



**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HİPOTİROİDİZM VE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZMDE**  
**KAN LİPİD PARAMETRELERİ (HDL, LDL, TOTAL**  
**KOLESTEROL, TRİGLİSERİT) İLE TAS, TOS,**  
**PARAOKSONAZ, ARİL ESTERAZ**  
**DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Serap ARSLAN**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı**

**Temmuz-2017**

**KONYA**

**Her Hakkı Saklıdır**

## TEZ KABUL VE ONAYI

Serap ARSLAN tarafından hazırlanan ‘‘Hipotiroidizm Ve Subklinik Hipotiroidizmde Kan Lipid Parametreleri (HDL, LDL, Total Kolesterol, Trigliserit) Ve TAS, TOS, Paraoksonaz, Aril Esteraz Düzeylerinin Değerlendirilmesi’’ adlı tez çalışması 21/07/2017 tarihinde aşağıdaki jüri  yeleri tarafından oy birliği ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

### Jüri  yeleri

### İmza

#### Bařkan

**Prof. Dr. Abdurrahman AKTÜMSEK**

#### Daniřman

**Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM**

####  ye

**Yrd. Doç. Dr. Ali Tefvik UNCU**

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

## **TEZ BİLDİRİMİ**

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

## **DECLARATION PAGE**

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Serap ARSLAN

21.07.2017

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS

# HİPOTİROİDİZM VE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZMDE KAN LİPİD PARAMETRELERİ (HDL, LDL, TOTAL KOLESTEROL, TRİGLİSERİT) İLE TAS, TOS, PARAOKSONAZ, ARİL ESTERAZ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Serap ARSLAN**

**Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı**

**Danışman: Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM**

**2017, 61 Sayfa**

**Danışman: Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM**

**Prof. Abdurrahman AKTÜMSEK**

**Yrd. Doç. Dr. Ali Tefvik UNCU**

Çalışmamızda overt hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizmli hastalarda kan lipid parametreleri olan HDL, LDL, Total kolesterol ve trigliserit ile TAS, TOS, paraoksonaz ve aril esteraz düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı. D.P.Ü Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastalar içerisinde 45 overt hipotiroidi, 45 ötroit, 45 subklinik hipotiroidi şeklinde 3 grup oluşturularak incelendi. Bu hastalardaki kan lipid parametreleri, TAS, TOS, paraoksonaz ve aril esteraz seviyelerindeki farklılıklar ölçüldü. Subklinik Hipotiroid ve overt hipotiroid hasta grubunda kontrollerle karşılaştırıldığında LDL kolesterol, trigliserit, total kolesterol, TOS, OSI düzeyi kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulundu. HDL kolesterol, TAS, PON-1, ARYL düzeyi ise kontrol grubuna kıyasla her iki grupta da anlamlı olarak düşük bulundu. Yaptığımız çalışmada tiroid hormonlarının eksikliğinde vücuttaki yağ metabolizmasının etkilendiği ve buna bağlı olarak işlev yapan paraoksonaz ve aril esteraz enzimlerinin etkilendiği görülmektedir. Bu değişen hormon düzeyine göre vücutta oluşan oksidanların arttığı ve vücutta diğer sistemlerin de etkileneceği söylenebilir. Hipotiroidi hastalarında total oksidan seviyesi artarken total antioksidan seviyesi azaldığı tespit edilmiş olup hastalarda bu durumun olumsuz etki gösterdiği, çeşitli hastalıklarda neden olduğu ve sonuçta vücuttaki metabolik değişiklikler nedeniyle hastaların ateroskleroz gibi hastalıklar için risk faktörü taşıdığı açıktır.

**Anahtar Kelimeler:** ARYL, Lipid parametreleri, PON-1, TAS, TOS, OSI

## **ABSTRACT**

**M. Sc. THESIS**

**THE EVALUATION of TAS, TOS, PON AND ARYLESTERASE LEVELS  
WITH BLOOD LIPID PARAMETERS (HDL, LDL, TOTAL CHOLESTEROL,  
TRIGLYCERIDES) in HYPOTHYROIDISM and SUBCLINICAL  
HYPOTHYROIDISM**

**Serap ARSLAN**

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF  
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY  
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE  
IN MOLECULAR BIOLOGY**

**Advisor: Assoc. Prof. Mustafa YÖNTEM**

**2017, 61 Pages**

**Jury**

**Advisor: Assoc. Prof. Mustafa YÖNTEM**

**Prof. Abdurrahman AKTÜMSEK**

**Asst. Prof. Ali Tevfik UNCU**

In our study, we aimed to evaluate the levels HDL, LDL, total cholesterol, triglyceride and TAS, TOS, paraoxonase and arylesterase in patients with overt hypothyroidism and subclinical hypothyroidism. 45 patients with overt hypothyroidism, 45 patients with euthyroidism and 45 patients with subclinical hypothyroidism were studied in the patients who applied to D.P.U. Kütahya Evliya Çelebi Training and Research Hospital. Differences in blood lipid parameters, TAS, TOS, paronoxonase and arylesterase levels in these patients were measured. Subclinical hypothyroidism and overt hypothyroid patients were significantly higher than controls in LDL cholesterol, triglyceride, total cholesterol, TOS, OSI levels. HDL cholesterol, TAS, PON-1 and ARYL levels were significantly lower in both groups compare to the control group. In our study, it was observed that the deficiency of thyroid hormones affected the fat metabolism of the body and affected enzymes such as paraoxanase and aryl esterase. According to this changing hormone level, it can be said that the oxidants that are formed in the body increase and that it will be affected in other systems in the body. It has been found that total oxidant level decreases in hypothyroid patients while total antioxidant level decreases in these patients and this results in various diseases which have negative effects on them and as a result metabolic changes in the body cause the risk factors for diseases such as atherosclerosis.

**Keywords:** ARYL, Lipid parameters, PON-1, TAS, TOS, OSI

## ÖNSÖZ

Çalışmalarım boyunca bana her konuda yardımcı olan, yol gösteren, yardımlarını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli danışmanım Sayın Doç. Dr. Mustafa YÖNTEM'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bu çalışmalar devam ettiği sürece her konuda yardımını esirgemeyen arkadaşım Behiç Selman ERDOĞDU'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Serap ARSLAN

KONYA-2017

## İÇİNDEKİLER

ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
KISALTMALAR .....	ix
1. GİRİŞ .....	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI .....	5
2.1. Tiroid Bezi ve Özellikleri .....	5
2.1.1. Tiroid bezi ve hormonları .....	6
2.1.2. Tiroid hormonlarının biyosentezi .....	7
2.1.2.1. Tiroid bezi üzerine etkili hormonlar .....	7
2.1.2.2. Tiroid hormonlarının yapısı .....	8
2.1.2.3. Tiroid hormonlarının salınması ve düzenlenmesi.....	9
2.1.2.4. Tiroid hormonlarının ve metabolitlerinin taşınması .....	10
2.1.3. Tiroid hormonlarının organizma üzerindeki etkileri .....	11
2.1.3.1. Sempatik sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine etkisi.....	11
2.1.3.2. Solunum sistemi üzerine etkisi .....	12
2.1.3.3. Gastrointestinal kanal üzerine etkisi .....	12
2.1.3.4. Sinir sistemi üzerindeki etkisi.....	12
2.1.3.5. Kas ve kemik sistemi üzerine etkisi.....	12
2.1.3.6. Hemapoetik etkisi .....	12
2.1.3.7. Endokrin bezler üzerine etkisi .....	12
2.1.3.8. Seksüel fonksiyonlar üzerine etkisi .....	13
2.1.3.9. Büyüme gelişme üzerine etkileri .....	13
2.1.4. Tiroid hormonlarının metabolizma üzerine etkisi .....	13
2.1.4.1. Bazal metabolizma ve vücut ağırlığına etkisi .....	13
2.1.4.2. Tiroid hormonlarının periferik etkisi .....	13
2.1.4.3. Vitamin metabolizması üzerine etkisi.....	14
2.1.4.4. Kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerine etkisi.....	14
2.1.4.5. Karbonhidrat metabolizması üzerine etkisi .....	14
2.1.4.6. Protein metabolizması üzerine etkisi .....	14
2.1.4.7. Yağ metabolizması üzerine etkisi .....	15
2.2. Tiroid Bezi Hastalıkları .....	15
2.2.1. Tiroid hastalıkları tanı yöntemleri .....	16
2.2.1.1. Biyokimyasal Yöntemler ile tanı .....	16
2.2.1.2. Radyolojik Yöntemler ile tanı.....	17
2.3. Serbest Radikaller .....	17
2.3.1. Serbest radikal oluşturan başlıca mekanizmalar ve serbest radikallerin oluşum yerleri .....	18
2.3.2. Hücrede serbest oksijen radikallerinin kaynakları .....	19
2.3.2.1. Süperoksit radikali ( $O_2^-$ ).....	19
2.3.2.2. Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) .....	19

