (18 women and 15 men, mean age; 32±10 years) and 35 healthy subjects (23 women and 12 men, mean age; 33±11 years). Serum thiol/disulfide homeostasis parameters were investigated with a new and automated spectrophotometric method developed by Erel and Neşelioğlu. Serum TAS, TOS, PC and 8OHdG levels were investigated by commercial kits of this method.

Findings: No considerably differences in age, gender and BMI were observed between Graves' disease and healthy control groups ($p>0,05$). We found that native and total thiol levels and native thiol/total ratio were lower in Graves' disease group when compared with those of the control group ($p<0,001$, $p<0,001$, and $p=0,006$, respectively). On the contrary, we also detected that disulphide/native thiol and disulphide/total thiol ratios and TOS, OSI and PC levels were higher in the Graves' disease group than in the control group ($p=0,004$, $p=0,006$, $p<0,001$, $p=0,001$ and $p=0,001$ respectively). In the Graves' disease group there were significantly positive correlations between serum free triiodothyronine (T3) and free thyroxine (T4) and increased impaired thiol/disulphide homeostasis, TOS, OSI and PC ($p<0,05$).

Result: In the current study, we found that thiol/disulphide homeostasis was changed towards disulphide formation due to thiol oxidation in Graves' disease group. Also TOS, OSI and PC levels were significantly higher in the Graves'disease group than control group. In addition, a positive correlation of FT3 and FT4 was observed with impaired thiol / disulfide homeostasis. These findings suggest that Graves' disease may lead to oxidative stress and oxidative stress related diseases.

Key Words: Graves' disease, Thiol/Disulfide homeostasis, Oxidative stress.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroit hormonlarının bedenimizdeki nerdeyse bütün hücre ve dokuların işlevliğini düzenleyici özelliği vardır. Fazla oranda salgılanmaları vücut işlevlerinin hızlanmasına, az oranda salgılanmaları vücut işlevlerinin yavaşlamasına sebep olmaktadır. Hipertiroidizm durumunda enerji ve ısı oluşumu normal metabolizmaya göre daha çok olduğundan bazal metabolizma hızı artmaktadır (1).

Graves hastalığı (GH) hipertiroidinin en sık nedenidir. GH, tiroit folikül hücrelerindeki tiroit uyarıcı hormon (TSH) reseptörlerine yönelik, tiroit bezini stimüle eden antikorların bulunduğu otoimmün hastalıktır (2). GH etiopatogenezinde çeşitli immünolojik faktörler ile genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı gösterilmiştir. GH'na diffüz toksik guatr hastalığı da denir, toplumda en fazla görülen tirotoksikoz çeşididir ve kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür. Her yaşta ortaya çıksa da, genç yaşta daha fazla meydana gelir (3). Otoimmün tiroit hastalıkları kalıtsal ve çevresel tetikleyicilerle etkilenen çok faktörlü hastalıklardır ve GH gelişmesinde kalıtsal faktörlerin payı %79 oranında bulunmuştur (4,5). Serbest radikallerin Graves hastalığının ilerleyen dönemlerinde patogenezinde görülen şikayetlerin nedeni olduğu kanısına varılmıştır (6).

Serbest oksijen radikallerinin (ROS) hasar verici işlevlerine karşılık vücutta kuvvetlendirilmiş doğal korunma sistemleri bulunur ve bunlar serbest radikallerin sebebiyet verdiği hücre hasarlarını engellemektedir. Organizmanın muhafazasına yönelik olarak, normal şartlarda yeteri kadar koruyucu biyolojik ve kimyasal bileşiklerin meydana gelmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır (7,8).

Bu çalışmadaki amacımız Graves hastalarında bugüne kadar çalışılmamış yeni bir oksidatif stres parametresi olan tiyol/disülfid dengesini ve total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS), 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) ve protein karbonil (PC) parametrelerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Graves Hastalığı

2.1.1. Tanım

Graves Hastalığı (GH), 1835 yılında Robert Graves tarafından guvatr, taşikardi ve ekzoftalmi arasındaki ilişki olarak tanımlanmıştır. Klinik düzeydeki en sık hipertiroidi nedenidir. Graves Hastalığı yeterli iyot alımı olan ülkelerde tirotoksikozun en sık nedenidir. Graves hastalığı, tiroit antijenlerine karşı gelişen otoantikörlerin hipertiroidiye yol açtığı ve diffüz guatr ve tirotoksikozla karakterize, infiltratif orbitopati ve infiltratif dermatopati de görülebilen otoimmün bir hastalıktır (9).

2.1.2. Prevelans ve Patolojisi

Graves Hastalığı'nın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Tiroit hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların %23,5'i tirotoksikoz, %14,5'i ise Graves teşhisli olup tirotoksikozlu hastaların %61,4'ünde Graves saptanmaktadır (10). En sık 20-40 yaş arasında kadınlarda görülmektedir. Hastalığın yetişkinlerdeki yıllık insidansı incelenen toplumun iyot eksikliği derecesiyle ilintilidir. İyot fazlalığı olan yerlerde, iyot yetersiz yerlere göre insidans daha yüksektir (11). Graves hastalığına yatkın olan kişilerin immün sistemi, TSHR'ün bazı peptid bölümlerini yabancı algılayıp ona karşı antikor üretir. Bu antikor TSHR'ne bağlandığında uyarıcı etkiye sahip ise Graves hastalığına yol açmaktadır. TSH reseptör antikorları IgG yapısındadır ve tiroit stimule edici immunglobulindir (12,13). Tiroit hücre membranında bulunan TSH reseptörüne karşı oluşan antikorların varlığı Graves Hastalığı için özeldir. Bu otoantikörler, TSH reseptörüne bağlanmak için yarışır ve TSH agonisti gibi davranarak adenilat siklazı inhibe ederler. Bu, aşırı hormon yapımı ile sonuçlanır. Günümüzde tek antikor olmadığı, uzun etkili tiroid stimulan antikorları (LATS) adıyla bilinen bir çeşit antikorun neden olduğu saptanmıştır. Graves Hastalığı'nda baskılayıcı T hücrelerinde hasar söz konusudur (14).

2.1.3. Klinik Belirtiler ve Bulgular

Hastalığın ilk zamanlarında belirtiler az olabilir, çünkü hastalığın kendini göstermesi aylar alabilir. Genellikle ilk belirtiler çalışma ve davranış değişiklikleri şeklinde olabilir. Uykusuzluk, çabuk yorulma görülebilir. Ek olarak çarpıntı ve terlemede artış, proksimal kaslarda zayıflık şikayetleri olabilir. 5 yaşından önce Graves hastalığı görülen çocuklarda

mental gerilik, kronik diare ve geç konuşma görölebilir. Graves hastalığında belirtiler diğer hipertiroidi sebeplerine göre daha fazladır (15).

GH' de sıcak intoleransı, terlemede artış, yeterli kalori alınmasına rağmen kilo kaybı, tremor, çarpıntı, sinirlilik, emosyonel labilite, diare, amenore, fertilitede azalma görölebilir ve tiroit bezinde yaygın ve simetrik büyüme mevcuttur (16).

Klinik belirti ve bulgular; tiroit bezinin büyümesi ile ilgili bulgular, tirotoksikoz tablosu ve bunlar dışında kalan diğer belirti ve bulgular olmak üzere üç grupta toplanabilir (17).

2.1.3.1. Tiroit Bezinin Durumu

Genellikle tiroit bezi hafif ve orta derecede diffüz olarak büyümüş durumdadır. Nodül görölebilir ancak bunlar daha çok iyot eksikliği olan bölgelerde daha önceden nodülü bulunan hastalardır. Nadir olarak tiroitte dikkati çeken bir büyüme olmayabilir. Uzun sürmüş Graves hastalığında nodülasyon eğilimi olabilir bu da toksik multinodüler guatr ile ayırımında tereddüte neden olabilir. Graves hastalığında ileri derecede artmış gland dolaşımına bağlı tiroit üzerinde üfürüm duyulabilir (16).

2.1.3.2. Tirotoksikoz ile İlgili Belirtiler ve Bulgular

Tirotoksikoz; tiroit hormonlarının kanda yüksek oranda bulunmasıdır. Graves hastalarına özgü olmamakla beraber bu bulgular ve belirtiler diğer hipertiroidizmlerde de görölür (16).

2.1.3.2.1. Genel Belirtiler

Uykusuzluk, konsantrasyon bozukluğu, terleme, iştah artmasına rağmen kilo kaybı, hiperaktivite, sinirlilik, irritabilite, kolay yorulma, tremor, sıcağa tahammülsüzlük görölür (18).

2.1.3.2.2. Cilt

Cilt ince, nemli, yumuşak ve sıcaktır. Kolay kızarır. Palmar eritem, onikoliz ve daha az sıklıkla kaşıntı, ürtiker ve hiperpigmentasyon olabilir. Salar incelmıştir, kolay dökölür, hatta yer yer açılmalar görölebilir. Tırnaklar yumuşak, kırılıgandır ve uzun süren vakalarda onikolizis olabilir (19).

2.1.3.2.3. Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal transit zamanı kısalmıştir, bu da sıklıkla diare ve nadiren hafif yağlı olan artmış defekasyon sıklığına sebep olur. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve karaciğer enzimlerinde hafif yükselmeler görebilir. Katabolizma artışına bağlı kilo kaybı çok sık

rastlanan belirtilerden biridir. Gastrointestinal motilite artışına bağlı defekasyon artışı olabilir (20). Atrofik gastrit otoimmün orijinli olması nedeniyle Graves hastalığına eşlik edebilir. Tirotoksik hastalarda karaciğer enzimlerinde hafif yükseklik oluşmuştur (21).

2.1.3.2.4. Solunum Sistemi

Hipermetabolik durumun getirdiği oksijen ihtiyacı nedeniyle efor dispnesi fazla olur (22).

2.1.3.2.5. Dolaşım Sistemi

En fazla kardiyovasküler belirti sinüs taşikardisi olup çoğu kez palpitasyonla beraberdir. Hastada çarpıntı şikâyeti olabilir. Yüksek kalp yetmezliği; artmış nabız basıncı, kalpte sistolik ejeksiyon üfürümleri ve üçüncü sesin duyulması olur. Bu durum yaşlı hastalar ve önceden kalp hastalığı olanlarda anginayı veya kalp yetmezliğini etkileyebilir. Özellikle orta yaşlı ve yaşlılarda atrial fibrilasyon fazladır. Konjestif kalp yetersizliği atrial fibrilasyonlu hastalarda fazla olmasına karşın sinüzal ritimde olanlarda da saptanabilir (23).

Tirotoksikozun kardiyovasküler belirti ve bulgularının nedeni katekolamin metabolizması bozukluğu ya da artmış katekolamin hassasiyetini düşündüren yüksek adrenerjik durumu yansıtır ve β blokaja cevap verir (24,25). Kısa süreli tirotoksikoz, kardiyak kontraktilite artışı ve diastolik fonksiyonun daha iyi duruma gelmesi ile ilişkilidir ve ihtimalle sarkoplazmik retikulum kalsiyum ATPaz pompasındaki aktivite artışından kaynaklanır (26). Kronik tirotoksikoz hem insanlarda hem de hayvanlarda farklı derecelerde sol ventrikül hipertrofisine neden olur. Yaşlı hastalarda kalp yetmezliğinin semptom ve bulguları olabilir. Hastalığın seyri sırasında sol ventrikül sertleşmesine bağlı olarak diastolik fonksiyonlar bozularak özellikle taşikardi geliştiğinde sol ventriküler doluş bozular. Doluş yetersizliği görülür. Ayrıca tirotoksik hastalarda, renal perfüzyon azalmasına sekonder artan renin anjiyotensine bağlı sodyum reabsorbsiyonunda artıştan ötürü, intravasküler volüm artışı olabilir. Bazen de yüksek debi altta yatan koroner arter hastalığını tetikleyerek iskemiye bağlı kalp yetmezliği meydana gelebilir (25).

Dinlenme ve uyku esnasında, egzersizde görülen sinüs taşikardisi tirotoksikozda en fazla görülen ritim bozukluğudur. Diğer fazla görülen ritim bozuklukları atriyal erken vurular ve atriyal fibrilasyondur. Ekseriyetle paroksizmal atriyal taşikardi, atriyal çarpıntı olmakla beraber ventriküler aritmiler nadir görülür. Tiroit hormonlarının katyon transferinde hücrel değişiklikler yoluyla ileti sistemi üzerinde direk etkisi olabilir. Bu da atriyal uyarılma eşliğinde azalışı tetikleyerek, sinoatriyal nod ateşlemesinde artışa sebep olur ve ileti sisteminin refrakter

periyodunu kısaltarak supraventriküler aritmilerde ventriküler cevabın hızlı olmasına neden olur (27).

2.1.3.2.6. Üreme Sistemi

Kadınlarda oligomenore ve amenore olabilir. Erkeklerde libido azlığı ile birlikte impotans oldukça çoktur. Jinekomasti gelişebilir, fakat fertilitenin devam etmesi de çok görülür (22). Kadında; ciddi tirotoksikozda menstürel siklus genellikle düzensizdir. Oligomenore veya amenore şeklinde görülür (28). Ovulasyonun bozulması nedniyle fertilitite azalır ancak gebelik durumu olabilir. Gebe tirotoksikozlarda preeklampsi ve düşük doğum ağırlıklı infant insidansında artış olur. Erkeklerde; nadiren jinekomasti, erektil disfonksiyon ve sperm sayısında azalma görülebilir. Libido azalabilir. Tüm bu değişiklikler tedaviyle normale dönebilir. Polidipsi ve poliüri görülebilir (22).

2.1.3.2.7. Sinir Sistemi

Kas güçsüzlüğü ve yorgunluk çok görülen belirtilerdir. Kas güçsüzlüğü proksimal kaslarda belirgindir ve tendon refleksleri canlıdır. Periferde düşük amplitüdü, hızlı bir tremor oldukça tipiktir. Koreatoid tremorlar ve parkinsonizm tremorları daha az görülür. Hiperaktivite eğilimi, anksiyete, duygusallık ve depresyon belirtileridir (27).

Uykusuzluk, yorgunluk, iritabilite görülebilir. Konsantrasyon yeteneği düşüktür. Graves hastalığında olan bu semptomlar bazı hastaların hatalı manik hastalık tanısı konmasına sebep olabilir. Özellikle yaşlı hastalarda şiddetli apati, letarji ve psödodemansın görüldüğü apatetik tirotoksikoz ve distal tremor görülebilir (29). Derin tendon reflekslerinde artış, klonus görülür. Tirotoksik hastalarda göz kapağının elevatör kaslarının otoimmün hiperstimulasyonu sonucu özellikli canlı bakış vardır. Özellikle Graves oftalmopati varlığında görülür (30).

2.1.3.2.8. İskelet Sistemi

Tiroit hormonlarının kemik rezorbsiyonuna olan direkt etkisi uzun süren tirotoksikozda osteopeniye neden olur. Hiperkalsemi hastaların %20'sinde gelişir, fakat hiperkalsiüri nadir görülür. Tiroit hormonunun fazla salınması kemiğin yeniden yapılanmasını artırır ama net etki kemik kaybı şeklindedir. Ayrıca hipertiroidi olan hastalarda kemik kütlesi azalmıştır (30). Kemik dansitesi ötiroid olduktan sonra düzelebilir fakat tam olarak normale dönmeyebilir (31). Hiperkalsemi ve artmış alkalen fosfataz miktarı, tirotoksik hastalarda tiroit hormonlarının kemik metabolizmasında önemli bir etkidir. Kemik dönüşüm belirteçleri tiroit hormon seviyeleri artar (32,33).

2.1.3.2.9. Kaslar

Kas zayıflığı, çabuk yorulma, şiddetli vakalarda değişik kademelerde atrofi tirotoksik hastalarda görülebilir. Graves hastalarının %1'den azında tipik myasthenia gravis olabilir (35). Bu hastalarda oküler myasthenia daha fazladır. Bilakis myasthenia gravis olan hastaların %3'ünde Graves hastalığı ile beraber görülür (36). Bazı hastalarda tirotoksikoz, periyodik hipokalemik paralizi krizini körükleyebilir (34).

2.1.3.2.10. Metabolik ve Diğer Değişiklikler

Hafif lökopeni ile birlikte lenfositoz tirotoksik Graves hastalarında olabilir. Normositik anemi azdır fakat olabilir (37). Graves hastalarında pernisiyöz anemi ve otoimmün trombositopenik purpura ile beraber olabilir (38,39). Normal veya artmış kalori alımına rağmen kilo kaybı tirotoksikozun önemli bir bulgusudur. Bu olay ısı üretimi ile beraber metabolik hız artışının açık sonucu olarak düşünülür. Tirotoksikozda enerji tüketimi artışı sebebiyle, hücresel düzeyde glukoz transportunun artması, karbonhidrat kullanımını artırır (40). Tirotoksikoz insülin direncine de sebep olur (41). Diyabeti de artırabilir. Serum kolesterol, trigliserid ve düşük yoğunluklu lipoprotein seviyeleri düşer. Protein metabolizmasında ise hem protein yapımı hem de yıkımı artar. Genelde protein yıkımı ön plandadır (39).

2.1.3.3. Diğer Klinik Bulgular

2.1.3.3.1. Graves Oftalmopatisi

Canlı bakış, göz kapağı retraksiyonu sempatik aktivite fazlalığına bağlıdır (14,22). Graves hastalığına ait karakteristik göz bulguları infiltratif oftalmopatidir. Ana bulguları, kapak retraksiyonu ile birlikte periorbital ödem, egzoftalmi, konjktiva irritasyonu ve ödemi ve oftalmoplejidir (20,23). Oftalmopatinin en erken belirtileri göz kuruluğu, gözlerde kum atılmış hissi, gözlerde rahatsızlıktır. Genellik iki taraflı nadir olarak tek taraflıdır. Sebebi retroorbital dokuda mukopolisakkarid, yağ, su, lenfosit ve plasmositlerin birikmesidir. Ciddi vakalarda, özellikle uyku sırasında göz kapaklarının kapanmasında sıkıntı varsa proptozis korneanın açık kalmasına ve hasar görmesine sebep olabilir. Oftalmopleji göz kaslarının tutulması sonucu meydana gelir. Tutulan kasa göre belirli bir yöne bakış mümkün olmaz, konverjans bozulur. En önemli manifestasyon orbitanın apeksinde optik sinirin baskıya uğramasıdır. Bu durum papil ödemine, periferik alan defektine ve şayet tedavi edilmezse kalıcı görme kaybına neden olabilir (18,34). Graves hastalığı olan çoğu hastada oftalmopatinin klinik bulguları nadir görülür. Ayrıca Graves oftalmopatisi hastaların

%75'inde tirotoksikoz tanısı öncesindeki veya sonrasındaki yıl içinde oluşur (18). Sigara kullanımı, oftalmopatinin en güçlü ve düzeltilebilir risk faktörüdür, sigara içenlerde içmeyenlere göre risk 7,7 kat daha fazladır ve risk günlük içilen sigara sayısı ile doğru orantılıdır (11). Sigara içenlerde oftalmopati, daha şiddetli seyretmekte ve immün baskılayıcı tedavilere cevap azalmaktadır (23).

2.1.3.3.2. Tiroid Akropatisi

Graves hastalığında %1 den daha az hastada görülen çomaklaşmaya verilen addır. Tiroit dermopatisi ile güçlü ilişkilidir. Graves hastada çomaklaşma ile birlikte oftalmopati ve dermopati yoksa diğer sebepler araştırılmalıdır (23). Tiroit akropati, Graves hastalığında çok ender görülen bir klinik durumdur. Genellikle şiddetli Graves oftalmopatisi ve pretibial miksödemi olan, uzun süreli hastalık durumlarında görülmektedir. El ve ayak parmaklarının uçlarında görülen yumuşak doku ödemi ve çomak parmak ile karakterizedir (42).

2.1.3.3.3. Pretibial Miksödem

Graves hastalarının %5'inden azında ortaya çıkar ve çoğunlukla orta derecede veya şiddetli oftalmopati varlığında oluşur. Özellikle bacaklarda pretibial bölgede, tibianın anterior ve lateralinde olmakla birlikte ayak dorsal kesiminde hiper pigmentasyon ve gode bırakmayan ödem şeklinde özellikle incinme sonrası olabilir. Bazen de tek düğümçük ve plak veya omuzlarda ve kollarda birleşme eğiliminde olan lezyonlar şeklinde olabilir ve tipik lezyon inflame olmayan, pempe veya mor renkli ve portakal kabuğu görünümlü bir plaktır. Ender olarak tibianın üst kısmına ve ayaklar doğru ilerleyerek elefantiyazisi taklit edebilir. Bu kliniği oluşturan dermopatinin patogenezi bilinmemektedir (23).

2.1.4. Etiyoloji

2.1.4.1. Radyasyon

Radyasyona maruz kalan insanlarda Graves hastalığı riski artar (43). Radyoaktif iyot (RAI) tedavisi klinik olarak Graves oftalmopatiyi devam ettirir veya daha fazla kötüleştirir (44).

2.1.4.2. İyot ve İlaçlar

İyot, iyot eksik bölgelerde tirotoksikozu tetikler ve iyot içerikli ilaçlar Graves hastalığını tetikler veya onun tekrarını artırır (45). Amiodaron tedavide sıklıkla kullanılan iyot bakımından zengin bir antiaritmiktir (46,47). Birkereden oluşabileceği gibi daha çok

amiodaron tedavisinin ilk döneminde veya aylar sonra görülebilmektedir (48). Amiodaron dokularda çok uzun süre depolanır (49).

2.1.4.3. Gebelik

Gebelerde şiddetli Graves hastalığı yaygın değildir; çünkü ciddi hipertiroidizmde doğurganlık azalmıştır. Hafif hastalığı olan kadınlar gebe kalırlar. Hipertiroidizmde düşük ve gebelik tehditi gelişme riski yüksektir (50). Gebelik immün supresyon dönemidir. Üstelik T hücre ve B hücre fonksiyonları, bölgesel plasental faktörlerin ve regülatuar T hücrelerinin etkisiyle, gebelik ilerledikçe azalır (51). Bu immünsupresyonun ortadan kalkması ile postpartum tiroit hastalığı gelişme olasılığı artar. Graves hastası olan genç kadınların yaklaşık %30 'unda hastalık başlangıcından önceki 1 yıl içerisinde gebelik öyküsü vardır (52).

Gebelerde %0,1-0,4 oranında Graves hastalığı gözlenmektedir (53). Graves hastalığı gebelik öncesinde bulunabilir veya gebelikte başlayabilir. Önceden tiroidektomi, radyoaktif iyot tedavisi uygulanmış veya antitiroid ilaçlarla kontrol altına alınmış hastalarda gebelikte tekrar antikor düzeyleri yükselmektedir (54). Tiroidektomi yapılan veya antitiroid ilaç kullanmış vakaların yaklaşık %20-30'unda ortalama 18 ay içinde, radyoaktif iyot uygulanan hastaların ise %40'ında beş yıl içinde antikor seviyelerinin arttığı gözlenmiştir (55). Olguların tiroksin kullanmakta olması gerçek teşhisi saklayabilmektedir. Annede gebelikte ilişkili hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği, tiroid krizi, yangılar, venöz tromboz, pulmoner tromboembolizm, plasental ayrılma gözlenir ve belirti, bulguların bir kısmı gebelik sorunları sanılabilir. Fetusta ise ölü doğum, düşük, erken doğum, intruterin büyüme geriliği, antiroid ilaçlara bağlı malformasyonlar, nötropeni, guatr, fetal hipertiroidizm olabilir (56). Gebelikte Graves tanısı ST3, ST4, TSH ve TSHR antikorlarının ölçümü ile konulmaktadır. Amerikan Tiroit Birliği TSH düzeyleri için birinci trimesterde 0,1-2,5, ikinci trimesterde 0,2- 3,0, son trimesterde ise 0,3-3,0 mU/L sınırlarının dikkate alınmasını ve 0,1 mU/L altında saptanan TSH düzeyinde hipertiroidinin araştırılmasını önerir (57). Annede bakılan TSHR antikorları uyarıcı, bloke edici veya etkisiz olabilir. Nadiren hastada bulunan uyarıcı antikorlar bloke edici cinse dönebilir ya da tam tersi olabilir (58). Fetal TSH reseptörlerinin 20. haftadan itibaren cevap vermesi sebebiyle TSHR antikorlarının ölçülmesine 20-24 gebelik haftasında başlanır, uyarıcı antikorların normalin 3-5 katı yükselmesi fetal hipertiroidi riskini gösterir (57).

2.1.4.4. Cinsiyet

Graves hastalığı, kadında erkeğe oranla daha yaygındır. Puberte sonrası meydana çıkma eğilimi daha fazladır. Puberte öncesi cinsiyet farkı yoktur. Bu durum da seks steroidlerinin bu farklılığı oluşturduğunu desteklemektedir. Androjen hormonlar otoimmün tiroiditi suprese edebilir (59). Östrojenin özellikle B hücre immün yanıtı üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Graves hastalığı menopozda da meydana çıkabilir. Hastalık erkeklerde ileri yaşta çıktığında daha şiddetli ve oftalmopati görülme oranı daha fazla olmaktadır (60).

2.1.4.5. Stres

Graves hastalığı ayrılık, araç kazası gibi büyük korkular içeren ciddi emosyonel stres sonrası belirgin hale gelebilir (61). Herhangi bir hastalığa sebep olanı arama ve bunu psikolojik nedenlere bağlama tüm kültürlerde gözlemlenir ve son zamanlarda, merkezi sinirler ile bağışıklık sistemi arasındaki ilişkinin bilimsel kanıtları meydana çıkmıştır. Graves hastalığının sebebi bilinmemektedir ancak patogenezi otoimmünitedir. Bu nedenle genetik olarak tiroit otoimmünitesine eğilimli kişilerde, stresin yol açtığı bağışıklık sistemindeki değişimler hastalığa sebep olabilir (62).

2.1.4.6. Enfeksiyon

Bazı özellikli iltihap türlerinin Graves hastalığını tetiklediği bilinmektedir (63,64). Mevsimsel olarak hastalığın görülme sıklığındaki değişim, yaza girişte hastalığın daha fazla görülmesi, çevresel faktörlerin özellikle enfeksiyonların etkisini düşündürmektedir. *Yersinia enterocolitica* ve bazı virüslerin hastalığı tetikleyebileceği ile ilgili yayınlar ve bilgiler mevcuttur. Enfeksiyon ajanından kaynaklanan antijene karşı oluşan antikor, tiroit hücresinde TSH reseptörü ile reaksiyona girebilmektedir. Bu enfeksiyonlarla başlayan immün reaksiyonlarda, tiroit hücreleri ve tiroit parankimindeki dendritik hücreler devreye girerek, tiroitteki immün reaksiyona intibak etmektedirler. Bu immün etkileşimler esnasında meydana çıkan sitokinler ve integrin, dolaşımdan lenfomonositer hücreleri tiroide çekmekte ve tiroitte otoimmün reaksiyonlar çoğalmaktadır (65). Tüm bu hipotezlere rağmen Graves hastalığı patogenezinde bakteri ve virüslerle ilgili etkiyi kanıtlamakta olguların çoğunu kapsayan bir açıklama getirilememiş, çok sayıda çalışmanın desteklediği bir viral ve bakteriyel ajan gösterilememiştir fakat tetikleyici faktör olarak varlığı düşünülmektedir (66,67).

2.1.4.7. Genetik Faktörler

Graves hastalığının otoimmün bir hastalık olduğu anlaşılma ile beraber bu hastalığın nedeni, yani etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Graves hastalığı genetik olarak çok yakından ilişkilidir. Genetik faktörlerin rolü, diğer aile üyelerindeki otoimmün kökenli hastalıkların oranındaki artış ile saptanmıştır. Özellikle endokrin dokulara, parietal hücelere ve intrinsik faktöre karşı gelişen otoantikorlar bazı ailelerde kalıtsal etkiyi desteklemektedir (60). Tiroit otoantikorlarının ortaya çıkışının, T hücrelerinin sinyalini modüle eden CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Associated 4) genine bağlı otozomal dominant geçiş yaptığı bilinir (68). Çift yumurta ikizlerine göre, tek yumurta ikizlerinde Graves hastalığı görülme oranı daha fazladır (69). Graves hastalığı ile HLA-DR3 (Human Leucocyte Antigen) ilişkisi, farklı bazı etnik popülasyonlarda gösterilmiştir (70).

Genetik yatkınlık 1. derece akrabalarda hastalığın sıklığıyla ortaya çıkmaktadır. 5 Kardeşlerden birisi Graves hastalığına sahip ise diğerinin Graves olma olasılığı, genel popülasyona göre 7-10 kat daha fazladır. Monozigot ikizlerde %30-50, dizigotik ikizlerde ise %5 Graves hastalığı görülmektedir. Tek yumurta ikizlerindeki oran genetik yatkınlık ve çevre faktörlerinin birlikteliğinin hastalığın ortaya çıkmasındaki önemini göstermektedir (4,5). Genetik geçiş karmaşıktır. Kromozom 6p21 bölgesi HLA'ların sentezini kontrol etmektedir. Burası üç gen bölgesi içermektedir; class I, class II, class III ve özellikle Class II gen bölgesi otoimmün hastalıkların patogeneğinde etkilidir. Graves hastalığında class II genlerindeki polimorfizm birçok çalışmada gösterilmiş olup; en yüksek polimorfizm DR3'tedir. Sitotoksik T lenfositlerinde bulunan düzenleyici bir peptid CTLA-4'tür ve bu durum peptidin gen polimorfizmi Graves hastalığına yakalanma riskini 2 kat artırmaktadır. Fakat HLA ve CTLA-4'le ilgili polimorfizlerin, Graves olmayan popülasyonda da oldukça yüksek oranda görülmesinden dolayı diğer bazı genetik faktörler de etkin olabilir (4,5).

2.1.5. Laboratuvar İnceleme

Serum TSH düzeyleri azalmış, serum ST3 ve ST4 seviyeleri yüksektir. Serum ST3 ve ST4 düzeyleri, total T3 ve T4 den daha çoktur. Serum T3 seviyesi serum T4 seviyelerine oranla daha çok olabilir. Tiroit otoimmünitesini bulmak için kandaki Anti-Tg ve Anti-TPO analiz edilir. Tedavi edilmeyen Graves hastalarının çoğunda Anti-TPO, %60 oranında ise Anti-Tg pozitif olabilir. TSHRAb ölçümü Graves hastalarına özgü bir testtir (42).

Radyoaktif iyot uptake (RAIU) seviyesi hipertirodi hastaların değerlendirilmesinde önemli bir testtir. Graves hastalığında tiroid bezindeki RAIU genel olarak artmaktadır (49).

2.1.6. Terapi

Graves hastalığının klinik durumu stabil değildir, fakat terapi edilmemiş Gravesli hastalarda hipertiroidi umumiyetle dirençlidir. Bu nedenle gravesli hastaları tedavi edilmelidir. Graves hastalığı olan çocukların çoğunda kesin bir tedavi yapılmalıdır. Çocuk ve adölesan çağı hipertiroidisinin tedavisinde 3 yöntem vardır. Graves hastalığının tedavisinde ATİ (antitiroid ilaç), RAI-131 (radyoaktif iyot) ve cerrahi seçenekler kullanılabilir. Her üç tedavi seçeneğininde avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır (60).