2.3.2.3. Hidroksil radikali (HO <sup>·</sup> ).....	20
2.3.2.4. Singlet oksijen (O <sub>2</sub> ↑↓).....	20
2.3.2.5. Nitrik oksit (NO <sup>·</sup> ).....	20
2.3.3. Serbest radikallerin organizaya etkileri .....	21
2.4. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	21
2.4.1. Antioksidan etki tipleri .....	23
2.4.2. Oksidatif stres .....	24
2.4.3. Total antioksidan seviyesi.....	24
2.5. Paraoksonaz ve Aril Esteraz .....	24
2.5.1. PON-1'in fizyolojik fonksiyonu .....	25
2.5.2. PON-1'in Hücrelerden Salınımı .....	26
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>28</b>
3.1. Materyal .....	28
3.2. Metod .....	28
3.3. İstatistiki Analizler.....	30
<b>4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....</b>	<b>31</b>
4.1. Araştırma Sonuçları .....	31
4.2. Tartışma .....	40
<b>5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....</b>	<b>46</b>
5.1 Sonuçlar .....	46
5.2 Öneriler .....	46
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>47</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>56</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>61</b>

## KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
AMA	: Antimikrozomal Antikor
ANTI-TG	: Tiroglobulin Antikor
ANTI-TPO	: Tiroid Peroksidaz Antikor
ANTI- TRAb	: TSH reseptör antikorları
ARYL	: Arilesteraz
ATA	: Antitiroglobulin Antikor
ATP	: Adenozin trifosfat
DİT	: Diiyodotirozin
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
ETZ	: Elektron Taşıma Zinciri
FSH	: Folikül Stimüle Eden Hormon
FT <sub>3</sub> : ST <sub>3</sub>	: Serbest Triiyodotironin
FT <sub>4</sub> : ST <sub>4</sub>	: Serbest Tiroksin
FTSH	: Serbet TSH
GER	: Granüllü Endoplazmik Retikulum
GH	: Growth hormon (Büyüme hormonu)
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
LCAT	: Lesitin kolesterol asiltransferaz
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	: Luteinizan hormon
MİT	: Monoiyodotirozin
mRNA	: Mesajcı RNA
OH	: Overt(Klinik) Hipotiroidi
PON 1	: Paraoksanaz 1
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RNA	: Ribonükleik Asit
RNS	: Reaktif Nitrojen Türleri
SH	: Subklinik Hipotiroidi
STH	: Somatotropik Hormon
T <sub>3</sub>	: Triiyodotironin
T <sub>4</sub>	: Tiroksin
TAS	: Total Antioksidan Seviyesi
TBG	: Tiroksin Bağlayan Globulin
TBPA: TTR	: Tiroksin Bağlayan Prealbümin
TG	: Tiroglobulin
TOS	: Total Oksidan Seviyesi
TPOAb	: Antitiroperoksidaz
TRH	: Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Stimüle Eden Hormon
VİP	: Vazoaktif İntestinal Peptit
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

## 1. GİRİŞ

Tiroid bezi endokrin sistemin bir üyesidir. Kalkansı bir bez olan tiroid bezinden tiroid hormonu salgılanır. Bu salgıların vücudun başka bölgelerindeki hedef hücrelere ulaşabilmesi için kana veya lenfe verilmesi gerekir. Tiroid hormonlarının eksikliği ya da nadiren etkisizliği sonucu hipotiroidizm denilen metabolik yavaşlama sendromu ortaya çıkar.

Tiroid hormonlarının vücut metabolizmasında etkili olduğu ve bu hormonların az, normal veya fazla salgılanması durumunda lipid metabolizmasını etkilediği bilinmektedir (Meier ve ark., 2001). Tiroid hormonlarının memelilerin dokularındaki bazal metabolizmayı ve enerji metabolizmasını hızlandırdığı bilinmektedir (Venditti ve ark., 1997). Tiroid hormonlarının enerji metabolizmasındaki etkisinin; oksijen tüketimi, mitokondriyal işlevleri ve mitokondriyal solunum zinciri elemanlarının etkinliğini ve sayısını değiştirip, mitokondriyal solunumu arttırmak olduğu söylenebilir (Bianchi ve ark., 1999; Constantini, 1998). Tiroid hormonlarının sebep olduğu hipermetabolik durum, mitokondriyal elektron transportunda ubikinon bölgesindeki süperoksit miktarını artırır. Artan süperoksit radikalleri birçok reaktif türlerin oluşumuna öncülük eder (Venditti ve ark., 1997).

Vücudumuzda serbest radikallerin neden olduğu hasarı önleyen doğal savunma sistemi vardır. Hücrelerin korunmasına yönelik olan bu olay, normal koşullarda yeterli miktarda koruyucu enzim ve kimyasal bileşiklerin sentezlenmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır (Scandalios, 2002). Hipotiroidizmde yavaşlayan bazal metabolizmanın serbest radikaller ve antioksidan savunma dengesinde değişmelere sebep olduğu bilinmektedir. Antioksidan savunma sisteminin zayıflaması durumunda oksidatif stres artışı ve buna bağlı olarak lipid, protein ve DNA üzerinde oksidatif hasara neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Hipotiroidizmde, son yıllarda yapılan çalışmalarda metabolik faaliyetler sonucunda serbest radikallerinin miktarının düştüğü ve dokuların lipid peroksidasyonuna karşı korunduğu bildirilmiştir (Costantini ve ark., 1998).

HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein), LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein)deki oksidatif değişimlerin önlenmesini sağlar. HDL yapısındaki antioksidan enzim özelliğindeki paraoksonaz 1 (PON1)'ın, LDL oksidasyonun önlenmesini sağlar. HDL'nin koruyucu etkisini artırır (Mackness ve ark., 2004). PON1, HDL'nin apoA-I ve

apoJ proteinleri ile alakalıdır (Wilson ve Easterbrook-Smith, 2000; Michel ve ark., 1997). ApoA-I, HDL'nin yapısal proteindir. Bu protein PON1'in N-terminaliyle HDL fosfolipidlerine bağlanır. Normal HDL seviyesine rağmen düşük PON1 aktivitesi, HDL'nin LDL'yi oksidasyondan koruma etkisinin azalmasına neden olur (Navab ve ark., 1997).

Bu çalışmada; klinik ve subklinik hipotiroidizm de kan lipid parametreleri olan HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit ve total antioksidan seviyesi (TAS), total oksidan seviyesi (TOS), HDL yapısında bulunup antioksidan bir enzim olan paraoksanaz (PON-1), arilesteraz düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Hipotiroidi olan hastalarda yapılan çalışmalara bakıldığında büyük çoğunluğunda hiperlipidemi; total kolesterol, HDL, LDL ,trigliserit miktarının artışı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte lipid düzeyleri arasındaki ilişki yeterince açık olmayıp birbiriyle çekişkili çalışmalar da göze çarpmaktadır.

Ülkemizde daha önce yapılan bir çalışmada Şen ve arkadaşları subklinik hipotiroidi belirlenen hastaların kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol ve LDL kolesterol değerlerinde dislipidemi görülen hastalar içerisinde anlamlı bir istatistiki açıdan fark olmadığını belirtmiştir (Şen ve ark., 2007). Yaptığımız literatür taramasında Caranis ve arkadaşlarının ve Danese ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı çalışmasında subklinik hipotiroidizmde serum total kolesterol seviyeleri yüksek ve HDL kolesterol seviyelerinin ise düşük bulunduğu belirtilmiş olup bu bulgular bizim bulgularımız ile uyum içindedir (Caranis ve ark.,2000; Danese ve ark., 2000). Başka bir çalışmada ise subklinik hipotiroidili hasta grubunun serum total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit seviyeleri ötroid grubu göre yüksek bulunduğu halde HDL kolesterol düzeylerinin SH ve ötroid grup için anlamlı bir fark gözlenmediği iddia edilmiştir (Tamer ve ark., 2007). Prasad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tamer ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu olduğu görülmektedir (Prasad ve ark., 2016). Başka bir çalışmada ise hipotiroidili hastaların kontrol grubuna göre trigliserit düzeyinde anlamlı bir istatistiki açıdan bir önemlilik görülmediği halde; kolesterol, HDL, LDL düzeylerinde ise bir önemlilik tespit edilmiştir (Yetmiş ve ark., 2011). Deraz ve arkadaşlarının çalışmasında subklinik hipotiroidili ve overt hipotiroidli hastalarda trigliserit, total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş iken HDL kolesterol de ise anlamlı ölçüde düşük sonuçlar elde edilmiştir (Deraz ve ark., 2016). Bizim çalışma sonucunda da çoğu çalışmacı ile aynı veriler elde edildi. Çalışmamız sonucunda hasta

gruplarımız da ötroit gruba kıyasla total kolesterol, trigliserit, LDL seviyeleri anlamlı şekilde yüksek iken HDL seviyesi anlamlı şekilde düşük izlendi.