2.1.6.1. Anti-tiroit İlaç Tedavisi

Graves hastaların uzun süreli anti tiroit ilaç (ATİ) tedavisinde uygulanan ilaçlar propil tiourasil (PTU), Metimazol (MMI) ve Karbimazoldür (71).

Karaciğer enzimlerinde artış, bulantı, abdominal rahatsızlık, granülositopeni, ödem, dermatit, konjiktivit, ürtiker, lupus hastalık tablosu, hipoprotrombinemi, lenfadenopati, toksik psikoz, sensörinöral işitme kaybı, ateş, hepatit, kaşıntı başlıca antitiroit ilaçların yan etkileridir (72).

2.1.6.2. Radyoaktif İyot Tedavisi

Graves hastalığının tedavisinde uzun yıllar kullanılan bir yöntem olan RAI-131 tedavisi dünyanın çeşitli ülkelerinde tercih edilir. Hipertiroidi belirtilerin çoğalmasına ve kalp hastalığının gelişimine neden olabilir (73).

2.1.6.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi müdahale çok çabuk etki gösteren terapi yöntemidir. Cerrahi operasyon öncesi en az 15 gün iyot ilaçları kullanımı sonrası tiroidektomi yapılır (74).

2.2. Oksitadif Stres

Vücuttaki fizyolojik olayların ürünü olan serbest radikaller antioksidanlar ile belli bir denge halindedir. Denge durumunun bozulması oksidatif strese sebep olur (75). Canlılar için önem arz eden yapıları, fiziksel ve kimyasal özellikleri, hücrel kaynakları, rol oynadıkları tepkimeler ve etkileri ile çeşitli klinik durumların patogeneğinde neden olan serbest radikaller, atomik yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulunduran moleküllerdir (76). Serbest radikallerin en önemli kimyasal olayları, moleküler oksijen ve onun reaktif türlerinin olduğu tepkimelerdir (77). Serbest radikal olan atom ve moleküller elektron dağılımlarının yanı sıra termodinamik yapıları ve lokal kinetik aktivasyonları ile yorumlanır (78,79). Antioksidan ise; okside olan substrata göre ortamda daha az yoğunlukta bulunan ve bu substratın oksidasyonunu önemli bir şekilde engelleyen madde olarak tanımlanabilir. Buna göre

antioksidanların fizyolojik rolü, serbest radikalleri içeren kimyasal tepkimelerin neticesinde hücrenel bileşenlerde olabilecek yan tesirleri önlemektir (80). Oksidatif stres birikimi ile önce hücre daha sonra doku ve organ sistemlerinde yapısal ve işlevsel bozukluklar ortaya çıkabilir. Oksidatif stres; alerjik astım, damar sertliği, serebral vasküler hastalıklar, KOAH, konjestif kalp yetmezliği, diyabet, yüksek tansiyon, kalp krizi, zatüre, hepatit, kanser gibi hastalıklar ile yakından ilişkilidir (81).

2.3. Serbest Radikaller

Serbest radikaller dış yörüngesinde bir veyahut daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan, yüksek enerjili istikrarlı olmayan atom veya moleküllerdir (82,83). Serbest radikallerin oluşturduğu reaktif oksijen türleri normal oksijen molekülüyle karşılaştırıldığında, kimyasal aktivitesi daha yüksek olan oksijen şekilleridir (84). Elektronlarını eşlenik halde bulunduran atomlar veya moleküller ise kararlı bir yapıya sahip olduklarından, başka moleküller ile reaksiyonlara girme eğilimleri serbest radikaller kadar yüksek değildir. Bu nedenle kararlı yapıda bulunan, eşlenmemiş elektronu bulunmayan ve diğer maddeler ile radikallerden daha zayıf bir şekilde reaksiyona giren moleküllere nonradikaller denir (83). Serbest radikaller oksijen ve nitrojen olmak üzere 2 menşeyli oluşabilir. Oksijen menşeyli olanlara reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen menşeyli olanlara reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak adlandırılır (85). ROS olarak süperoksit, hidroksil, peroksil, lipid peroksil ve alkoksil radikalleri söylenebilir. RNS ise nitrik oksit ve nitrojen dioksit'den oluşur. ROS ve RNS diğer nonradikal reaktif türlere kolay bir şekilde dönüşebilir. Genellikle oksidanlar olarak adlandırılan hidrojen peroksit, ozon, singlet oksijen, hipokloröz asit, nitrik asit, peroksinitrit, dinitrojen trioksit ve lipid peroksit ise serbest radikaller arasında gösterilmezler. Bu oksidan türleri patolojik durumda canlılar tarafından üretilir ve canlıda serbest radikal reaksiyonlarına neden olabilirler (87).

Tablo 1. Reaktif Oksijen Türleri (ROS) (85)

Reaktif Türleri	
Radikal	Radikal olmayanlar
Hidroksil ($\cdot\text{OH}$)	Peroksinitrit (ONOO^-)
Alkoksil ($\text{L(R)O}\cdot$)	Hipoklorit ($-\text{OCl}$)
Peroksil ($\text{L(R)OO}\cdot$)	Hidroperoksit (L(R)OOH)
Nitrik oksit ($\text{NO}\cdot$)	Singlet oksijen ($-\text{O}_2$)
Hidroperoksil ($\text{HOO}\cdot$)	Ozon (O_3)
Süperoksit (O_2^-)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Tablo 2. Reaktif Nitrojen Türleri (RNS) (86)

Nitrik oksit (NO)	Nitrosil katyonu (NO ⁺)
Nitrojen dioksit (NO ₂)	Nitroksil anyonu (NO ⁻)
	Dinitrojen tetroksid (N ₂ O ₄)
	Dinitrojen trioksit (N ₂ O ₃)
	Peroksinitrit (ONOO)
	Peroksinitrik asit (ONOOH)
	Nitronyum katyonu (NO ₂ ⁺)
	Nitril klorid (NO ₂ Cl)
	Alkil peroksinitrit (ROONO)
	Nitrik asit (HNO ₂)

Organizmada bulunan serbest radikaller hem endojen hem de eksojen kaynaklar tarafından meydana getirilebilir. Serbest radikaller hücrede ve çevrede sürekli olarak üretilir (88,89). Serbest radikal kaynakları 2'ye ayrılır:

1. Serbest Radikallerin Endojen Kaynakları (88)

- Yangı durumunda sitokinler serbest bırakılır ve bunun sonucunda nötrofiller ve makrofajlar serbest radikalleri üretmeye başlar.
- Serbest radikaller lipit peroksidasyonu, ksantin oksidaz ve mitokondriyel sitokrom oksidaz gibi çeşitli kaynaklardan oluşabilir.
- Zihinsel stres veya vücut yorgunluğundan kaynaklanan stres toksik yan ürün olarak serbest radikal üretebilir. Ayrıca kortizol ve kateşolamin gibi hormonlar vücutta stres reaksiyonlarına yol açarlar. Aynı zamanda bu hormonların kendileri de serbest radikallere dönüşebilirler.
- Düz kas hücreleri, plateletler ve araşidonik asit metabolizması tarafından serbest radikaller üretilir.
- Oksidasyon reaksiyonları sırasında çeşitli enzimlerle endoplazmik retikulumda sitokrom p450 sisteminde meydana gelen elektron kaçaklarından oluşabilir.
- Mitokondride aerobik solunum sırasında elektron transport sistemi tarafından katalize edilen oksijenler serbest radikalleri yan ürün olarak üretirler.
- İmmun sistem hücreleri patojenlere cevap olarak ROS ve oksiradikaller üretebilir.

2. Serbest Radikallerin Eksojen Kaynakları (89)

- Asbest, karbonmonoksit, formaldehit gibi hava kirleticiler,
- Ultraviyole ışınlar, X-rays, gamma ışınları, mikrodalga ışınları,
- Pişirme esnasında organik maddelerin yakılması,
- Yangınlar, volkanik olaylar,
- Su kirletici maddeler,
- Temizlik ürünleri, boya, tiner ve böcek ilaçları gibi kimyasallar,
- Alkol ve sigara kullanımı, egzoz ve sigara dumanı eksojen olarak serbest radikal üretimine katkıda bulunur.

2.3.1. Serbest Radikallerin Yararları

Düşük yoğunluklarda olduklarında RNS ve ROS'un faydalı etkileri vardır. Birçok hücreye karşı normal fizyolojik bir fonksiyon olarak birçok hücrede serbest radikallerin üretimi olabilir. Bunlar enfeksiyonlara karşı savunma, kanser hücrelerini yok etmek, ATP üretimi, detoksifikasyon gibi önemli rolleri olduğu söylenebilir. Fakat bu serbest radikallerin birikimi arttıkça zararlı etkileri meydana çıkabilir (90).

2.3.2. Serbest Radikallerin Zararları

2.3.2.1. Karbonhidratlara Etkileri

Serbest radikaller, karbonhidratlar ile reaksiyona girer ve karbon atomlarının birinden ve önemli moleküllerden bir hidrojen zinciri kırarlar (89).

2.3.2.2. DNA'ya Etkileri

ROS ve RNS, DNA ile etkileşime geçerek oksidatif hasara yol açar. DNA, hidroksil gibi serbest radikaller tarafından kolaylıkla hasara uğratılabilir. Bu serbest radikaller DNA ile reaksiyona girerek hidrojen atomlarının kopmasına veya ilavesine neden olabilir. Serbest radikaller 8-hidroksi deoksiguanozin ve 8-hidroksi deoksiadenozin formamidopirimidin ürünlerinin oluşumuna yol açar. Serbest radikal saldırıları ayrıca poli sentetaz enziminin aktivasyonuna sebep olur. Bu enzimin aktivasyonu programlanmış hücre ölümüne ve DNA'nın parçalanmasına neden olur. Bu işlemler, elektron taşıma zincir fonksiyonlarını bozarak NAD⁺ seviyelerini hücresel düzeyde harcar (91,92).

2.3.2.3. Proteinlere Etkileri

Serbest radikaller proteinleri doğrudan etkilerken proteinlerin etkilenme derecesini amino asit içerikleri belirler (93). Serbest radikaller, yapısal proteinlerin fonksiyonunu ve enzim aktivitesini önleyerek birçok proteinin hasarına neden olabilir. ROS ve RNS'nin neden olduğu protein oksidasyonu sonucunda, protein hidroperoksitler gibi kararlı ve yüksek derecede reaktif ürünler meydana gelir (89).

2.3.2.4. Lipitlere Etkileri

Lipitlerin peroksidasyonu bazı türlerin saldırısıyla başlatılır. Lipit peroksidasyonu bir metilen grubundan bir hidrojen atomunun uzaklaştırılmasıyla birlikte karbon atomu üzerinde eşlenmemiş bir elektron oluşmasıyla sonlanır. Böylece oluşan karbon radikali, moleküllerin yeniden düzenlenmesiyle konjuge dien'e sabitlenir. Konjuge dien ile sabitlenen karbon radikali daha sonra oksijen molekülü ile reaksiyona girerek lipit peroksil radikalini meydana getirir. Bu radikaller daha fazla hidrojen atomlarının ayrılmasıyla diğer lipit molekülleri ile reaksiyona girebilir. Böylece lipit hidroperoksitler şekillenir ve aynı zamanda daha çok lipit peroksitleri üretilir (93).

2.4. Reaktif Oksijen Türleri

Oksijen vücut için elzem bir element olup hidrojen, karbon ile organik moleküllerin temel yapısını meydana getirir (87). Ayrıca hücrelerde gerçekleşen metabolik reaksiyonlar için gerekli olan oksijenin %90'ı mitokondride oksidatif fosforilasyon esnasında kullanılır (94). Kullanılan bu oksijenin %1-3'ü mitokondrilerde ROS'a dönüştürülür (95).

2.4.1. Süperoksit Radikali

Oksijen molekülüne bir elektron ilavesiyle süperoksit oluşur (96). Serbest radikal olmasına rağmen yüksek derecede reaktif değildir. Süperoksit'in yapımı genelde hücrenin mitokondrisi içinde gerçekleşir (97).

2.4.2. Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit, bir serbest radikal olmamasına rağmen yine de çok önemlidir. Çünkü biyolojik membranlara nüfuz edebilir. Hidrojen peroksit, nötrofillerin fagozomlarında bulunan bir enzim olan miyeloperoksidaz tarafından hipokloröz asite dönüştürülür. Bu sırada geçiş metallere oksidasyonu yoluyla da hidroksil oluşmasına neden olarak ROS moleküllerinin üretilmesinde bir aracı olarak rol oynar. Hidrojen peroksidin bir diğer önemli fonksiyonu da hücre içi sinyal molekülü görevini yerine getirmektir (98,99). Hidrojen

peroksit, süperoksida bir elektron ilavesiyle ya da oksijene iki elektron eklenmesiyle de doğrudan oluşur (100). Yukarıda adı geçen mekanizmalar tarafından üretilen hidrojen peroksit, katalaz, glutatyon peroksidaz ve peroksiredoksinler olarak adlandırılan antioksidan enzim sistemleri tarafından bertaraf edilir (101,102).

2.4.3. Hidroksil Radikali

Hidroksil radikali, biyomoleküller ile daha güçlü reaksiyona girmesinden dolayı biyolojik sistemlere diğer ROS'lardan daha fazla zarar verebilir. Hidrojen peroksit, Fe^{+2} ve Cu^{+} veya diğer geçiş elementleri varlığında indirgenerek hidroksile dönüştürülür. Bu reaksiyona "fenton reaksiyonu" denir (103,104).

2.4.4. Singlet Oksijen

Singlet oksijen eşleşmemiş elektron ya da elektronlara sahip olmadığından dolayı bir serbest radikal sayılmaz. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Orbitalinde içerdiği elektronların aynı yönlü olması singlet oksijenin diğer reaktif oksijen türleri ile okside olmasını artırmaktadır. Singlet oksijen özellikle fotokimyasal reaksiyonlar için oldukça önemlidir (105).

2.4.5. Nitrik Oksit

Nitrik oksit eşleşmemiş elektronları ile birer radikaldirler. Diğer radikallerle birlikte diabetes mellitus, kalp hastalıkları, septik şok, alzheimer hastalığı ve mide ülseri yapmaktadır (106).

2.5. Vücudun Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Antioksidan yağların yükseltgenmesini azaltan maddedir. Antioksidanlar serbest radikallerle reaksiyona girerek hücrelere zarar vermelerini önler. Bu özellikleriyle hücrelerin anormalleşme ve sonuç olarak tümör oluşturma risklerini ve hücre yıkımını azalttıkları için, daha sağlıklı bir hayat yaşama şansını yükseltir (107).

Biyolojik sistemde antioksidanlar dört ayrı şekilde etki eder (108)

- Onarıcı etki
- Toplayıcı etki
- Zincir kırıcı etki
- Bastırıcı etki

2.5.1. Enzim Olan Antioksidanlar

2.5.1.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD, lipid peroksidasyonunu inhibe ederek hücreleri serbest radikallerin zararlı etkilerinden korur. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. Bakterilerin fagosite edilerek öldürülmesinde görev alır. Hücreyi ve özellikle de DNA'yı radyasyonun iyonizan etkilerine karşı korur (109).

2.5.1.2. Katalaz (KAT)

KAT enzimi hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene çevrildiği reaksiyonu katalizler. Enzim hücre içinde peroksizomlarda yerleşmiştir ve bir hemoproteindir. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda fazla oranda bulunmaktadır. Büyük moleküllü lipid hidroperoksitlerine etki etmez (110).

2.5.1.3. Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

GSH-Px, pek çok hücrenin sitozollerinde bulunan bir enzimdir ve hidroperoksitlerin indirgenmesine sebep olur. Sitosol ve mitokondrilerde SOD tarafından oluşturulan Hidrojen peroksit ve yağ asidi hidroperoksitlerini yok etmektedir. GSH-Px fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir (111).

2.5.1.4. Glutasyon S Transferaz (GST)

Lipid peroksitlerine karşı selenyumdan bağımsız glutasyon peroksidaz aktivitesi göstermektedir. Mikrozoal GST belirlendiyse de GST aktivitesi esasen sitozoliktir. Antioksidan aktivitesine ek olarak başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahip olup bilirubin, hem ve bazı kortikosteroidler gibi endojen maddelere geri dönüşsüz olarak bağlanarak bunların hücre içi transportunda da görev alır (112).

2.5.1.5. Glutasyon Redüktaz (GR)

Glutasyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipid peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Glutasyon peroksidazın fonksiyonunun devamlılığı için okside glutasyon tekrar indirgenmelidir. Reaksiyon GSH redüktaz tarafından katalizlenir. Reaksiyonun gerçekleşmesi için NADPH' a ihtiyaç vardır. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutatyona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (113).

2.5.1.6. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Süperoksit anyonunun suya dönüştüğü reaksiyonu katalizler. Mitokondrideki elektron taşıma zincirinin son basamağında yer alır. Bu reaksiyon, fizyolojik olaylarda devamlı olan bir reaksiyon olup, bu yöntemle enerji üreten maddelerin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretilir (108).

2.5.2. Enzim Olmayan Antioksidanlar

2.5.2.1. Glutasyon (GSH)

Karaciğerde glutamik asit, sistein ve glisinden sentezlenir. Suda çözünen bir antioksidandır. Glisin, glutamat ve sisteinden oluşur. Ksenobiyotik metabolizmada önemlidir. C vitamini ile sinerjik çalışır (114).

2.5.2.2. A Vitamini (Karotenoidler)

A vitamini serbest radikali temizler. A vitaminin radikalleri direkt olarak etkileyerek antioksidan vazife yaptığı tespit edilmiştir (115). Hızla singlet oksijeni yakalar. Karotenin küçük bir bölümünün A vitaminine dönüşmesi sayesinde plazma dengesi sağlanır ve A hipervitaminoz engellenir (116).

2.5.2.3. C Vitamini (Askorbik Asit)

Askorbik asit; sulu ortamlarda serbest radikallerle reaksiyona girebilme kabiliyetinde olan suda eriyen bir vitamindir. Kan ve plazmada serbest radikallere karşı ilk savunmayı sağlar. LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyerek ateroskleroza karşı korunmada yardımcı olur. Vitamin E nin rejenerasyonunu sağlar ve antioksidan etkinliğini artırır (116).

2.5.2.4. E Vitamini (α -Tokoferol)

α -Tokoferol, zincir kırma özelliği gösteren bir vitamindir. Yağda çözünür. Tokoferolun antioksidan etkisi, yüksek oksijen konsantrasyonlarında mümkündür. Bundan dolayı en yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalan eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri daha belirgindir (117).

2.5.2.5. Polifenoller/Flavonoidler

Bitkilerin renklenmesinden sorumlu, yapısında aromatik halkaya bağlı -OH grubu içeren antioksidan etkili bileşiklerdir (118).

2.5.2.6. Koenzim Q (Ubikinon)

Mitokondriyal elektron taşınmasında görev alan benzokinon türevi bir koenzimdir (116).

2.5.2.7. Lipoik Asit

Ağır metal zehirlenmesinde antidot olarak kullanılan bir çeşit antioksidandır. Hem suda hem yağda çözünür (114).

2.5.2.8. Selenyum

Antioksidan etkili bir enzim olan glutation peroksidazın yapısında yer alan bir eser elementtir. Genel olarak selenoenzimlerin hücre bölünme kontrolünde, oksijen metabolizmasında, detoksifikasyon sürecinde, kanser hücrelerinde apoptozun indüklenmesinde, onkogen inaktivasyonunda, immun sistem fonksiyonlarında görevi vardır (115).

2.5.2.9. Melatonin

Lipofilik özellik gösteren bir antioksidandır. Vücut tarafından salgılanan serotoinden sentezlenen ve tümör oluşumunun engellenmesi, bağışıklık sistemin düzenlenmesi, bazı fonksiyonların kontrolü gibi özelliklere sahip bir hormondur (117).

2.6. Tiyol/Disülfit Dengesi

Tiyoller karbona bağlı kükürt ve hidrojen atomlarından oluşan fonksiyonel sülfidril grupları olup canlılarda yaşamsal öneme sahiptirler (119). Tiyoller oksitlenerek, kükürt köprüleri olarak ta bilinen disülfit yapılarını oluştururlar. Canlılarda disülfit yapılarının büyük kısmı kolayca indirgenemeyen yapısal bağları oluştururken az bir kısmı da metabolik süreçte tiyol disülfit homeostazisinin düzenlenmesine katılırlar. Herhangi bir ekstra veya intraselüler oksidatif stres durumunda ortaya çıkan ve yıkıcı etkiye sahip olan serbest oksijen radikalleri tiyoller tarafından bağlanarak etkisiz hale getirilir ve reaksiyon sonucunda serbest disülfit bağları oluşmaktadır. Sonrasında disülfit bağları tekrar hidrojen atomuyla bağlanarak doğal tiyole dönüşürler. Bu şekilde tiyol/disülfit dengesi sağlanmaktadır. Bu denge canlılığın ve sağlığın sürdürülmesinde en uygun düzeyde ve duyarlılıkla devam eder. Dengenin değişmesi Graves hastalığı gibi doğrudan çeşitli hastalıklara yol açabileceği gibi, çeşitli hastalıklar da dengeyi değiştirebilir. Tiyollerin antioksidan veya prooksidan etki gösterip göstermeyeceği, fizyolojik koşullar ve sülfür içeren aminoasitlerin ortamdaki konsantrasyonu tarafından belirlenir. Bu tersinir, dinamik ve aktif dengenin yalnızca bir (redüktif tiyol) tarafının düzeyi ölçülebiliyor iken, yakın zamanda geliştirilen bir yöntemle redüklenbilir disülfit tarafının

düzeyi de artık ölçülebilmektedir. Böylece sistemin hem oksitlenebilir, fonksiyonel tiyol bileşen düzeyi hem redüklenenebilir disülfit düzeyi hem de sistemin toplamsal büyüklüğü ve tarafların birbirine ve sisteme oranları da değerlendirilebilmektedir (120).

Tiyoller oksidan molekülleri ile oksidasyon reaksiyonuna uğrayabilirler. Böylece disülfit bağlarını oluşturur. Dinamik tiyol/disülfit dengesinin; detoksifikasyonda, apoptoziste, enzimatik reaksiyonların düzenlenmesinde, antioksidan korumada ve hücrel sinyal mekanizmalarında önemli rol oynadığı gösterilmiştir (121).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran hipertiroidi tanılı Graves hastaları çalışmaya alındı. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi 10.06.2016 tarih, 05 numaralı oturum ve 15 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı.

Endokrin polikliniğine gelen, düşük serum tiroit stimüle edici hormon (TSH), yüksek ST3 ve ST4 düzeylerinin tayini, tiroit sintigrafisi çekilen Graves tanısı konulan hastalar çalışmaya alındı. 33 Graves hastası ve herhangi bir hastalığı olmayan 35 sağlıklı bireyden aç karnına 5 ml venöz kan alındı. Kanlar santrifüj edildikten sonra her hasta ve kontrol grubundaki kişilerin serumları 2 ayrı ependorf tüplerine konularak çalışma zamanına kadar -80 °C derin dondurucuda tutularak muhafaza edildi.

Çalışmaya dahil edilen kişilerde eşlik eden başka hastalıklarının bulunmamasına, sigara ve alkol içmemesine, 18-55 yaş aralığında olmasına, boy, kilo, vücut kitle indeksine (VKİ), cinsiyet dağılımına, kronik ilaç kullanımına dikkat edildi. Kontrol grubu için bilinen kronik bir hastalığı olmayan sağlıklı bireyler dahil edildi. Fiziksel muayeneleri yapıldı ve Siemens Healthcare Adviasiemens Care adiacentur cp markalı cihaz ile TSH, ST3, ST4 seviyelerine kemilüminans yöntem ile bakıldı. Çalışma için albümin, tiyol ve disülfid parametreleri Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında; Total antioksidan seviye (TAS), Total oksidan seviye (TOS), Oksidatif stres indeksi (OSİ), 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) ve Protein karbonil (PC) parametreleri ise Harran Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında çalışıldı.

3.1. Total Antioksidan Seviyesi (TAS)

TAS; Erel tarafından geliştirilen bir yöntem olup, serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan seviyesini ölçen bir metottur (122). Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak Thermo Scientific Varioskan marka mikrolaka okuyucu sistem yardımı ile ölçümler yapıldı. Bu reaksiyon 660 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülür ve birimi mmol Trolox Eqv/L olarak hesaplanır (123).

3.2. Total Oksidant Seviye (TOS)

TOS; Erel tarafından geliştirilen kolorimetrik bir yöntemdir. Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak Thermo Scientific Varioskan marka mikrolaka okuyucu sistem yardımı ile ölçümler yapıldı. Bu reaksiyon 530 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüm yapılır ve birimi $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv. / L olarak ifade edilir (124).

3.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total Oksidan Seviye/Total Antioksidan Seviye şeklinde oranlanarak Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) bulundu. Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak gösterildi (125).

3.4. 8-Hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG)

8-OHdG Elabscience marka elisa ticari kit kullanılarak Thermo Scientific Varioskan marka mikrolaka okuyucu sistem yardımı ile ölçümler yapıldı.

3.5. Protein Karbonil (PC)

Protein Karbonil (PC); Caymanchem marka kolorimetrik ticari kit kullanılarak Thermo Scientific Varioskan marka mikrolaka okuyucu sistem yardımı ile ölçümler yapıldı.

3.6. Tiyol/Disülfid Homeostaz Parametreleri

Serum tiyol/disülfid dengesi parametrelerinde, Erel ve Neselioğlu tarafından geliştirilen yeni ve otomatik bir yöntem kullanıldı. Yani, serum natif tiyol ve total tiyol seviyeleri, Cobas c501 (Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana, ABD) kullanılarak spektrofotometrik bir yöntemle ölçüldü. Birincisi, natif tiyol seviyesi serum herhangi bir işleme tabi tutulmadan 5, 5-ditiyobis-2-nitro benzoik asit ile etkileşime girdikten sonra ölçüm yapıldı. İkincisi, toplam tiyol düzeylerini ölçmek için serum numunelerindeki dinamik disülfid bağları sodyum borohidrid (NaBH_4) ile indirgeni ve serbest fonksiyonel tiyol grupları oluşturuldu. Ardından, kullanılmayan NaBH_4 'ü tamamen almak için formaldehit kullanıldı. İndirgenmiş ve natif olanları içeren total tiyol grupları, DTNB ile reaksiyona girdikten sonra ölçüm yapıldı. Bir disülfid bağının indirgenmesi iki tiyol grubu oluşturduğundan, dinamik disülfid bağlarının miktarı total tiyol ve natif tiyol arasındaki farkın yarısı olarak hesaplandı. Buna ek olarak, disülfid/natif tiyol, disülfid/total tiyol ve natif tiyol/total tiyol oranları hesaplandı. Serbest tiyol gruplarında spektrofotometrik ölçüm yapılır (126).

İstatistiksel Analizler

Çalışmamız neticesinde ortaya çıkan doneler dijital ortamda Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS) 23 versiyonu ile analiz edilmiştir. Deney sonuçları, Independent Samples Test için ortalama±standart sapma olarak kullanıldı. Kategorik değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda Pearson Ki kare testi uygulandı. Ayrıca istatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Graves hastalarına ve kontrol grubuna ait demografik veriler ve bazı laboratuvar parametreleri Tablo 3' de sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen olguların 33 (%48,5) kişi Graves tanısı olan hastalar ve 35 (%51,5) kişi sağlıklı kontrol grubudur. İncelenen olgulardan Graves hastalarından 15'i (%45,5) erkek; kontrol grubunun ise 12'si (%34,3) erkektir.

Çalışmada yaş ortalaması Graves hastalarında $31,94 \pm 10,28$ iken kontrol grubunda yaş ortalaması $33,09 \pm 10,65$ dir ve aradaki fark anlamsız olarak saptandı ($p=0,653$). VKİ' ye göre karşılaştırıldığında Graves tanılı hastalar $24,76 \pm 2,39$ (kg/m^2) iken kontrol grubunda $24,16 \pm 1,65$ (kg/m^2) olup aradaki fark anlamsız olarak saptandı ($p=0,232$).

Vakaların albümin ortalaması Graves hastalarında $4,79 \pm 0,36$ (g/L) iken kontrol grubunda $4,93 \pm 0,51$ (g/L) olup aradaki fark anlamsız olarak saptandı ($p=0,192$).

İncelenen 68 vakanın yapılan tiroit fonksiyon testleri incelendi ve TSH, ST3, ST4 seviyeleri değerlendirildi. Elde edilen sonuçlara göre TSH değeri Graves hastalarında $0,03 \pm 0,07$ ($\mu\text{U/ml}$), kontrol grubunda ise $1,94 \pm 1,04$ ($\mu\text{U/ml}$); ST3 değeri Graves hastalarında $8,51 \pm 4,79$ (pg/dL), kontrol grubunda $3,06 \pm 0,33$ (pg/dL); ST4 değeri ise Graves hastalarında $2,61 \pm 1,33$ (ng/dL), kontrol grubunda ise $1,01 \pm 0,13$ (ng/dL) olup aralarındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0,001$; hepsi için).

Tablo 3. Kontrol ve hasta gruplarında demografik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

Veriler	Kontrol (n=35)	Hasta (n=33)	p-Değerleri
Yaş (Yıl)	$33,09 \pm 10,65$	$31,94 \pm 10,28$	=0,653
Cinsiyet (erkek), n (%)	12 (34,3)	15 (45,5)	=0,885
VKİ (kg/m^2)	$24,16 \pm 1,65$	$24,76 \pm 2,39$	=0,232
Albümin (g/L)	$4,93 \pm 0,51$	$4,79 \pm 0,36$	=0,192
TSH ($\mu\text{U/ml}$)	$1,94 \pm 1,04$	$0,03 \pm 0,07$	<0,001
ST3 (pg/dL)	$3,06 \pm 0,33$	$8,51 \pm 4,79$	<0,001
ST4 (ng/dL)	$1,01 \pm 0,13$	$2,61 \pm 1,33$	<0,001

VKİ, Vücut Kitle İndeksi; TSH, Tiroit Uyarıcı Hormon; ST3, Serbest Triiyidotironin; ST4, Serbest tiroksin

Tablo 4’de Graves ve kontrol gruplarında tiyol/disülfid ve diğer oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması yapıldı.

Araştırmaya dahil edilen TAS düzeyi Graves hastalarında $0,55\pm 0,15$ (mmol Trolox Eqv/L), kontrol grubunda $0,60\pm 0,15$ (mmol Trolox Eqv/L); DNA hasarı (8-OHdG) Graves hastalarında $23,66\pm 3,21$ (ng/mL), kontrol grubunda $24,52\pm 3,35$ (ng/mL); Disülfid değeri Graves hastalarında $21,03\pm 9,10$ (mmol/L), kontrol grubunda $17,42\pm 6,67$ (mmol/L) değerlerinde olup bu farkın anlamlı ölçüde olmadığı fakat Graves hastalarda disülfid seviyesinin kontrol grubuna göre yükseldiği görülmüştür (sırasıyla; $p=0,198$; $p=0,282$; $p=0,066$).