Subklinik hipotiroidizm de oksidatif stresle ilişkili veriler çok azdır. Hipotiroidizmde oksidatif stresin artıp artmadığı ile ilgili veriler çelişkilidir. Torun ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada oksidatif stresin kontrollere göre yükseldiğini göstermişlerdir (Torun ve ark., 2009). Cebeci ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada oksidatif stresin subklinik hipotiroidili hastalarda yüksek olduğunu bulmuşlar (Cebeci ve ark., 2011). Haribabu ve arkadaşları oksidatif stresin SH ve OH hipotiroidili hastalarda artmış olduğunu bulmuşlar (Haribabu ve ark., 2013). Öztürk ve arkadaşları ise OH hastalarda oksidatif stresin arttığı fakat SH hastalarda artmadığını göstermişlerdir (Öztürk ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda ise literatürler ile uyumlu olarak SH ve OH hastalarında TOS düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistikî açıdan anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür.

Cebeci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı grup ile hipotiroidili grup arasında yaptığı ölçümlerde total antioksidan kapasitesinin SH'li hastalarda anlamlı olarak yüksek bulduklarını söylerlerken (Cebeci ve ark., 2012), Torun'un yaptığı çalışmada ise SH ve OH hastaların kontrol grubuna göre total antioksidan seviyelerinde (TAS) anlamlı bir fark görülmediğini belirtmişlerdir (Torun, 2008). Gomathi ve arkadaşları 2012 yılında yaptıkları çalışmada ve Deraz ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada SH ve OH hastaların TAS seviyelerinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Gomathi ve ark., 2012; Deraz ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda ise Gomathi ve Deraz ile arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer şekilde SH ve OH li grup değerlerinin ötroid grubuna göre istatistikî açıdan anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir.

Türkoğlu ve arkadaşlarının metabolik sendromlu hastalarda yaptıkları paraoksanaz ve arilesteraz aktivite düzeylerini inceledikleri çalışmada PON ve ARYL enzimi aktivasyonunda azalma olduğu iddia edilmiştir. Bu azalmalar lipid düzeyindeki değişikliklere paralel sonuç göstermiştir (Türkoğlu ve ark., 2008). Cebeci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SH grupta PON ve ARYL aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Cebeci ve ark., 2012). Ancak Eren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; PON ve ARYL aktiviteleri kontrol grubunu göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Eren ve ark.,2015). Tüm bu çalışmaların tersine Coria ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PON ve ARYL düzeylerinde kontrol grubuna oranla hasta gruplarında istatistiki açıdan anlamlı bir fark olmadığı

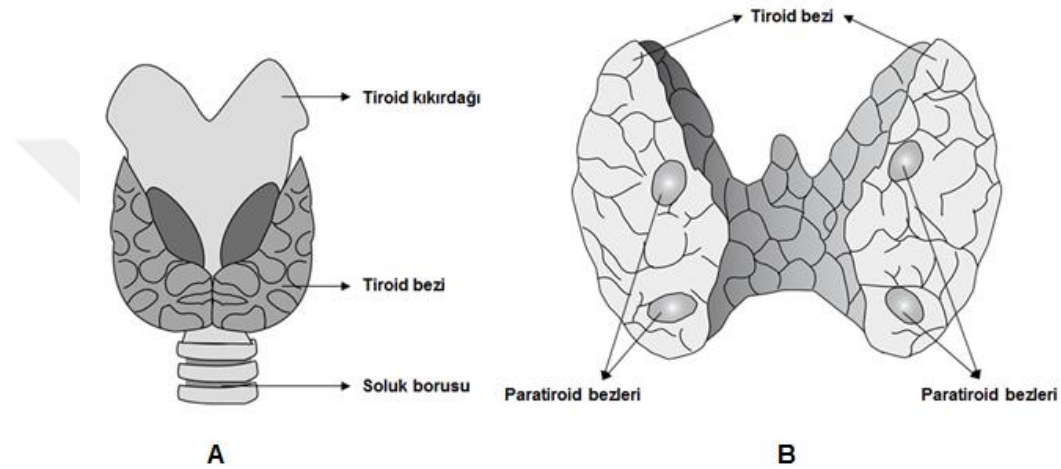
belirtilmiştir (Coria ve ark., 2009). Bizim yaptığımız çalışmada SH ve OH hastalarda PON ve ARYL aktivite düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük görülmüştür. Bizim çalışmamız da Eren ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu veriler elde edilmiştir.

Yapılan araştırmalar sonucunda klinik ve subklinik hipotiroidi hastalarında ve ötroit kontrol grubunda incelediğimiz HDL, LDL, trigliserit ve total kolesterol seviyelerinden elde ettiğimiz verilerin çoğu çalışmacı ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. Bunun yanında vücutta biriken oksidan miktarı ve vücut savunmasında görev alan antioksidan miktarındaki değişmelerin diğer çalışmacılar ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. Antioksidan birenzim olan ve HDL yapısında bulunan paraoksonaz ve arilesterazın aktivitesindeki değişimin ise yine çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.

## 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

### 2.1. Tiroid Bezi ve Özellikleri

Erişkin tiroid bezi ortalama 20-25 gram ağırlığında olup, sağ ve sol iki lob ile bunları birleştiren isthmustan oluşan en büyük endokrin organlardan biridir (Şekil 2.1). Bu yapıya ilave olarak istmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur (Skandalakis ve ark., 1995).



Şekil 2.1. Tiroid Bezi (A) Önden (B) Arkadan Görünüm

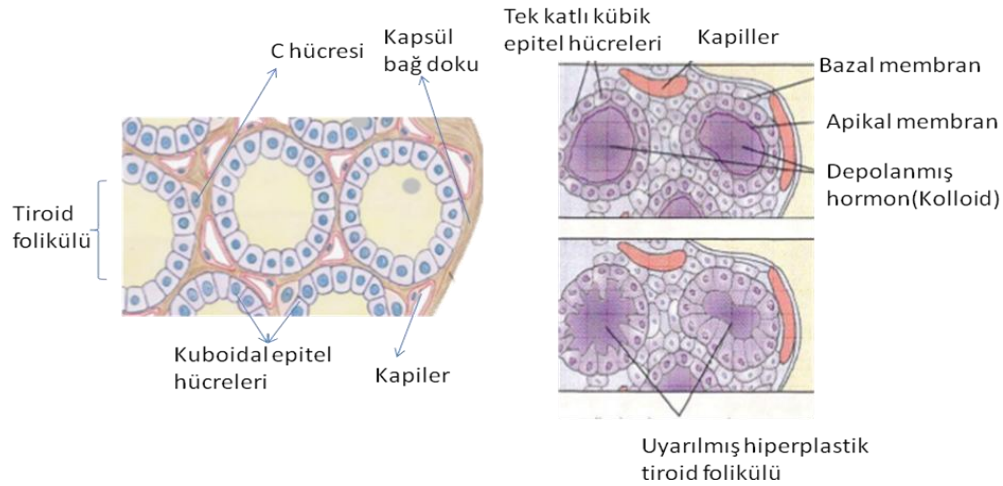
Embriyolojik olarak gelişmesini tamamlayan tiroidi çevreleyen fibröz bir kapsül vardır. Bu kapsül bez içine septalar göndererek bezde lobulasyonlara neden olur. Bu lobulasyonlardan her biri, tiroidin temel yapısı olan foliküllerden oluşur. Her lobül de ortalama 20-40 folikül vardır. Erişkin tiroid yaklaşık  $3 \times 10^6$  folikül içerir. Her bir folikül, içi kolloidle dolu bir lümeni çepeçevre saran tek sıralı kuboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Folikül hücresine tiroisit adı da verilir (Şekil 2.2) (Henry, 1997).

Tiroid folikülünde üç temel hücre vardır. Bunlar:

A hücresi normal folikül hücresidir. Bu hücre (tiroisit) tiroid hormonlarının yapılmasında ve salgılanmasında görev alır, TSH hormonu bu hücreye etki eder.

B hücresi (Askanazy hücresi, onkosit, Hurthle hücresi) fazlaca serotonin biriktirmektedir. B hücresi TSH algılayıcısı içerip tiroglobulin sentezi yapabilmektedir.

C hücresi (parafoliküler hücre) tirokalsitonin hormonunun yapımından ve salgılanmasından sorumludur. Bu hücre TSH'nın etkisi altında değildir (Henry, 1997).