Araştırmada natif tiyol düzeyi Graves hastalarında $397,42\pm 51,26$ (mmol/L), kontrol grubunda $454,95\pm 57,89$ (mmol/L); Total tiyol (mmol/L) düzeyi Graves hastalarında $439,47\pm 42,02$ (mmol/L), kontrol grubunda $489,79\pm 58,05$ (mmol/L); Natif tiyol/total tiyol Graves hastalarında $90,22\pm 4,56$ iken kontrol grubunda $92,82\pm 2,77$ olup Graves hastalarında bu değerlerin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü (sırasıyla; $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,006$).

Çalışmada disülfid/natif tiyol oranı Graves hastalarında $5,56\pm 2,81$, kontrol grubunda $3,92\pm 1,62$ (Şekil. 1); Disülfid/Total tiyol oranı Graves hastalarında $4,89\pm 2,28$, kontrol grubunda $3,59\pm 1,38$; TOS seviyesi Graves hastalarında $2,40\pm 0,34$ ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv/L), kontrol grubunda $1,95\pm 0,44$ ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv/L); OSI değeri Graves hastalarında $4,65\pm 1,46$ (AU), kontrol grubunda $3,47\pm 1,27$ (AU) (Şekil. 2); PC değeri Graves hastalarında $2,52\pm 0,56$ (nmol/mg protein), kontrol grubunda $2,09\pm 0,49$ (nmol/mg protein) (Şekil. 3) olup bu farkın anlamlı ölçüde olduğu ayrıca Graves hastalarında bu parametrelerin kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür (sırasıyla; $p=0,004$; $p=0,006$; $p<0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$).

Tablo 4. Kontrol ve hasta gruplarında tiyol/disülfid ve diğer oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması.

Veriler	Kontrol (n=35)	Hasta (n=33)	p-Değerleri
Natif tiyol (mmol/L)	$454,95\pm 57,89$	$397,42\pm 51,26$	<0,001
Total tiyol (mmol/L)	$489,79\pm 58,05$	$439,47\pm 42,02$	<0,001
Disülfid (mmol/L)	$17,42\pm 6,67$	$21,03\pm 9,10$	=0,066
Disülfid/Natif tiyol (%)	$3,92\pm 1,62$	$5,56\pm 2,81$	=0,004
Disülfid/Total tiyol (%)	$3,59\pm 1,38$	$4,89\pm 2,28$	=0,006
Natif tiyol/Total tiyol (%)	$92,82\pm 2,77$	$90,22\pm 4,56$	=0,006

TAS (mmol Trolox Eqv/L)	0,60 ± 0,15	0,55 ± 0,15	=0,198
TOS (µmol H ₂ O ₂ Eqv/L)	1,95 ± 0,44	2,40 ± 0,34	<0,001
OSİ (Arbitrary Unite)	3,47 ± 1,27	4,65 ± 1,46	=0,001
PC (nmol/mg protein)	2,09 ± 0,49	2,52 ± 0,56	=0,001
8-OHdG (ng/mL)	24,52 ± 3,35	23,66 ± 3,21	=0,282

TAS, Total antioksidan seviye; TOS, Total oksidan seviye; OSİ, Oksidatif stress indeksi; PC, Protein karbonil; 8-OHdG, 8-Hidroksideoksiguanozin

Tablo 5’de Graves hastalarında, ST3 ve ST4 seviyelerinin tiyol disülfit ve diğer oksidatif stres parametreleri ile ilişkisinin araştırılması sunuldu.

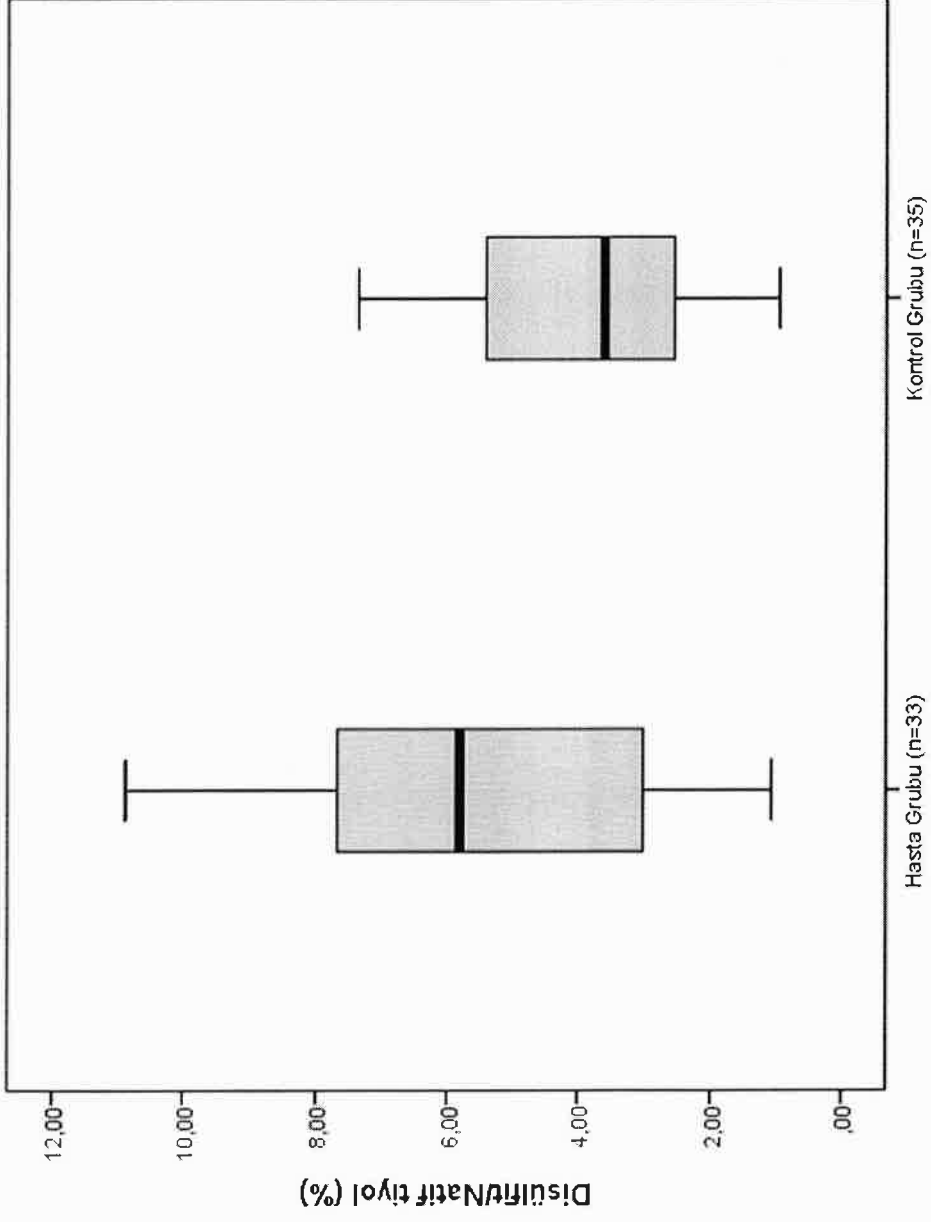
ST3 seviyesinin natif tiyol, total tiyol seviyeleri ve natif tiyol/total tiyol oranı ile anlamlı negatif yönlü korelasyon bulundu (sırasıyla; $r = -0,543, p=0,001$; $r = -0,543, p=0,003$; $r = -0,505, p=0,003$; $r = -0,464, p=0,006$). ST3 seviyesi ile 8-OHdG, TAS seviyeleri değerlendirildiğinde anlamlı ilişki görülmemiştir ($p>0,05$). ST3 seviyesi ile disülfit, disülfit/natif tiyol (Şekil. 4), disülfit/total tiyol, PC (Şekil. 5), TOS, OSİ (Şekil. 6) oranları arasında pozitif yönlü korelasyon bulundu (sırasıyla; $r = 0,364, p=0,037$; $r = 0,481, p=0,005$; $r = 0,464, p=0,006$; $r = 0,7, p<0,001$; $r = 0,512, p=0,002$; $r = 0,569, p=0,001$).

ST4 seviyesi natif tiyol, total tiyol seviyeleri ve natif tiyol/total tiyol oranı ile negatif yönlü korelasyon olduğu saptandı (sırasıyla; $r = -0,562, p=0,001$; $r = -0,493, p=0,004$; $r = -0,518, p=0,002$). ST4 seviyesi ile 8-OHdG, TAS seviyeleri açısından değerlendirildiğinde anlamlı ilişki görülmedi ($p>0,05$). ST4 seviyesi ile PC, TOS ve disülfit seviyeleri ve disülfit/natif tiyol, disülfit/total tiyol, OSİ oranları arasında pozitif yönlü korelasyon bulundu (sırasıyla; $r = 0,445, p=0,010$; $r = 0,525, p=0,002$; $r = 0,518, p=0,002$; $r = 0,553, p<0,001$; $r=0,376, p=0,031$; $r = 0,441, p=0,010$).

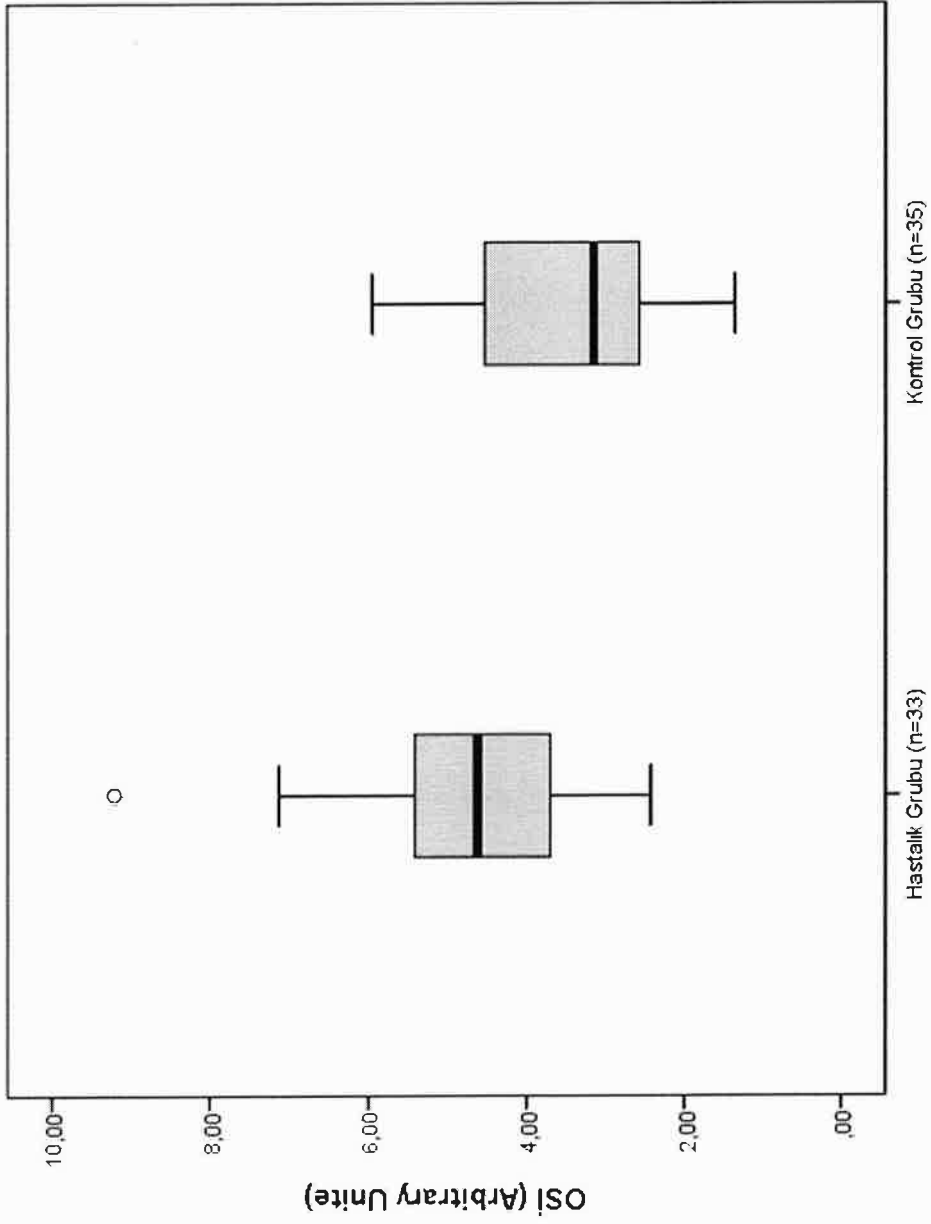
Tablo 5. Graves hastalarında, ST3 ve ST4 seviyelerinin tiyol disülfid ve diğer oksidatif stres parametreleri ile ilişkisi.

		Natif tiyol	Total tiyol	Disülfid	Disülfid/		8OHdG	TAS	TOS	OSİ		
					Natif tiyol	Total tiyol						
ST3	<i>r</i>	-0,543	-0,505	0,364	0,481	0,464	-0,464	0,700	0,267	-0,286	0,512	0,569
	<i>p</i>	0,001	0,003	0,037	0,005	0,006	0,006	<0,001	0,134	0,106	0,002	0,001
ST4	<i>r</i>	-0,562	-0,493	0,445	0,525	0,518	-0,518	0,553	0,217	-0,201	0,376	0,441
	<i>p</i>	0,001	0,004	0,010	0,002	0,002	0,002	0,001	0,225	0,262	0,031	0,010

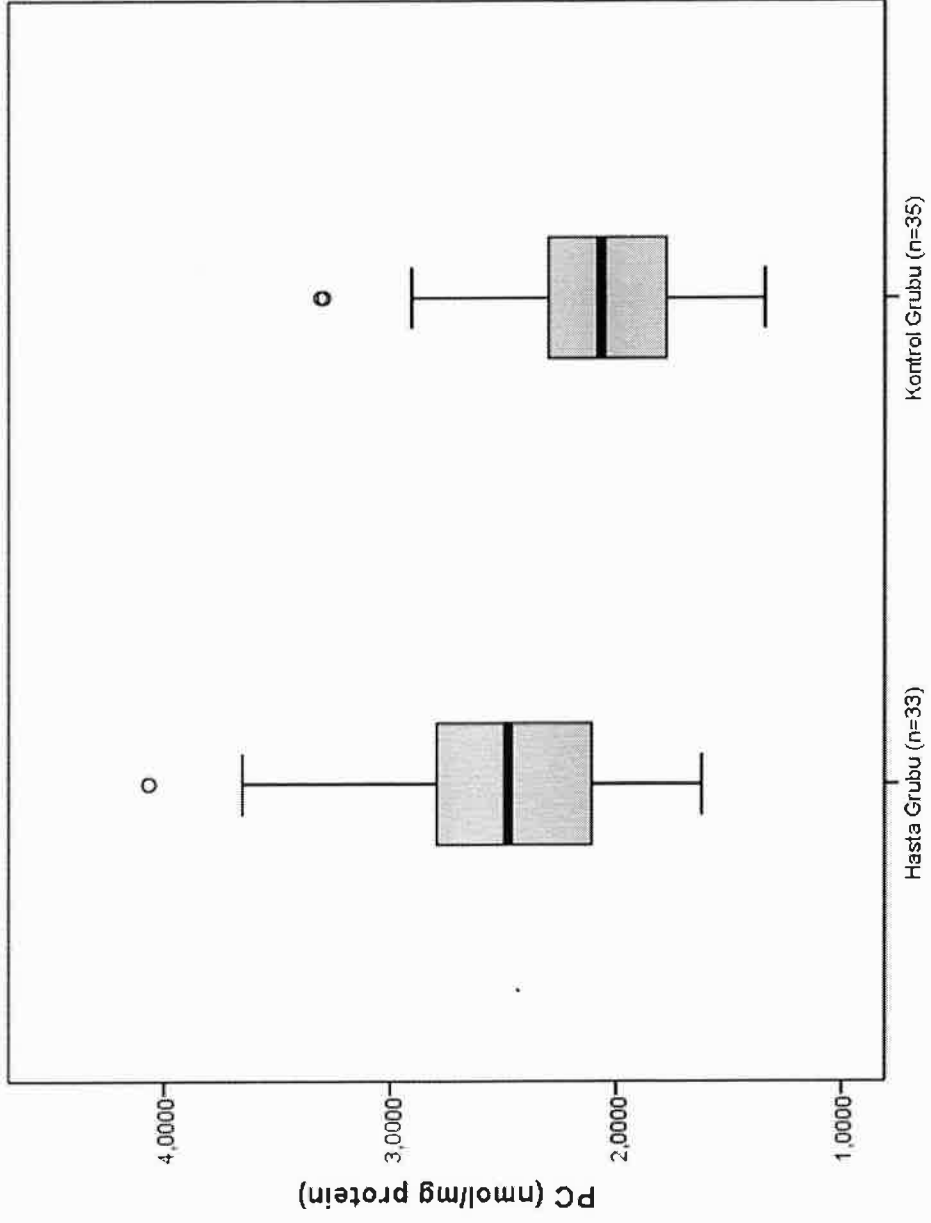
ST3, Serbest triiyodotironin; ST4, Serbest tiroksin; TAS, Total antioksidan seviye; TOS, Total oksidan seviye; OSİ, Oksidatif stres indeksi; PC, Protein karbonil; 8-OHdG, 8-hidroksideoksiguanozin