Şekil 2.2. Tiroid hücreleri (Martini, 2001)

### 2.1.1. Tiroid bezi ve hormonları

Tiroid bezinden vücudun metabolizmasını etkileyecek önemli hormonlar salınır. Tiroidin foliküller hücrelerinden tiroksin ( $T_4$ ) ve triiyodotironin ( $T_3$ ) hormonları salgılanır. Parafoliküler hücreler ise kalsiyum metabolizmasında rol alan kalsitoninin salgılanmasında görev alır (Tezelman ve Siperstein, 1997).

Tiroidden salınan  $T_3$  ve  $T_4$  metabolizma üzerinde etkisi olan hormonlardır. Hücre içinde bulunan çekirdek reseptörlerine bağlanarak protein üretimini etkiler. Mitokondrilerde oksidasyonu artırır, hücre zarında bulunan enzimlerin etkinliğini kontrol etmek gibi görevleri bulunur (Tezelman ve Siperstein, 1997).

Tiroidden  $T_3$  ve  $T_4$  salgılanması ön hipofizden salgılanan tiroid stimüle eden hormonun (TSH) kontrolü altındadır. TSH uyarısı  $T_3$  ve  $T_4$  salınımını uyarırken, kandaki  $T_3$  ve  $T_4$  artışı hipofizden TSH salınımını baskılar (negatif feedback). TSH salgılanması ise hipotalamustan üretilen TRH'nın kontrolü altındadır. Tiroksin ve triiyodotironin salgısının artmasıyla metabolizma hızı % 60-100 oranında artarken, salgının ortadan kalkması ise metabolizma hızını normalin % 40 altına düşürür (Guyton, 1989).

Tiroid hormonlarının yapımı ekzojen iyot alımıyla bağlantılıdır. Folikül hücresindeki tirozinle bir iyodun birleşmesiyle monoiyodotirozin (MİT) oluşur. İki iyodun birleşmesi ile diiyodotirozin (DİT) meydana gelir. İki DİT birleştiğinde tiroksin ( $T_4$ ), birer tane MİT ve DİT birleştiğinde ise triiyodotironin ( $T_3$ ) oluşur (Guyton, 1989).

Tiroid hormonlarının depo yeri folikül içindeki kolloiddir ve tiroglobuline (Tg) bağlanarak depolanırlar. Vücudun 1-3 aylık ihtiyacı bu depodan karşılanabilir.  $T_3$  ve  $T_4$

tiroglobulinden uzaklaşarak serbest hormon şekline gelip kana salgılanırlar (Guyton, 1989).

Tiroksin bağlayan globulin (TBG)  $T_3$  ve  $T_4$ 'e bağlanma isteği en yüksek olan glikoproteindir. TBG,  $T_3$ 'e bağlanma isteği daha düşüktür.  $T_3$  ve  $T_4$  ün 1/4'ü tiroksin bağlayan prealbümine (TBPA), 1/10 kadarı da albümine bağlanır. Plazmadaki tiroid hormonlarının % 0,02'si serbesttir. Bunlar fizyolojik olarak aktif kısmı oluşturur. Tiroid bezinden sentezlenen hormonun % 90'ı  $T_4$ , % 10'u  $T_3$ 'tür. Ayrıca tiroksinin önemli bir kısmı (% 75-85) kanda triiyodotironine çevrilir. Bu dönüşümle plazmada az bulunan ve  $T_4$ 'ten dört kat fazla aktif olan  $T_3$ 'ler oluşturulmuş olur.  $T_3$ 'ün yarılanma ömrü bir gün iken  $T_4$ 'ün yedi gündür (Guyton, 1989).

### 2.1.2. Tiroid hormonlarının biyosentezi

İlk olarak iyodürlerin kandan tiroidin hücrelerine ve foliküllerine taşınmasıdır. Tiroid hücresinin bazal membranı, iyodu aktif şekilde hücreye alır. Bu olaya iyod uptake denir (Guyton ve Hall, 2001). İkinci kademedeyi iyonize iyodun ( $I^-$ ) elementer iyoda ( $I_2$ ) okside olmasıdır. İyodun elementer iyoda oksidasyonu  $H_2O_2$  kullanarak oksidasyon yapan tiroid peroksidaz enzimi tarafından gerçekleştirilir (Guyton ve Hall, 2001) Oluşan iyot da tiroide has bir protein olup hormon sentezinde önemli fonksiyonu olan tiroglobuline bağlanır. Tiroglobulin bir glikoproteindir ve tiroid hücreleri tarafından sentezlenerek kolloid içine salınır (Ganong, 2002). Daha sonra tiroglobulinin iyotlanması oluşturur. Molekül ağırlığı 670 bin kadar olan ve iki alt birimden oluşan tiroglobulinin yapısının % 3.5 kadarını tirozin aminoasiti oluşturur. Yapısındaki bu tirozinlere iyot üç nolu karbondan bağlanarak MİT (monoiyodo tirozin) ve ikinci bir iyodun bağlanması ile de DİT (diyyodo tirozin) oluşur. (Guyton, 1989). MİT ve DİT' ler birleşerek  $T_3$  ve  $T_4$  oluşur ve bu hali ile kolloid içinde saklanırlar (Guyton, 1989).  $T_3$  ve  $T_4$  sentezleninceye kadar kolloid de tiroglobuline peptid bağı ile bağlıdırlar.  $T_3$  ve  $T_4$  salgılanacağında, kolloid tiroid hücreleri tarafından alınır, peptid bağları hidrolize edilir. Serbest  $T_3$ ,  $T_4$  ve  $rT_3$  kapillere atılır (Ganong, 2002).

#### 2.1.2.1. Tiroid bezi üzerine etkili hormonlar

Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH); hipotalamus içinde proTRH şeklinde salınır. Yarı ömrü oldukça kısadır. ProTRH, 29000 dalton molekül ağırlığındadır, glisin-histidin-prolin-glisin aminoasit dizisinin beş adet kopyasından oluşur. Beynin

bazı kısımlarında posttranskripsiyonel işlemler geçirerek aktif TRH şekline dönüşür. TRH, tirotroplarda bulunan TRH algılayıcılarına bağlanır. TSH geninde transkripsiyon ve translasyon yaparak TSH'nın sentezlenmesini sağlamış olur. Sentezlenmiş olan TSH'nın salınması da TRH kontrol merkezidir (Shupnik ve ark., 1986; Jackson ve ark., 1985).

Tiroid uyarıcı hormon (TSH); molekül ağırlığı 28300 dalton olup 201 aminoasitten oluşan glikoprotein niteliğinde bir hormondur. Yapısında  $\alpha$  ve  $\beta$  diye adlandırılan iki polipeptit zinciri bulunur.  $\alpha$  zincirinin aminoasit dizilişi folikül uyarıcı hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormonun (LH) aminoasit dizilişi ile aynıdır. Esas biyolojik açıdan farklılığı sağlayan kısım  $\beta$  zinciridir. Kükürt içeriği yönünden çok zengin bir protein olup yapısında füköz, mannoz, galaktoz, glikozamin ve galaktozamin bulunur. TSH, tirodi bezinin yapı ve fonksiyonuna etki eder. TSH enjeksiyonu tiroidin büyümesini, glukozun oksidasyonunu, oksijen tüketimi ve fosfolipidler ile RNA'nın sentezi dâhil genel metabolik aktiviteyi artırır. Ayrıca tiroksin metabolizması ile ilgili olarak; tiroid tarafından kandan iyodun alınması, alınan iyodun tiroid hormonlarının yapısına girmesi, hormonların tiroid bezinden salınması reaksiyonların da hızlarına etkiler. Yarı ömrü 50-60 dakika kadardır. Sekresyonu TRH ve kısmen de STH tarafından kontrol edilir. Kandaki tiroksin ( $T_4$ ) miktarı da negatif feedback mekanizmasıyla TRH ve TSH yapımını düzenler. Bununla beraber stres, ısı ve diğer bazı hormonların da TSH salgılanmasında zayıf da olsa bazı etkileri bulunur (Yöntem ve Ünaldı, 2011).

### 2.1.2.2. Tiroid hormonlarının yapısı

a) Triiyodotironin ( $T_3$ );  $T_3$  günlük ortalama 30  $\mu\text{g}$  üretilir. Bir gündeki üretiminin ortalama % 80'i  $T_4$ 'ün periferik dokulardaki deiyodinasyonu ile olmaktadır. % 20'si ise direkt olarak tiroidden salgılanmaktadır. Deiyodinasyon yolu  $T_4$  ve  $T_3$  yıkımının %70'inden sorumludur (Becker, 2001)

$T_3$  konsantrasyonu belirli tiroid durumlarında  $T_4$ 'den daha hassastır.  $T_4$  düzeyleri hipotiroidizmin hassas belirleyicisi olurken,  $T_3$  kan düzeyleri hipertiroidizmin erken aşamada teşhisinde kullanılır. Serumdaki  $T_3$  konsantrasyonu daha hızlı değiştiğinden ve  $T_4$ 'den daha belirleyici olduğundan,  $T_3$  düzeyi tiroidin gücünü yansıtan belirgin bir indikatörüdür (Surks ve ark., 1990; Becker ve ark., 1993; Klee, 1996).