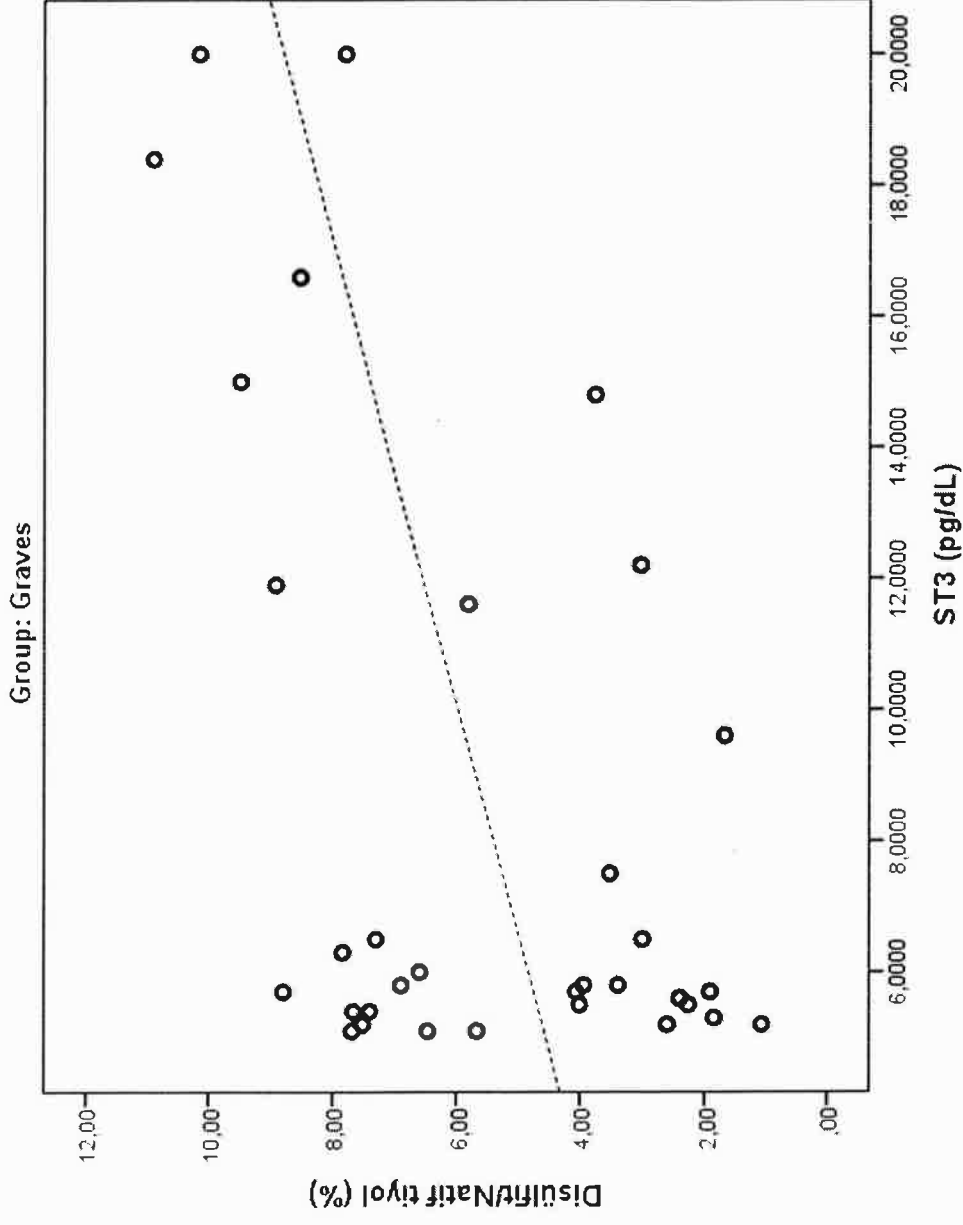
Şekil 1. Graves hastaları ile kontrol gruplarında disülfid/natif tiyol oranları arasındaki fark.



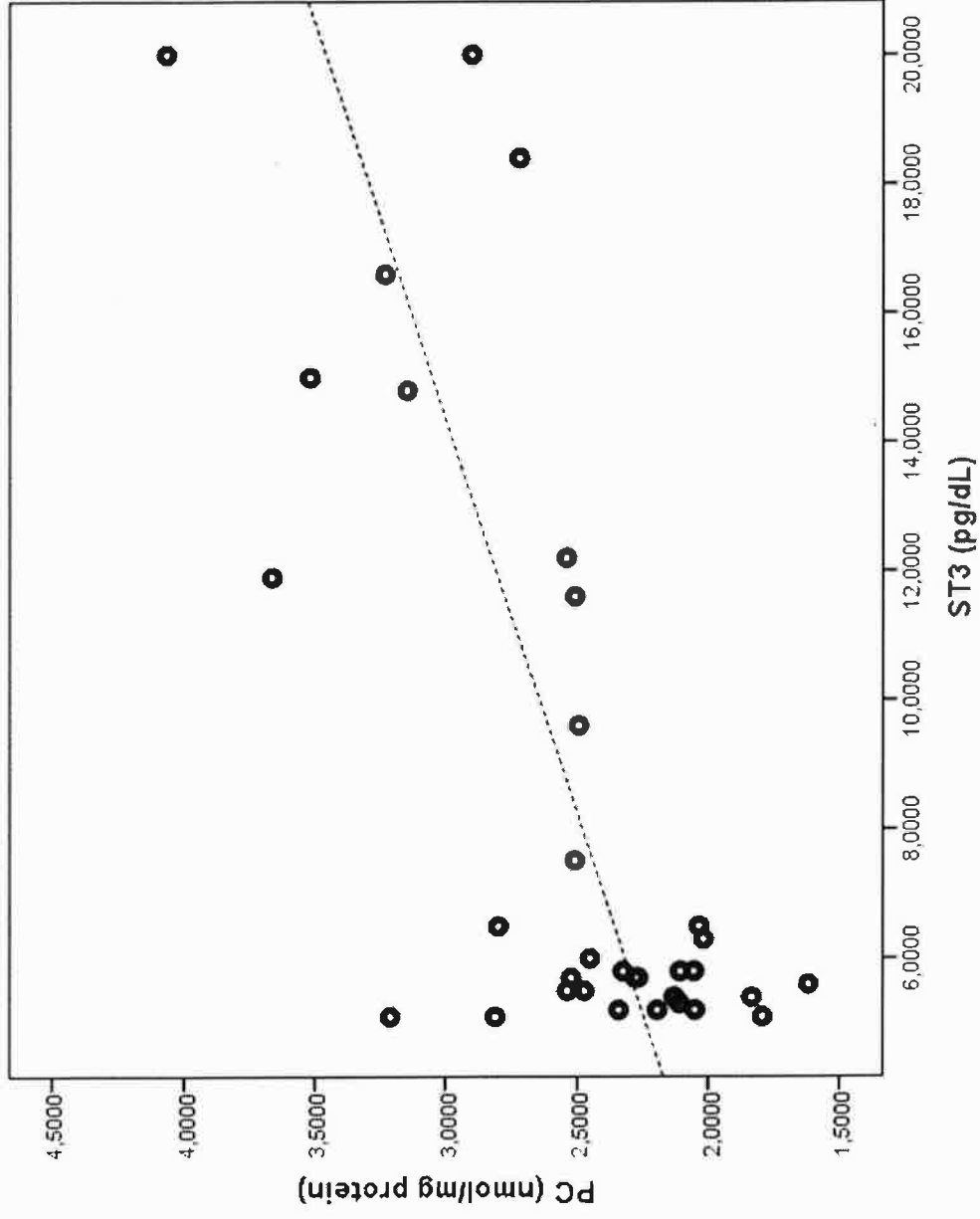
Şekil 2. Graves hastaları ile kontrol gruplarında OSI oranları arasındaki fark.



Şekil 3. Graves hastaları ile kontrol gruplarında PC seviyeleri arasındaki fark.



Şekil 4. Graves hastalarında disülfite/natif tiyol oranları ile ST3 seviyeleri arasındaki ilişki.



Şekil 5. Graves hastalarında PC ile ST3 seviyeleri arasındaki ilişki.

5. TARTIŞMA

Graves hastalığı, düşük TSH seviyeleri ve yüksek ST3 ve ST4 hormon seviyeleri ile karakterizedir. Tiroit hormonlarının ana etkilerinden biri mitokondrial solunumda artış olup, serbest radikal oluşumuyla beraber hipermetabolik bir duruma sebep olur (127). Graves hastalığı immuno genetik bir hastalıktır ve diffuz guatr, hipertiroidi ve infiltratif oftalmopati ile karakterizedir. Hastaların %60'ında otoimmün tiroit hastalığının aile öyküsü görülür. Son zamanlarda bazı toplumlarda kromozom 1p13 üzerinde PTPN22 genindeki tek nukleotit polimorfizmi ile Graves hastalığı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Monozigotik ikizler arasında konkordans oranı %20-60'tır, hastalığın gelişiminde çevresel faktörler rol almaktadır (128).

Tiroit hormonlarının, vücudumuzdaki hücre ve dokuların fonksiyonlarını düzenleyici etkisi vardır. Az miktarda salgılanmaları vücut fonksiyonlarının yavaşlamasına, fazla miktarda salgılanmaları vücut fonksiyonlarının hızlanmasına sebep olmaktadır. Bu durum, tiroit hormonlarının dokulardaki bazal metabolik hızı ve enerji metabolizmasını etkilemesi ile kendini göstermektedir. Tiroit hormonlarının enerji metabolizması üzerine etkisi oksijen tüketiminde, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda ve bazı mitokondriyal solunum zinciri bileşenlerinin aktivite ve sayısında değişikliklere sebep olarak mitokondriyal solunumu artırma şeklinde ortaya çıkmaktadır (129).

Serbest radikaller insan vücudunda doğal yollarla çeşitli enzimatik ve nonenzimatik reaksiyonlarla üretilen reaktif bileşikler olup vücutta pozitif veya negatif etkiler gösterebilmektedir (130). Son yıllarda serbest radikallerin birçok hastalık için indükleyici etki gösterdiği düşünülmektedir (131).

Sağlıklı insanlarda hücresele bazı reaksiyonlarda serbest radikaller oluşur ve bunlar antioksidan savunma sistemleri sayesinde bertaraf edilerek fizyolojik şartlarda denge durumunda tutulur. Bu dengenin bozulması ile oluşan serbest radikaller nötralize edilmezse, DNA, lipidler ve proteinler oksidatif hasara uğrarlar (132). Artan reaktif oksijen ürünlerinin oluşturduğu oksidatif stres, mutasyonu ve onkogenik dönüşümü hızlandırarak DNA hasarı oluşturması sonucu kanser oluşumuna sebep olabilir (133). Ortamda bulunan serbest oksijen radikalleri hücre duvarındaki doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek lipid peroksidasyonuna sebep olur. Oksidatif hasarın en ciddi sonuçlarından biri olan hücresele yapı ve bütünlüğün bozulması sonucu kanser ve diğer birçok hastalık indüklenebilmektedir (134).

Tiroit hormonlarının etkisiyle meydana gelen ROS; yağlar, proteinler, nükleik asitler ve karbonhidratlar üzerine etki gösterirler. ROS etkisiyle oluşan lipid peroksidasyon ve karbonhidrat oksidasyon ürünleri de proteinlerin amino asit içeriğinde değişimler oluşturmakta ve plazma protein karbonil içeriğinde artışa sebep olmaktadır. ROS'un sebep olduğu bu hasar, toksik moleküllerle antioksidan kapasite arasındaki bir dengesizlik sonucudur. Graves hastalığında da bu serbest radikallerin artışı görülmüştür (135).

Graves hastalığı gibi hipertiroidi ile giden durumlarda bazal metabolizma hızlanır ve mitokondriyal enerji üretimi için gerekli olan oksijen tüketimi artar. Böylece reaktif oksijen radikallerinin üretimi artar. Bazı dokularda antioksidan sistem ile dengelenmeye çalışılır. Dengelenemeyen dokularda ise doku hasarı ortaya çıkabilir (136). Aynı zamanda tiroit dokusunda tiroit hormon üretiminin artması sebebiyle oksidatif radikallerin dengelenemeyen artışı sonrası tiroit dokusunda hasar oluşur (137). Diğer taraftan oksidatif stresin otoimmün hastalıkların patogenezinde etkili olduğuna dair kanıtlar da vardır. Bunu inflamasyonu arttırması, immünolojik toleransı bozması ve proapoptotik etki ile yaptığı varsayılmaktadır. Bazı çalışmalarda oksidatif stres varlığında immün cevabın artışı ve bunun Graves hastalığı ile ilişkisi düşünülmektedir (138).

Çalışmamızda otoimmün bir hastalık olan Graves hastalığında oksidatif stres göstergeleri olan TAS, TOS, 8-OHdG, PC değerleri ile OSI ve tiyol/disülfid oranları ölçüldü. Sonra sağlıklı kontrol grup ile karşılaştırma yapılarak farklar ve ilişkiler incelendi. Graves grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında TOS değeri ve OSI oranı kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p<0,05$). Daha önce yapılan çalışmalarda yaptığımız çalışmada olduğu gibi oksidatif stresin Graves hastalığında arttığı gösterilmiştir. Bu veriler, artmış oksidatif stresin Graves hastalığı gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir. Marcocci ve arkadaşları Graves hastalığında oksidatif stresin yüksek olduğunu göstermiştir (139). Aslan ve arkadaşları ile Erdamar ve arkadaşları hipertiroidizmde oksidatif stresin yüksek olduğunu ileri sürmüşlerdir (140, 141).

Çalışmamızda protein karbonil seviyesi Graves hastalarında sağlıklı gruba göre anlamlı olarak fazla çıkmıştır ($p<0,05$). Bizim çalışmamıza benzer olarak Çakatay ve ark. (142) hipertiroidi hastalarının plazma karbonil düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Bir başka çalışmada Venditti ve ark. (143) hipertiroidili sıçanların kalp ve karaciğerinde protein karbonil düzeylerinde anlamlı artışlar bulmuşlardır. Bu veriler Graves hastalarında protein hasarının anlamlı şekilde arttığını göstermektedir.