$T_3$  ve  $T_4$  tiroid stimüle edici hormona cevap olarak dolaşıma salgılanır ve düzenleyici metabolizmada önemli işlevi vardır.  $T_4$  ve  $T_3$  sekresyonu tiroid bezi, hipofiz ve hipotalamusu içeren negatif feedback mekanizması ile düzenlenmektedir. Dolaşımda  $T_3$ 'ün % 99.7' si primer tiroksin bağlayan globuline, daha az miktarda albümin ve prealbümine reversibl bağlanır. Kalan  $T_3$  transport proteinlerine bağlanmayıp bu dolaşımdaki serbest kısmı oluşturur. Bu hormonun konsantrasyonunun tayin edilmesi; ötiroid, hipotiroid ve hipertroid durumlarının ayırt edici tanısı için önemlidir.  $FT_3$  tiroid hormonu  $T_3$ 'ün fizyolojik olarak aktif formudur (Wheeler ve Lazarus, 1994; Pfannenestiel ve Saller, 1995; Fisher, 1996).

b) Tiroksin ( $T_4$ ); Tiroksin hormonu, tiroid bezi tarafından salgılanan temel üründür ve hipotalamus-ön hipofiz-tiroid düzenleyici sisteminin ayrılmaz bir bileşenidir. Metabolizmayı yapım olaylarında etkileme işlevine sahiptir. Tiroksin tiroid bezinde iki DİT molekülünün birleşmesiyle oluşur. Tiroid foliküllerinin lümeninde tiroglobüline bağlı olarak depolanır ve TSH'nin etkisi ile ihtiyaç durumunda salgılanır (Wheeler ve Lazarus, 1994; Pfannenestiel ve Saller, 1995).

Dolaşımda  $T_4$ 'ün % 99.95'i primer tiroksin bağlayan globulin, daha az olarak da albümin ve tiroksin bağlayan prealbümine (TBPA) reversibl bağlanır. Transport proteinlere bağlanmayan  $T_4$ , dolaşımdaki serbest  $T_4$ 'ü oluşturur. Bu bağlanmayan kısım  $fT_4$  olup metabolik olarak aktiftir ve  $T_3$ 'ün prekürsürüdür (Wheeler ve Lazarus, 1994; Pfannenestiel ve Saller, 1995; Fisher, 1996).

### **2.1.2.3. Tiroid hormonlarının salınması ve düzenlenmesi**

Tiroid hormonlarının yapılması ve salgılanmasının temelinde hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini ve periferik dokularda bulunan tiroid hormon miktarı vardır. Bu mekanizmanın amacı bireyleri normal tiroid durumda kalmasını sağlamaktır. Öte taraftan; otonom sinir sistemi, intrinsik ve ekstrinsik değişkenler, antitiroid ajanlar ve tiroid dışı hastalıklar bu düzenlemenin farklı aşamalarında etkilidir (Townsend, 2004).

Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid eksenini; hipotalamusun parafoliküler hücrelerinde üretilen TRH, portal dolaşımın yardımıyla ön hipofiz bezine gelir. Burada tirotroplarda TSH'nin üretimi ve glikolizasyonuna sebep olur (Bouknight, 2003; Townsend, 2004). Tiroid hormon düzeyinin artması, TRH'ya cevap olarak hipofiz cevabını inhibe eder. Tiroid hormon düzeyinin azalması, TRH ve TSH salgılanmasını artırır (Burtis ve

Ashwood, 2005). Lizozomlarda bulunan peptidaz enzimi, tiroglobulin-hormon birleşimindeki disülfid bağımlı kopararak  $T_3$ 'ü ve  $T_4$ 'ü tiroglobulinden uzaklaştırır. Bu oluşan moleküller ise yeni sentezlenecek tiroglobulin için substrat olurlar. Çok az tiroglobulin hiroliz olmadan dolaşıma katılabilir.  $T_3$  ve  $T_4$  serbest halde sitozoller içinde bazolateral zara gelir. TSH kontrolünde diffüzyonla kapillere geçerler (Bouknight, 2003).

TSH'nın TRH üzerinde doğrudan engelleyici etkisi bulunmamaktadır. Fakat TRH ile dolaşımdaki  $T_3$  seviyeleri arasında, ters orantı vardır. TRH salınımı dolaşımdaki  $T_3$  tarafından baskılanabilmektedir.  $T_3$  ise TSH üretimi üzerine de baskılayıcı etkiye sahiptir. Dolaşımdaki TSH miktarını; TRH'nin stimulan ve  $T_3$ 'ün inhibitör etkisi belirler. Hipofizde TSH'yı baskılayan  $T_3$ 'ün yarısı, hipofizdeki  $T_4 \rightarrow T_3$  dönüşümünden, diğer yarısı ise dolaşımdan gelir (Bouknight, 2003; Townsend, 2004).

Katekolaminler tiroid üzerinde hem inhibitör hem de uyarıcı etkiye sahip olup bunun nedeninin ise tiroidi kan akımındaki değişikliklere bağlı olduğu bildirilmiştir. Katekolaminler, TSH salgılanmasını da baskılayabilmektedir. Ayrıca katekolaminlerin; tiroid kan akımı üzerindeki etkileri sonucunda, TSH'm tiroiddeki dağılımı ve tiroid hormonlarının tiroidden salgılanmasını da farklılaştırabilmektedir (Bouknight, 2003; Townsend, 2004).

Nöropeptidler ise tiroid üzerindeki sinir uçlarında mevcuttur. Ekzojen şekilde verilen vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), tiroid hormon salgılanmasını adenilat siklaz sistemi üzerinden uyarır. Ayrıca VIP, tiroid kan akımını ve iyot tutulumunu da artırır (Townsend, 2004)

#### **2.1.2.4. Tiroid hormonlarının ve metabolitlerinin taşınması**

Tiroid hormonları ve metabolitler serumda farklı proteinlerle taşınır.  $T_4$ 'ün %0.03'ü,  $T_3$ 'ün %0.3'ü dokuların hormon ihtiyacını gidermek ya da metabolik ürünlere dönüşmek için serbest halde kalır. Hormon taşıyan serum proteinleri; tiroksin bağlayan globülin (TBG), tiroksin bağlayan prealbümin (TBPA), albümin ve lipoproteinlerdir. TBPA'nın yapım hızı ve serum konsantrasyonu; TBG'den fazla, albümininden azdır. Hormonların TBPA'ya ilgisi ise TBG'den az, albümininden daha çoktur (Jonathan ve Peter, 1997).

TBG, hepatositlerde yapılır ve hepatositlerden salınır. 54 kDa ağırlığında bir moleküldür. Serum yoğunluğu 1.5  $\mu\text{g}/\text{dl}$ 'dir. Yarı ömrü beş gündür.  $T_4$ 'ün TBG'ye

afinitesi  $T_3$ 'e göre on kat daha çoktur.  $T_4$ 'ün % 99.95'i, tiroksin bağlayan globülin (TBG) taşır. TBG'nin dolaşımdaki yoğunluğu, TBPA'dan 20 kat az iken;  $T_4$ 'e afinitesi TBPA'da 100 kat daha çoktur (Jonathan ve Peter, 1997).

TBPA, çoğunlukla karaciğerde yapılır fakat pankreas adacık hücresinde ve beyin koroid pleksusunda yapıldığı da gösterilmiştir. 55 kDa ağırlığında bir moleküldür. Yarı ömrü bir iki gündür.  $T_3$ 'ün TBPA'ya afinitesi  $T_4$ 'den 10 kat daha azdır ve  $T_3$ 'ün TBPA'ya bağlandığı kesin değildir. Farklı proteinler gibi karaciğerde üretilen albümin proteini 66.5 kDa ağırlığındadır. Hormonların albümine afinitesi; TBG ve TBPA'dan azdır. Fakat serum albümin düzeyi çok fazladır. Bu da  $T_4$ 'ün % 15-20'si,  $T_3$ 'ün %10'u albümin ile taşınmasına neden olur (Jonathan ve Peter, 1997).

Tiroid hormonlarının, lipoproteinler tarafından taşınması ile ilgili çalışmalar kesin sonuç verememiştir. Bu hormonların en fazla HDL ile taşındığı bildirilmiştir.  $T_4$ 'ün %6 ve  $T_3$ 'ün ise %3'ünün HDL ile taşındığı belirtilmiştir (Jonathan ve Peter, 1997).

### **2.1.3. Tiroid hormonlarının organizma üzerindeki etkileri**

#### **2.1.3.1. Sempatik sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine etkisi**

Tiroid hormonları dokuların (kalp ve iskelet kası, yağ dokusu, lenfositler vs.) katekolamin reseptörlerini artırarak katekolaminlerin hassasiyetini ve etkisini çoğaltmaktadır. Bu olay ile kalbin kontraktilite hızını ve kuvvetini artırır. Çoğalan tiroid hormonları protein yıkımının etkisi ile kalp hızını artırıp kalp fonksiyonlarının bozulmasına sebep olur. Tiroid hormonları nabız basıncını artırır. Tiroid hormonlarının artışıyla doku metabolizması yükselir. Bunun sonucu olarak oksijen tüketimi ve metabolik son ürünler artar. Böylece dokulara giden kan akımı hızlanır, vücut ısısını artırır. Bunu azaltmak için vazodilatasyon olur ve intravasküler ortamdaki kan akımı hızlanır. Özellikle derideki kan akım hızı, ısı kaybının sağlanması için artmaktadır (Guyton, 2001; Cooper ve ark., 2007). Tiroid hormonu eksildiğinde ise katekolamin reseptörü ve kalp beta reseptörü azalır. Oksijen tüketimi azalır, dokulara giden kan akımı yavaşlayıp vücut ısısını azaltır (Guyton, 2001).

#### **2.1.4.2. Solunum sistemi üzerine etkisi**

Tiroid hormonu, metabolizmayı artırıp oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimini artırır. Hipotiroidizm de ise bunun tersi gözlenir. Özellikle şiddetli hipotiroidizmde kanda olması gereken oksijen düzeyinin korunması için gereken hava giriş çıkışının normalden az gerçekleşmesiyle hipoventilasyon oluşur (Guyton, 2001; Cooper ve ark., 2007).

#### **2.1.3.3. Gastrointestinal kanal üzerine etkisi**

Tiroid hormonları iştahı, sindirim salgılarını ve motiliteyi artırır. Diyare görülebilir. Fakat tiroid hormonlarındaki azalma, motilitede azalma ve dolayısı ile kabızlığa neden olabilir (Guyton, 2001; Cooper ve ark., 2007).

#### **2.1.3.4. Sinir sistemi üzerindeki etkisi**

Tiroid hastalarında; sinirlilik, anksiyete, aşırı endişe ya da paronaya gibi psikonörotik davranışlar gözlenir. Hipotiroidi de ise aşırı uyku hali (somnia) karakteristiktir ve depresyona meyillilik gözlenir (Guyton, 2001).

#### **2.1.3.5. Kas ve kemik sistemi üzerine etkisi**

Tiroid hormonlarındaki artış, protein yıkılmasındaki artma ile paralel olarak kasda güçsüzlüğe sebep olur. Fakat tiroid hormonu eksik ise kaslar fazla tembelleşir ve bir kasılma sonrası gevşeme yavaşlar (Guyton, 2001).

#### **2.1.3.6. Hemapoetik etkisi**

Yüksek tiroid hormon düzeyinde eritropoezde artış görülür. Bunun nedeni artan oksijen ihtiyacını karşılamaktır. Dokulara oksijen verilmesini kolaylaştırmak için 2-3 difosfogliserat miktarı da artar. Bunun aksi durumda, hipotiroidili hastalarda eritropoezde azalma olup anemi görülebilmektedir (Zhang ve Lazar, 2000).

#### **2.1.3.7. Endokrin bezler üzerine etkisi**

Endokrin bezlerin salgısını artırmaktadır. Kortizol yapım ve klerensi tiroid hormon etkisiyle artar. Ancak plazma kortizol seviyesi aynı kalır. Paratiroid hormon (PTH) etkisinin ve prolaktin düzeyinin artışına neden olabilir (Guyton, 2001).

### **2.1.3.8. Seksüel fonksiyonlar üzerine etkisi**

Hipotiroidi; her iki cinste de impotans, libido azalması, infertilite ile kadınlarda; oligomenore, amenore, polimenore gibi bozukluklara neden olur. Fertilite azalmış ve düşük insidansı artmıştır. Prolaktin düzeylerinin orta derecede artışı galaktoreye yol açar (Guyton, 2001).

### **2.1.3.9. Büyüme gelişme üzerine etkileri**

Tiroid hormonları postnatal dönemin ilk birkaç yılında beynin büyümesini ve gelişmesini etkiler. Protein sentezi arttığı için büyüme de artar. Aksine tiroid hormonlarının normal seviyesinin üzerinde olması, protein sentezinden daha çok protein yıkımına neden olur. Hipertiroidide olması gerekenden fazla iskelet büyümesi ve boy uzaması olur. Fakat erişkin dönemde boy kısa kalabilir. Bunun nedeni büyüme sırasında epifizlerin erken yaşta kapanmasıdır. Hipotiroidizmde büyüme hızı geriler. Bunun nedeni protein sentezinin normal olmamasından kaynaklanır (Guyton, 2001).

### **2.1.4. Tiroid hormonlarının metabolizma üzerine etkisi**

#### **2.1.4.1. Bazal metabolizma ve vücut ağırlığına etkisi**

Tiroid hormonu beyin, retina, dalak, testis, akciğer, uterus, adenohipofiz dışında vücudun çoğu bölümde metabolizma hızını artırır. Tiroid hormonları iştahı artırır. Fakat vücut ağırlığının azalmasına sebep olur. Tiroid hormonu sentezi azaldığında bazal metabolizma hızı yaklaşık normalin yarısı kadar azalır. İştah azalırken kilo artar. Kilo alınması miksödematöz dokulardaki sıvı birikmesiyle bağlantılıdır (Guyton, 2001).

#### **2.1.4.2. Tiroid hormonlarının periferik etkisi**

Tiroid hormonları hücreye çoğunlukla pasif taşıma ile zardan geçer. Fakat hücre zarı üzerindeki  $T_3$  algılayıcıları ile aktif taşıma yaparak geçtiği de bildirilmiştir (Sanders ve Cady, 1991). Hücre zarından geçen hormonlar çekirdekte bulunan reseptörlere bağlanır. Bu bağlanmada  $T_3$  güçlü,  $T_4$  daha zayıf bağlanır. Sonra tiroid hormon-reseptör kompleksi DNA'ya bağlanır. Tiroid hormonları, tiroid hormon reseptörüne bağlanıp hedef geni aktive eder. Sonuçta mRNA transkripsiyonu gerçekleşir. Oluşan mRNA, ribozomda proteinin yapımını kodlar. Üretilen protein, çoğu zaman granüllü

endoplazmik retikulum (GER) ve golgide bazı işlemlerden geçerek aktifleşir (Sanders ve Cady, 1991; Ganong, 2002).

#### **2.1.4.3. Vitamin metabolizması üzerine etkisi**

Tiroid hormonları çoğu enzimin miktar ve etkinliğini arttırdığından, hipertiroidide enzim yapısındaki kofaktör olan vitaminlerde noksanlık dikkati çeker. Hipotiroidide ise enzim miktarı ve etkinliği azaldığı için, vitamene olan gereksinimde azalır (Guyton, 2001; Ganong, 2002).

#### **2.1.4.4. Kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerine etkisi**

Tiroid hormonları kalsiyum emilimini azaltırken, atılımını ise hızlandırmaktadır. Osteoblastik faaliyet artışıyla beraber kemik resorpsiyonunu da çoğaltır. Uzun süreli tiroid hormon fazlalığında kemik demineralizasyonu gelişir (Noyan, 1993; Koloğlu, 1996).

#### **2.1.4.5. Karbonhidrat metabolizması üzerine etkisi**

Tiroid hormonu karbonhidrat metabolizmasını uyarır. Gastrointestinal kanaldan glikoz alımını, glikoliz ve glikojenolizi, glikozun hücreler tarafından kullanımını artırır. İnsülin seviyesinin artmasına neden olur. Hipertiroidizmde karbohidrat alındığında kan glikoz seviyesi önce artar sonra insülin faaliyetiyle azalır. Hipotiroidide ise karbonhidrat metabolizması yavaşlayıp glukozun depolanması artarken insülin seviyesi ise azalır (Guyton, 2001; Ganong, 2002; Cooper ve ark., 2007).

#### **2.1.4.6. Protein metabolizması üzerine etkisi**

Tiroid hormonlarının proteinlere etkisine bakıldığında bu hormonlar hemen hemen beş saat içinde protein sentezini arttırmaktadırlar. Bu da mRNA'daki artışla ilgilidir (Adam ve ark., 2008). Bunlar da diğer metabolik olayları hızlandırır. Fazla hormon salındığında protein sentezini önlediği, katabolizmasını hızlandırdığı, nitrojen atılımını artırdığı ve kilo kaybına yol açtığı görülür. Hipotiroidide globulin ve albumin oranı artarken hipertiroidide ise azalır (Yöntem ve Ünaldı, 2011). Hipertiroidizmde protein yıkımı, yapımından çok olduğu için negatif azot dengesi ve kas kitlesinde azalma olur (Adam ve ark., 2008).