Protein tiyol grupları oksidasyon zincirini kırma özelliğine sahip önemli antioksidanlardandır. Plazma protein tiyol grupları oksidatif hasara karşı hassas olup koroner

arter hastalığı, romatoid artrit, diabetes mellitus gibi oksidatif hasarın olduğu hastalıklarda düştüğü gösterilmiştir (144,145).

Tiyoller alkollerin kükürt analoglarıdır (146). Disülfitler bitişik çift kükürt atomu içeren yapılardır. Dinamik tiyol/disülfit dengesi antioksidan reaksiyonlarda, detoksifikasyonda, enzim aktivitesinin regulasyonunda, apoptozisde, transkripsiyonda ve hücrel sinyal iletim mekanizmalarında önemli rol oynar. Anormal tiyol/disülfit denge düzeylerinin; kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, kanser, kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde etkisi vardır. Oksidatif stres durumunda proteinlerin, düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin tiyol grupları, ortamda bulunan oksijenize ajanlarla reaksiyona girerek reversible disülfit bağlarını meydana getirirler. Vücuttaki dinamik tiyol/disülfit dengesi bu reversible disülfit bağları ve oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarıyla korunmaktadır. Tiyol/disülfit dengesi yaşamsal bir rol oynar. Proteinlerin tiyol gurubunun kaybı proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliğe sebep olan mekanizmalardır (147).

Biz de çalışmamızda Graves hastaları üzerinde oksidatif stresi değerlendirebilmek için natif tiyol, total tiyol, disülfit düzeyleri ile natif tiyol/total tiyol, disülfit/total tiyol, disülfit/natif tiyol oranlarını araştırdık. Şimdiye kadar Graves hastalarında yeni bir oksidatif stres parametresi olan tiyol/disülfit dengesi hakkında literatürde herhangi bir araştırma yapılmamıştır. Graves hastaları ile kontrol grubu arasında disülfit değeri açısından istatistiksel olarak sınırda anlamlılık vardır. Fakat Graves hastalarının disülfit değeri kontrol grubuna göre daha yüksekti. Diğer taraftan Graves hastalarında kontrol grubuna göre natif tiyol, total tiyol seviyeleri ile native tiyol/total tiyol oranlarını istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). Ayrıca disülfit/natif tiyol ve disülfit/total tiyol oranları anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Ateş ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hipertansiyonu olan hastaların kontrol grubuna göre disülfit değerlerinin yüksek olduğu görülmüştür. Ek olarak hipertansiyonlu hastalarda disülfit, disülfit/natif tiyol oranı ve disülfit/total tiyol oranının kontrol grubuna göre dengenin disülfit lehine doğru kaydığını; Tiyol, total tiyol seviyeleri ve tiyol/total tiyol oranının ise düştüğü saptanmıştır (148).

Yücel ve arkadaşlarının FMF olan gebe hastalarda yaptıkları bir çalışmada hasta grubunda disülfit değerlerinin kontrol gruba göre yüksek olduğu belirlenmiştir, bu hastalarda natif tiyol ve total tiyol değerleri kontrol grubunda hasta gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (149). Türkoğlu ve arkadaşlarının santral seröz retinopatili hastalarda yaptıkları bir çalışmada hasta grupta disülfit/natif tiyol oranının ve disülfit/total tiyol oranının disülfit yönünde yükseldiği, natif tiyol/total tiyol oranının ise düşük olduğu saptanmıştır (150).

Çalışmamızda Graves hastalarında ST3 ve ST4 değerleri ile tiyol disülfid ve diğer oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişki karşılaştırıldı. ST3 ve ST4 seviyeleri ile natif tiyol, total tiyol seviyeleri ve natif tiyol/total tiyol oranı arasında negatif yönlü ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). ST3 ve ST4 seviyeleri ile disülfid, PC, TOS seviyeleri ve disülfid/natif tiyol, disülfid/total tiyol, OSI oranları arasında pozitif yönlü korelasyon bulundu ($p<0,05$). Bu veriler ST3 ve ST4 düzeylerinin tiyol/disülfid dengesi arasında bir ilişki olduğunu bize açıkça göstermiştir.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak Graves hastalarında kontrol grubuna göre TOS, protein karbonil, disülfid seviyeleri ve OSİ oranı belirgin bir şekilde artmış, tiyol düzeyleri ise azalmıştır. TSH, ST3 ve ST4 seviyelerindeki bu değişimler serbest radikal oluşumunu tetiklemiş olup OSİ oranında ve TOS, protein karbonil, disülfid seviyelerinde yükselmeye neden olmuştur. Vücudu oksidatif stresten koruyan doğal bir antioksidan olan tiyol gruplarındaki düşüş oksidatif hasarın önemli bir göstergesidir. TSH seviyesinin düşüklüğü ile ST3 ve ST4 seviyelerinin yüksekliği antioksidan defans sisteminde değişime ve dokuda peroksidasyona neden olduğunu düşündürmektedir.

İntraselüler ve ekstraselüler hasardan korunma mekanizmasının başlıca parçası olan tiyoller de herhangi bir oksidatif stres durumunda aktifleşerek antioksidan özelliklerini yerine getirerek hücreleri serbest oksijen radikallerine karşı muhafaza etmektedirler. Graves hastalığında gelişen oksidatif stres sonucunda serbest radikaller artmakta ve hücreleri korumak için mevcut olan tiyoller aktif hale gelerek antioksidan özellik göstermektedir. Bu durumun da tiyol miktarının azalmasına ve serbest radikallerle reaksiyon sonucunda meydana gelen disülfid miktarının artmasına neden olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca oksidatif stres parametrelerinin ve tiyol/disülfid düzeylerinin ölçülmesi Graves hastalarında oksidatif stresin belirlenmesinde önemli bir gösterge olabileceği kanısına varılmıştır. Diyetle birlikte alınan antioksidan miktarının artırılmasının, vücutta oluşan tiyol bileşiklerinin artmasına ve oksidatif stresin azalmasına neden olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kologlu S. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Medical Network & Nobel. 1.Baskı: 1996; s. 139-158.
2. Gilbert JA, Gianoukakis AG, Salehi S. Monoclonal Pathogenic Antibodies to the Thyroid-Stimulating Hormone Receptor in Graves' Disease with Potent Thyroid-Stimulating Activity but Differential Blocking Activity Activate Multiple Signaling Pathways. The Journal of Immunology. 2006; 176: 5084.
3. İliçin G, Biberoglu K. Temel İç Hastalıkları. Cilt 2. Güneş Kitabevi, Türkiye, 1997: 1702-1711.
4. Gough SCL. The genetic of Graves disease. Endocrinology and Metab. Clinics North America 2000;29-2: 255.
5. Prof. Dr. Taylan Kabalak. Tiroid ve Otoimmünite. Tiroid El Kitabı, Güven yayıncılık 2009; s: 353-360.
6. Bianchi G. Solaroli E. Zaccheroni V. Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with Hyperthyroidism: effect of treatment. Horm Metab Res. 1999; 31: 620-624.
7. Scandalios JG: The rise of ROS. TRENDS in Biochemical Sciences, 2002; 27: 483-486.
8. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. Science, 1987; 235:4792;1043-6.
9. Davies TF. The pathogenesis of Graves' disease, in Werner&Ingbar's the Thyroid (9): A Fundamental and Clinical Text, L.E. Braverman and R.D. Utiger, Editors. 2005, Lippincott Williams&Wilkins: Philadelphia. p. 458.
10. Bartalena L. Hyperthyroidism and thyrotoxicosis. Endocrinology and Metab. McGraw-Hill International (UK) Ltd; 2001, p:161.
11. Erdoğan MF, Gürsoy A. Tirotoksikoz: Tanı ve Tedavi. Tiroidoloji 1. Baskı; 2012;6: 122- 165.
12. Yoshiuchi K, Kumano H, Nomuro S, Yoshimura H, Ito K, Kanaji Y, Ohashi Y, Kuboki T, Suematsu H. Stressful life events and smoking were associated with Graves disease in women but, not in men; Psychosomatic Medicine, 1998 60: 182-185.
13. Melver B. The pathogenesis of Graves Disease. Endocrinol and Metab. Clinics North America; 1998; 29-2: 255.

14. Büyüköztürk K, Molvalılar S. Tiroid Hastalıkları. İç hastalıkları; 2007; s: 374-379.
15. Rivkees SA. The treatment of Graves' disease in children. JPEM, 2006; 19: 1095-1111.
16. Read CH, Tansey MJ, Menda Y. 36 years retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 4229-4233.
17. Bossowski AT, Reddy V, Perry LA. Clinical and endocrine features and long-term outcome of Graves' disease in early childhood. J Endocrinol Invest; 2007; 30: 388-392.
18. Büyüköztürk K, Molvalılar S. Tiroid Hastalıkları. İç hastalıkları; 2007; S: 374-379.
19. Kabalak T. Tirotoksikozlar, Graves hastalığı. Taylan Kabalak, Candeğer Yılmaz, Mehmet Tüzün, Endokrinoloji El Kitabı, 2003; s:213.
20. Shafer RB, Prentiss RA, Bond HJ. Gastrointestinal transit in thyroid disease. Gastroenterology, 1984; 86: 852-855.
21. Gürlek A, Cobankara V, Bayraktar M. Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy. J Clin Gastroenterol, 1997; 24: 180-183.
22. Reed L, Sidney HI. The thyroid gland. Williams Textbook of Endocrinology, 1992; s:357-437.
23. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson L. Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc-Graw-Hill, Newyork, 2008; 18; 2069-2078.
24. Levey GS, Klein I. Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. Am J Med; 1990; 88: 642-646.
25. Roffi M, Cattaneo F. Endokrin Sistem ve Kalp. Topol EJ. Textbook of Cardiovascular Medicine. Güneş kitabevi. Türkçe 3. Baskı. Çev. Ed: Ömer Kozan; 2008; 35: 595-603.
26. Mintz G, Pizzarello R, Klein I. Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assesment and response to treatment. J Clin Endocrinol Metab, 1991; 73: 146-150.
27. Freedberg AS, Papp JG, Williams EM. The effect of altered thyroid state on atrial intracellular potentials. J Physiol; 1970; 207: 357-369.
28. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. Fertil Steril; 2000; 74: 1063-1070.
29. Palacios A, Cohen MA, Cobbs R. Apathetic hyperthyroidism in middle age. Int J Psychiatry Med, 1991; 21: 393-400.
30. Toh SH, Claunch BC, Brown PH. Effect of hyperthyroidism and its treatment on bone mineral content. Arch Intern Med, 1985; 145: 883-886.

31. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Inoue M, Koizumi K, Onaya T. Change in bone mineral density in patients with hyperthyroidism after attainment of euthyroidism by dual energy X-ray absorptiometry. *Thyroid*; 1994; 4: 179-182.
32. Dias Da Silva MR, Cerutti JM, Arnaldi LA, Maciel RM. A mutation in the KCNE3 potassium channel gene is associated with susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 4881-4884.
33. Loviselli A, Mastinu R, Rizzolo E, Massa GM, Velluzzi F, Sammartano L, Mela Q, Mariotti S. Circulating telopeptide type I is a peripheral marker of thyroid hormone action in hyperthyroidism and during levothyroxine suppressive therapy. *Thyroid*, 1997; 7: 561-566.
34. Burch HB, Bahn R. Graves opthalmopathy. Lesile De Groot&J. Larry Jameson. *Endocrinology* 5. ed. 2006, S: 2029.
35. Ohno M, Hamada N, Yamakawa J, Noh J, Morii H, Ito K. Myasthenia gravis associated with Graves' disease in Japan. *Jpn J Med*, 1987; 26: 2-6.
36. Weissel M. Mild clinical expression of Myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid disease (letter). *J Clin Endocrinol Metab*, 1997; 82: 3905-3906.
37. Fein HG, Rivlin RS. Anemia in thyroid disease. *Med Clin North Am*, 1975; 59: 1133-1145.
38. Mariotti S, Pisani S, Russova A, Bechi R, Giacomelli M, Passaleva A, Massai G, Baschieri L, Pinchera A. A solid phase immunoradiometric assay for gastric parietal cell Antibodies. *Clin Exp Immunol*, 1984; 58: 745-753.
39. Erem C, Ersoz HO, Karti SS, Ukinç K, Hacıhasanoglu A, Değer O, Telatar M. Blood coagulation and fibrinolysis in patient with hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest*, 2002; 25: 345-350.
40. Weinstein SP, Watts J, Haber RS. Thyroid hormone increases muscle/fat glucose transporter gene expression in rat skeletal muscle. *Endocrinology*, 1991; 129: 455-464.
41. Mouradian M, Abourizk N. Diabetes mellitus and thyroid disease. *Diabetes Care*, 1983; 6: 512-520.
42. Marino M, Chiovato L, Pinchera A. Graves' Disease. In: Degroot LJ, Jameson JL. *Endocrinology*. 5 ed. Philadelphia, Saunders Elsevier; 2006;100:1995-2028.
43. Hollenberg AN, Monden T, Flynn TR, Boers ME, Cohen O, Wondisford FE. The human thyrotropin releasing hormone gene is regulated by thyroid hormone through

- two distinct classes of negative thyroid hormone response elements. *Mol Endocrinol*, 1995; 9: 540-550.
44. Segerson TP, Kauer J, Wolfe HC, Mobtaker H, Wu P, Jackson IM, Lechan RM. Thyroid hormone regulates TRH biosynthesis in the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus. *Science*; 1987; 238: 78-80.
 45. Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid*, 1994; 4: 225-32.
 46. Anonymous. Amiodarone and the thyroid: the Janus response. *Lancet*, 1987; 2: 24-5.
 47. Wiersinga WM. Amiodarone and the thyroid. In: Weetman AP, Grossman A (eds). *Pharmacotherapeutics of the thyroid gland*. Berlin: Springer Verlag, 1997; 225-87.
 48. Newnham HH, Topliss DJ, Legrand BA, Chosich N, Harper RW, Stockigt JR. Amiodarone induced hyperthyroidism assessment of the predictive value of biochemical testing and response to combined therapy with propylthiouracil and perchlorate. *Aust NZ J Med*, 1988; 18: 37-44.
 49. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Braverman LE, Pinchera A. Amiodarone: a common source of iodine induced thyrotoxicosis. *Horm Res*; 1987; 26: 158-71.
 50. Amma LL, Campos-Barros A, Wang Z, Vennström B, Forrest D. Distinct tissue specific roles for thyroid hormones receptors beta and alpha 1 in regulation of type 1 deiodinase expression. *Mol Endocrinol*, 2005; 15: 467-475.
 51. Forrest D, Golarai G, Connor J, Curran T. Genetic analysis of thyroid hormone receptors in development and disease. *Recent Prog Horm Res*, 1996; 51: 1-22.
 52. Usala SJ. New developments in clinical and genetic aspects of thyroid hormone resistance syndromes. *Endocrinologist*, 1995; 5: 68-76.
 53. Glinoe D. Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Horm IGF Res*, 2003; 13: S45- 54.
 54. Smith CM, Gavranich J, Cotterill A, Rodda CP. Congenital neonatal thyrotoxicosis and previous maternal radioiodine therapy. *BMJ*, 2000; 320: 1260-1.
 55. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Topping O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol*, 2008; 158: 69-75.
 56. Polak M, Legac I, Vuillard E, Guibourdenche J, Castanet M, Luton D. Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. *Horm Res*, 2006; 65: 235-42.

57. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*, 2011; 21: 1081-125.
58. McLachlan SM, Rapoport B. Thyrotropin-blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa. *Thyroid*, 2013; 23: 14-24.
59. Wu SY, Chopra IJ, Solomon DH, Johnson DE. The effect of repeated administration of ipodate in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1978; 47: 1358-62.
60. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2008; 11: 333-375.
61. Mandel SJ, Larsen PR, Davies TF. Thyrotoxicosis. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12 ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011; 12: 362-405.
62. Chiovato L, Pinchera A. Stressful life events and Graves disease. *European journal of endocrinology*, 1996; 134, 680-682.
63. Gefner DL, Azukizawa M, Hershman JM. Propylthiouracil blocks extrathyroidal conversion of throxine to triiodothyronine and augments thyrotropin secretion in man. *J Clin Invest*, 1975; 55: 224-229.
64. Christoffolete MA, Ribeiro R, Singru P, Fekete C, da Silva WS, Gordon DF, Huang SA, Crescenzi A, Harney JW, Ridgway EC, Larsen PR, Lechan RM, Bianco AC. Atypical expression of type 2 iodothyronine deiodinase in thyrotrophs explains the thyroxine-mediated pituitary thyrotropin feedback mechanism. *Endocrinology*, 2006; 147: 1735-1743.
65. Marcello B, Irene B, Giampaola P. Stress and Autoimmune Thyroid Disease, neuroimmunomodulation; 2006;13: 309-317.
66. Mann K. Etiology and pathophysiology of Graves disease. *Pubmed*, 1999; 1: 29-34.
67. Kraemer MH. Relationship between HLA antigens and infectious agents in contributing towards the development of Graves Disease. *Immunol Invest*, 1998; 27 (1-2): 17.
68. St Germain DL, Hernandez A, Schneider MJ, Galton VA. Insights into the role of deiodinases from studies of genetically modified animals. *Thyroid*, 2005; 15: 905-916.
69. Schneider MJ, Fiering SN, Thai B, Wu SY, St Germain E, Parlow AF, St Germain DL, Galton VA. Targeted disruption of the type 1 selenodeiodinase gene (*Dio1*)

- results in marked changes in thyroid hormone economy in mice. *Endocrinology*, 2006; 147: 580-9.
70. Saberi M, Sterling FH, Utiger RD. Reduction in extrathyroidal triiodothyronine production by propylthiouracil in man. *J Clin Invest*, 1975; 55: 218-223.
71. Bahn SR, Burch BH, Cooper SD, Garber RJ, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall R, Montori MV, Rivkees AS, Ross JA and Stan MN. *Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists*. *Thyroid*, 2011; 21: 1169.
72. Bindu N, Hodak SP. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2007; 36: 617.
73. Davies TF, Larsen R. Thyrotoxicosis. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (Eds) *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders, Philadelphia, 2008; p:333.
74. LaFranchi S. Disorders of the Thyroid Glands. In: Kliegman RM, Behram RE, Jensen HB, Stanton BF (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007; 2332-2337.
75. Bosetti C, Kolonel L, Negri E. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. VI. Fish and shellfish consumption. *Cancer Causes Control*. 2001; 12(4): 375-82.
76. Abuja PM, Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clinica Chimica Acta*. 2001; 306:1-1.
77. Kaynak K. Akciğer kanserinde oksidatif hasarın rolü. *Solunum*, 2002; 4(4): 468-473.
78. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free radicals in biology and medicine*. 2th Ed. Oxford: Clarendon Pres, 1989; 125.
79. Zwart De LL, Meerman JHN, Commandeur JNM, Vermeulen NPE. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radical Biology and Medicin*. 1999; 26: 202-226.
80. Aslan R, Şekeroğlu MR, Bayiroğlu F. Serbest Radikal Türlerin Membran Lipid Peroksidasyonuna Etkileri ve Antioksidan Savunma, *Y.Y.Ü Sağlık Bil. Derg.* 1995; 2(1); 137-142.
81. Byung PY. Cellular Defenses Against Damage from Reactive Species. *Physiological Review*. 1994; 74(1): 139-172.

82. Bast A, Haenen G, Goelmen JA. Oxidants and antioxidants: State of the art. *Am J Med.* 1991; 2-13.
83. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine.* 3rd ed. New York: Oxford University Press. 1999; 10-121.
84. Nawar WW. Lipids. In "Food Chemistry". 3rd ed. O.R. Fennema (Ed). New York: Marcel Dekker, 1996; 225-319.
85. Valko M, Leibfritz D, Moncola J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39, 44-84.
86. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition.* 2002; 18(10), 872-879.
87. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huyc C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci.* 2008; 4(2), 89-96.
88. Ali ATMM, Al-Swayeh OA, Al-Rashed RS. Role of oxygen-derived free radicals on gastric mucosal injury induced by ischemiareperfusion. *Saudi J Gastroenterol.* 1996; 2(1), 19-28.
89. Devasagayam TPA, Tilak JC, Boloor KK. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India.* 2004; 52, 794-804.
90. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* 2002. 82(1), 47-95.
91. Kuraoka I, Robins P, Masutani C. Oxygen free radical damage to DNA. Translesion synthesis by human DNA polymerase eta and resistance to exonuclease action at cyclopurine deoxynucleoside residues. *J Biol Chem.* 2001; 276(52), 49283-49288.
92. Sarma AD, Mallick AR, Ghosh AK. Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *Int J Pharm Sci Res.* 2010; 1(3), 185-192.
93. Devasagayam TPA, Boloor KK, Ramsarma T. Methods for estimating lipid peroxidation: Analysis of merits and demerits (minireview). *Indian J. Biochem. Biophys.* 2003; 40(5), 300-308.
94. Cankurtaran M. Yaşlılık, yaşlanma mekizmaları, antiaging ve yaşam tarzı değişiklikleri. 7. Ulusal iç hastalıkları kongresi, kongre kitapçığı. 2005; 1-5.
95. Muller FL, Liu Y, Van Remmen H. Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane. *J Biol Chem.* 2004; 279(47), 49064-49073.
96. Miller DM, Buettner GR, Aust SD. Transition metals as catalysts of "autoxidation" reactions. *Free Radic Biol Med.* 1990; 8(1), 95-108.

97. Cadenas E, Sies H. The lag phase. *Free radic res.* 1998; 28(6), 601-609.
98. Rhee SG. Redox signaling: hydrogen peroxide as intracellular messenger. *Exp Mol Med.* 1999; 31(2), 53-59.
99. Sundaresan M, Yu ZX, Ferrans VJ. Requirement for generation of H₂O₂ for platelet-derived growth factor signal transduction. *Science.* 1995; 270, 296-299.
100. Flora SJ. Role of free radicals and antioxidants in health and disease. *Cell. Mol. Biol.* 2007; 53(1), 1-2.
101. Chae HZ, Kang SW, Rhee SG. Isoforms of mammalian peroxiredoxin that reduce peroxides in presence of thioredoxin. *Methods Enzymol.* 1999; 300, 219-226.
102. Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin. Biochem.* 1999; 32(8), 595-603.
103. Betteridge DJ. What is oxidative stress?. *Metabolism.* 2000; 49: 3-8.
104. Lloyd RV, Hanna PM, Mason RP. The origin of the hydroxyl radical oxygen in the Fenton reaction. *Free Radic Biol Med.* 1997; 22(5), 885-888.
105. McCorkle F, Taylor R, Stinson R, Day EJ, Glick B. The effects of a megalevel of vitamin C on the immune response of the chicken. *Poult Sci.* 1980;59(6):1324-7.
106. Akkuş T. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya: Mimoza Yayınları; 1995; 1-80.
107. Malo C, Wilson JX. Glucose modulates vitamin C transport in adult human small intestinal brush border membrane vesicles. *J Nutr.* 2000; 130(1): 63-9.
108. Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *AİBÜ Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 2005; 3: 20-39.
109. Myatt L, Rosenfield RB, Eis ALW. Nitrotyrosine residues in placenta: Evidence of peroxynitrite formation and action. *J Hypertension*, 1996; 28: 488-93.
110. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, disease and ageing. *Trends Biochem Sci.* 2000; 25(10):502-8.
111. Ceballos I, Picot J, Trivier M, Nicole A. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem*, 1992; 38(1): 66-70.
112. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2002; 33: 110-8.
113. Dikici İ. Akut viral hepatitlerle interferon tedavisi görmüş kronik viral hepatitlerde oksidatif stresin araştırılması. Selçuk Üni. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Konya, 1999; 1-73.

114. Percival M. Antioxidants. *Clinical Nutrition Insights*, 1998; 10: 1-4.
115. Witschi A, Reddy S, Stofer B, Lauterburg BH. The systemic availability of oral glutathione. *Eur J Clin Pharmacol*, 1992; 43: 667-9.
116. Podda M, Grundmann- Kollmann M. Low molecular weight antioxidants and their role in skin ageing. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2001; 26: 578-582.
117. Alberts D, Ranger- Moore J, Einspahr J. Safety and efficacy of dose-intensive oral vitamin A in subjects with sun-damaged skin. *Clinical Cancer Research*, 2004; 1875-1880.
118. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress induced cancer. *Chemico Biological Interactions*, 2006; 160: 1-40.
119. Atmaca G. Antioxidant effects of sulfur-containing amino acids. *Yonsei Med J*, 2004; 45(5):776-88.
120. Parcell S. Sulfur in human nutrition and applications in medicine. *Altern Med Rev*, 2002; 7(1):22-44.
121. Sies H, Stahl W, Sunquist A. *Antioxidant Functions of Vitamins*. New York Academy of Sciences, 1994; 7-20.
122. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004; 37: 112-9.
123. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased Oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol*. 2005; 100: 61-4.
124. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005 Dec;38(12):1103-11.
125. Harma M, Koçyiğit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *Mutat Res*, 2005; 5: 49-54.
126. Hu ML, Louie S, Cross CE. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. *J Lab Clin Med*, 1993; 121: 257-262.
127. T. Mano, R. Shinohara, Y. Sawai, N. Oda, T. Nishida, T. Mokuno. Effects of thyroid hormone on coenzyme Q and other free radical scavengers in rat heart muscle. *J. Endocrinol*. 1995; 145; s. 131 – 136.
128. Dallas JS, Foley TP. Hyperthyroidism, In Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology* Fifth edition, Newyork, Marcel Dekker Inc, 2007: 415-42.

129. 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.
130. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative Stres: Relationship with Exercise and Training. *Sports Med*, 2006; 36 (4): 327-358.
131. 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.
132. Mill CP, Chester JA, Riese DJ. EGFR May Couple Moderate Alcohol Consumption to Increased Breast Cancer Risk. *Breast Cancer London*, 2009; 31– 38.
133. Jackson AL, Loeb LA. The Contribution of Endogenous Sources of DNA Damage to the Multiple Mutations in Cancer. *Mutat Res*, 2001. 477(1-2):7-21.
134. Kızıl M. Benzo(A)piren Verilen Ratlarda E Vitamini ve Selenyum Kan ve Dokularda Lipit Peroksidasyonu ve Bazı Antioksidan Enzimler Üzerine Etkileri (tez). Fırat Üniversitesi, Elazığ, 2007.
135. Bustamante J, Guerra LN, Bredeston J, Mordoh J, Boveris A. Melanin content and hydroperoxide metabolism in human melanoma cells. *Exp Cell Res*; 1991; 196, 172-176.
136. Ajjan RA, Watson PF, Weetman AP. Cytokines and thyroid function. *Adv Neuroimmunol*, 1996; 6: 359–386.
137. Gianoukakis AG, Khadavi N, Smith TJ. Cytokines, Graves' disease, and thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*, 2008; 18: 953– 958.
138. Y. Song, N. Driessens, M. Costa. "Roles of hydrogen peroxide in thyroid physiology and disease," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007; 3764–3773.
139. Marcocci C, Leo M, Altea M.A. Oxidative Stress in Graves' Disease. *Eur thyroid J*, 2012; 1: 80/87.
140. Aslan M, Cosar N, Celik H. Evaluation of oxidative status in patients with hyperthyroidism. *Endocrine*. 2011; 74: 118-124.
141. Erdamar H1, Demirci H, Yaman. 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.

142. Çakatay U, Özbey N, Akçay T, Telci A. Hipertiroidi hastalarında plazma oksidatif protein hasarı. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2001;59; 1-5.
143. Venditti P, De Rosa R, Di Meo S. Effect of prolonged exercise on oxidative damage and susceptibility to oxidants of rat tissues in severe hyperthyroidism. Arch Biochem Biophys, 2005; 2, 229-237.
144. Köken T. Hemodiyalizin protein karbonil içeriği ve sülfhidril grupları düzeyi üzerine etkileri. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 2001; 2, 83-85.
145. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. Am J Clin Nutr. 2000;72(2 Suppl):653S-69.
146. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. Biochem Pharmacol. 2006; 71(5): 551-64.
147. Turkyilmaz E, Yildirim M, Cendek BD, Baran P, Alisik M, Dalgaci F. Evaluation of oxidative stress markers and intra-extracellular antioxidant activities in patients with endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Apr; 199: 164-8.
148. Ates I, Ozkayar N, Inan B, Yilmaz FM, Topcuoglu C, Neselioglu S, Erel O, Dede F, Yilmaz N. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension. Endocr Res, 2015; 4: 1-7.
149. Yucel A, Sanhal CY, Daglar K, Kara O, Uygur D, Erel O. Thiol/disulfide homeostasis in pregnant women with Familial Mediterranean fever. Communications in Free Radicals Research; 2016; 31: 1-5.
150. Turkoglu EB, Dikci S, Çelik E, Erel Ö, Neselioglu S, Alışık M, Koca C. Thiol/disulfide homeostasis in patients with central serous chorioretinopathy. Curr Eye Res. 2016; 22: 1-3.

8. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAY FORMU

HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ Etik Kurul Kararı	
TARİH	: 10.06.2016
OTURUM	: 05
SAAT	: 15:00

16/05/15	<p>Karar: Üniversitemiz Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Hakim ÇELİK'in sorumlu araştırmacı olduğu "Graves Hastalarında Oksidatif Stres ve Tiyo / Disülfid Dengesinin Araştırılması" başlıklı çalışmaya Etik Kurulu Onayı verilmesine,</p> <p style="text-align: center;">Oybirliğiyle / Oyçokluğuyla karar verilmiştir.</p> <p style="text-align: center;"><i>Nurten Aksoy</i> ASLIĞIBİDİR Prof. Dr. Nurten AKSOY Etik Kurul Başkanı</p>
----------	--



Sayı : 74059997.050.01.04/102
Konu : Proje

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Etik Kurul Başkanlığı

14/06/2016

Sayın Yrd.Doç.Dr. Hakim ÇELİK
Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Yürütücüsü olduğumuz olduğu "Graves Hastalarında Oksidatif Stres ve Tiyo / Disülfid Dengesinin Araştırılması" başlıklı çalışmaya etik kurul onayı verilmesine, ilişkin Kurulumuzun 10.06.2016 tarih, 05 nolu oturum ye 15 sayılı kararı ekte gönderilmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Nurten Aksoy
Prof. Dr. Nurten AKSOY
Etik Kurul Başkanı

EK: Etik Kurul Kararı (1 Adet)

Nurten Aksoy
Tıp Fakültesi Morfoloji Binası Diyarbakır yolu üzeri Yentçbir Kampüsü 63300 ŞANLIURFA
Telefon : (0 414) 318 30 31 – 318 30 00. Fax: (0 414) 318 31 92 e-mail: etik.kurul@yahoo.com

Ek-2 : İNTİHAL RAPORU

GRAVES HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE
TİYOL/DİSÜLFİT DENGESİNİN ARAŞTIRILMASI

ORIJINALLIK RAPORU

% 12	% 8	% 4	% 6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 2
2	www.turkbiyokimyadernegi.org.tr İnternet Kaynağı	% 2
3	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
4	Submitted to Karadeniz Teknik University Öğrenci Ödevi	% 1
5	openaccess.inonu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
6	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2016 Yayın	<% 1
7	Submitted to University of Wales, Bangor Öğrenci Ödevi	<% 1
8	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1