### 2.1.4.7. Yağ metabolizması üzerine etkisi

Kanda serbest yağ asitindeki artışa sebep olan yağ dokusunun mobilizasyonuna tiroid hormonları neden olmaktadır. Bununla birlikte serbest yağ asitlerinin hücrelerce kullanılmasını sağlar. Tiroid hormonları karaciğerde LDL reseptörünü çoğaltarak kan kolesterol düzeyini azaltır. Ayrıca kan fosfolipit ve trigliserit düzeyini azaltır. Bunun tersine tiroid salgısının azalması kolesterol, fosfolipid ve trigliserit yoğunluğunu artırarak karaciğer yağlanmasına sebep olur (Guyton, 2001; Ganong, 2002; Cooper ve ark., 2007).

## 2.2. Tiroid Bezi Hastalıkları

a) Tirotoksikoz (Hipertiroidi); farklı nedenlerle tiroid hormonlarının kandaki miktarının artması olarak bilinir. Tirotoksikoz;  $fT_4$ ,  $fT_3$  ya da ikisinin birden serumdaki miktarları arttığında oluşan hipermetabolizma ve hiperaktivite sendromunu olarak tanımlanır. Hipertiroidizme sebep olan hastalıklar tiroid bezi kaynaklı olduğu gibi, hipofiz ya da hipofiz dışı sebeplerle de olabilir (Shrier ve Burman, 2002; Braverman ve Utiger, 2005; Cooper, 2007).

Subklinik hipertiroidizm; subklinik klinik, belirtiler vermeyen veya oluşturmayan anlamına gelip bu hastalarda TSH seviyesi düşük iken  $T_3$  ve  $T_4$  seviyeleri ise normal sınırlardadır. Sebepleri, hipertiroidizm sebeplerine eşittir. Dışarıdan alınan tiroid hormonu en büyük etkendir. Endojen subklinik hipertiroidi sıklığı %0.6-1.1 arasındadır. Endojen subklinik hipertiroidi sebepleri, tam tedavi edilmemiş hipertiroidi, erken dönem Graves, iyota bağlı hipertiroidi, soliter otonom adenoma ve tiroidit sayılabilir. Subklinik hipertiroidi vakalarında belirtiler olmayabilir ya da ılımlı seviyede devam edebilir (Shrier ve Burman, 2002; Braverman ve Utiger, 2005; Cooper, 2007).

b) Hipotiroidizm; Tiroid hormonu yapımının azalması yada bu hormona karşı doku düzeyinde direnç gelişmesiyle oluşur. Hipotiroidizme en çok tiroid bezinin hormon yapımı ve salgılamasının azalmasına sebep olan primer hipotiroidi neden olur. Hipofiz ya da hipotalamus kaynaklıysa sekonder veya santral hipotiroidi denir. Primer ve sekonder ayrımında, azalan tiroid hormon düzeyine rağmen TSH düzeyinde olan logaritmik artış belirleyicidir (Topliss ve Eastman, 2004). Primer hipotiroidi de tanı koymak için TSH ölçümü zorunludur. Primer hipotiroidi de  $fT_4$  azalır, TSH artar. Sekonder hipotiroidide ve tiroid bezi dışı hastalıklardaysa  $fT_4$  düşük, TSH normal yada

düşüktür (Braverman ve Utiger, 2005; Squizzato ve ark. 2005; Robert ve ark., 2006; Wilson ve ark., 2006).

Subklinik hipotiroidizm (SH); serum TSH seviyesi yüksek iken,  $fT_4$  ve  $fT_3$  seviyeleri normal sınırdadır. Toplumda subklinik hipotiroidizm %4-10, bazı kaynaklarda ise %5-15 olarak belirtilmiştir (Braverman ve Utiger, 2005; Squizzato ve ark. 2005; Robert ve ark., 2006; Wilson ve ark., 2006).

## 2.2.1. Tiroid hastalıkları tanı yöntemleri

### 2.2.1.1. Biyokimyasal Yöntemler ile tanı

Tiroidin işlevsel bozukluğu popülasyonda %5 oranında görülmektedir. Tiroid fonksiyonlarını yansıtan en önemli test serum tiroid hormon seviyesi ya da dokudaki hormonun yoğunluğunun ölçülmesidir (Singer,1997).

-FTSH (Free TSH): Tiroid hormon seviyesinin normal seviyede kalması (ötroid), kana uygun seviyede tiroksin salınması ve bunun hipofiz bezi aracılığıyla kontrol edilmesi ile ilişkilidir. Yani TSH salgısının artması veya azalması önemlidir. Özellikle  $fT_4$  seviyesindeki az bir fark bile TSH'nın kandaki seviyesinin katlanarak artması ya da azalmasıyla sonuçlanır (Singer,1997).

Hipertiroidizm artan TSH salgısıyla,TSH salgılanması ve serum TSH seviyesi ise artmış tiroid hormonu düzeyleri ile genellikle baskılanmış bulunmaktadır. Klinikte tiroidin işlev bozukluğu olup olmadığını gösteren laboratuvar testi duyarlı TSH ölçümüdür (sensitive TSH, fTSH). Hipotiroidizmden şüphelenilen hastalarda fTSH ve  $fT_4$ , eğer hipertiroidizmden şüpheleniyorsa ek olarak  $fT_3$  ya da total  $T_3$  seviyelerinin ölçülmesi gereklidir (Singer,1997).

-  $TT_4$ : Serumdaki total  $T_4$  seviyesi tiroid işlevini göstermede çoğunlukla yetersizdir. Total  $T_4$  sadece TBG'ye bağlanma anormalliklerini gösterirken güvenilebilir (Singer,1997).

-  $FT_4$ : Proteinlere bağlanmayan bu parça hücrelere girip, burada  $T_3$ 'e dönüştürülür. Tiroid hormonlarının hipofiz bezindeki negatif feed back mekanizmasını oluşturmaktadır. Hipertiroidizm ya da hipotiroidizimli hastalarda, bütün  $fT_4$  testlerinin tanısal kesinliği %90-100 civarındadır.  $fT_4$  seviyesini hiçbir yöntemle tam ve güvenilir bir şekilde belirlemek mümkün değildir (Singer,1997).

- TT<sub>3</sub>: Proteine bağı ve serbest T<sub>3</sub>'lerin toplamıdır. T<sub>3</sub>'ler en fazla tiroksin bağlayan globuline bağlanır. Ancak TBG seviyesindeki değişiklik TT<sub>3</sub> miktarının değişmesini de etkiler (Singer,1997).

- FT<sub>3</sub>: Bunda TBG'ne bağı olarak değişme çoğunlukla yoktur. Muhtemelen FT<sub>3</sub> değerinin ölçüldüğü indeks daha güvenilir bir testtir (Singer,1997).

Bu testlerin yanı sıra otoimmün tiroid hastalıklarında tiroid antikorlarının ölçülmesi söz konusudur. Bu hastalıklarda tiroid antijenlerine karşı oluşan otoantikorlar teşhiste yol göstericidir. En fazla kullanılanlar ise antimikrozomal antikor (AMA), antitiroperoksidaz (TPOAb), antitiroglobulin antikorları (ATA) ve TSH reseptör antikorları (anti-TRAb) dır (Singer,1997).

### 2.2.1.2. Radyolojik Yöntemler ile tanı

Direkt grafi, tiroid ultrasonografisi, renkli doppler usg, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, tiroid sintigrafisi, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) bunlar arasında sayılabilir (Watters ve ark., 1992; Singer, 1997; Tollin ve ark.,2000).

### 2.3. Serbest Radikaller

Serbest radikal, atomik ya da moleküler yapılarda çiftlenmemiş bir veya daha fazla tek elektron taşıyan moleküllere verilen isimdir. Başka moleküller ile çok kolay elektron alışverişine giren bu moleküllere oksidan moleküller veya reaktif oksijen partikülleri de denmektedir (Sies, 1991; Cai ve ark., 2004).

Canlı hücrelerdeki oksijen metabolizması, çevre kirleticileri, radyasyon, pestisitler, çeşitli tıbbi tedavi yolları ve kontamine sular gibi birçok etmen kaçınılmaz bir şekilde oksijen türevi serbest radikallerin oluşumuna yol açmaktadır. Bu radikaller bir dizi zincir reaksiyon sonucu hücre hasarına yol açabilir. Bu radikallerin başlıcaları; tekli oksijen (O<sub>2</sub>↑↓), süperoksit anyonu (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), hidroksi (OH), peroksi (ROO<sup>-</sup>) ve alkoksi (RO<sup>-</sup>) radikalleridir (Duthie ve ark., 1989; Halliwell ve Gutteridge, 1990).

**Reaktif oksijen türevleri (ROS):** Oksijen radikallerini ve oksitleyici ajanları kolayca radikal haline dönüştüren, radikal ve radikal olmayan oksijen bileşikleri içeren karmaşık bir tanımdır. ROS türleri çizelge 1'de verilmiştir (Yöntem ve Ünaldı, 2011).

**Reaktif nitrojen türleri (RNS):** Bunlar ise nitrik oksit, azot dioksit ve radikal olmayan azot bileşikleri içeren kompleks bir tanımdır. RNS türleri Tablo 1’de verilmiştir (Yöntem ve Ünaldı, 2011).

**Çizelge 1.** Serbest radikal türleri (Yöntem ve Ünaldı, 2011)

<b>Reaktif Oksijen Türleri (ROS)</b>			
<b>Radikaller</b>		<b>Radikal Olmayanlar</b>	
Süperoksit	( $O_2^{\bullet -}$ )	Hidrojenperoksit	( $H_2O_2$ )
Hidroksil	( $^{\bullet}HO$ )	Hipokloröz asit	( $HOCl$ )
Hidroperoksit	( $HO_2^{\bullet}$ )	Ozon	( $O_3$ )
Peroksil	( $ROO^{\bullet}$ )	Singlet oksijen	
Alkoksil	( $RO^{\bullet}$ )		
<b>Reaktif Azot Türleri (RNS)</b>			
<b>Radikaller</b>		<b>Radikal Olmayanlar</b>	
Nitrik oksit	( $NO^{\bullet}$ )	Nitrosil	( $NO^-$ )
		Nitröz asit	( $HNO_2$ )
		Nitroksit	( $NO$ )
		Dinitrojen tetroksit	( $N_2O_4$ )
Nitrojen dioksit	( $NO_2^{\bullet}$ )	Dinitrojen trioksit	( $N_2O_3$ )
		Peroksinitrit	( $ONOO^-$ )
		Alkil peroksinitrit	( $ROONO$ )
		Nitril	( $NO_2^{\bullet}$ )
		Peroksinitröz asit	( $ONOOH$ )

### 2.3.1. Serbest radikal oluşturan başlıca mekanizmalar ve serbest radikallerin oluşum yerleri

Reaktif oksijen türleri (ROS), hücrenin tüm bölümlerinde oluşabilme özelliğindedir. Biyolojik sistemlerdeki oluşan oksijen radikalleri en önemli serbest radikallerdir. Bu radikaller, normal hücre metabolizmasında biyokimyasal indirgenme reaksiyonlarıyla oluşabilir. Bu işlemlerde oksijen, elektron taşıma zincirindeki basamaklarla suya indirgenir. İndirgenmenin her basamağında serbest oksijen radikalleri oluşur. Kontrollü enflamatuvar reaksiyonun bir parçası olan fagositler tarafından, bazen iyonize radyasyon, ultraviyole ışığı (UV), hava kirliliği, sigara dumanı, hiperoksi, fazla egzersiz ve iskemi nedeniyle de serbest radikaller meydana gelebilmektedir (Sies, 1985).

Serbest radikaller üç mekanizmayla oluşur:

1) Kovalent bağların homolitik kırılması: Yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık kimyasal bağların kırılmasına sebep olur. Kırılma sırasında

bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde paylaşılmamış olarak kalmakta ve radikal formu oluşmaktadır

2) Normal bir molekülün elektron kaybetmesi: Dış elektron yörüngelerinde paylaşılmamış elektron kalması durumunda radikal form oluşmaktadır.

3) Normal bir moleküle elektron transferi: Dış elektron yörüngelerinde paylaşılmamış elektron oluşuyorsa da radikal oluşumuna neden olabilir (Sies, 1985).

### 2.3.2. Hücrede serbest oksijen radikallerinin kaynakları

Serbest oksijen radikalleri oluşturan kaynaklar endojen ve ekzojen olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Endojen kaynaklı olanlar; mitokondriyal ve mikrozomal elektron transport sistemler, fagositik hücreler, otooksidasyon, oksidan enzimlerin reaksiyonları, iskemi-reperfüzyon prostaglandinler. Ekzojen kaynaklar arasında ise çevresel ajanlar, radyasyon, antineoplastik ajanlar, stres sayılabilir (Monzani ve ark.,1993).

Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri şunlardır; süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil radikali ( $HO^{\cdot}$ ), singlet oksijen ( $O_2\uparrow\downarrow$ ), nitrik oksit ( $NO^{\cdot}$ ) dir (Yöntem ve Ünalı, 2011). Bunların özellikleri kısaca şöyledir:

#### 2.3.2.1. Süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ )

Aerobik hücrelerdeki oksijen, bir elektron alıp indirgenerek süperoksit radikalini oluşturur (Halliwell ve ark., 2002). Canlılarda olduğu ilk gösterilen radikal olan süperoksit zedeleyici özelliği fazla olmayan bir serbest radikal türevi olup  $H_2O_2$  kaynağıdır. Hücre zarında bulunan fosfolipidler sebebiyle hücre zarının yüzeyi, sitoplazmadan daha asidiktir. Bundan dolayı süperoksit hücre zarından daha kolay proton alır ve hidrojen peroksit radikalini oluşturur. Hidrojen peroksit radikali çok reaktif bir türdür ve hücre zarlarında lipid peroksidasyonunu başlatıp, antioksidanları oksitleyebilmektedir (Sawyer, 1979; Abrahamsson ve ark., 1992).

#### 2.3.2.2. Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )

Moleküler oksijenin çevre molekülünden iki elektron alarak veya süperoksitin bir elektron alması ile peroksit oluşur. Peroksit molekülünün iki hidrojen atomu ile

birleşmesi sonucunda ise hidrojen peroksit oluşur. Hidrojen peroksit hidroksil radikali kaynağı olduğundan dolayı reaktif oksijen metabolitleri içinde oldukça önemlidir. Hidrojen peroksitin organizmadaki en önemli üretimi süperoksitin dismutasyonudur. Hidrojen peroksit metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerini oluşturan oksitleyici bir türdür. Hidrojen peroksit proteinlerde bulunan hem grubundaki demir ile tepkimeye girer. Bu tepkime sonucunda yüksek oksidasyon seviyesinde reaktif demir formları oluşturur. Oluşan demir formları çok güçlü oksitleyicidir. Bu formlar hücre zarlarında lipid peroksidasyonları gibi radikal tepkimelere öncülük edebilmektedir (Stocker ve ark., 2004; Yoon ve ark., 2010)

### 2.3.2.3. Hidroksil radikali (HO<sup>·</sup>)

Hidroksil radikali en aktif ve en toksik radikal olup biyolojik görevlerde yer alır. Ayrıca fagositoz ve farklı enzim yıkımlarında üretilebilmektedir (Stocker ve ark., 2004). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in ultraviyole (UV) ışığıyla etkileşim halindeki durumlarda da hidroksil radikali meydana gelebilmektedir. Hidroksil radikali aynı zamanda DNA'da pürin ve pirimidin bazlarına etki edebilmektedir. Özellikle, doymamış yağ asitlerinden (araşidonik asitler gibi) hidrojen atomu çıkartarak su oluşumunu sağlar. Hidroksil radikalının oluşturduğu en önemli tahribat, lipid peroksidasyonu diye tanımlanan serbest radikal zincir tepkimeleridir (Draganov ve ark., 2005).

### 2.3.2.4. Singlet oksijen (O<sub>2</sub>↑↓)

Reaktivitesi çok fazla olan ve oksijenin uyarılması halinde oluşan radikal türü singlet oksijen olarak tanımlanır. Singlet oksijen farklı moleküller ile karşılaştığı zaman var olan enerjisini aktarabileceği gibi kovalent tepkimelere de girebilir. Doymamış yağ asitleriyle direkt olarak tepkimeye girer ve karbon-karbon çift bağlarıyla, peroksil radikal grubunu oluşturur. Buda hidroksil radikaliyle aynı oranda lipid peroksidasyonuna neden olabilir (Halliwell ve Chirico, 1993; Wu ve ark., 2008).

### 2.3.2.5. Nitrik oksit (NO<sup>·</sup>)

Nitrik oksit kemik hücre görevleri olan bir radikaldir. Nitrik oksit süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile yarışa girer ve süperoksit radikali ile etkileşerek peroksinitriti oluşturur. Bununla nitrik oksit fizyolojik etkisi yok olur ve oksidatif etki oluşur. Peroksinitrit, nitrik oksitin oluşturduğu toksik etkinin asıl sorumlusudur. Peroksinitrit proteinlere direkt olarak zarar verebilir ve azot dioksit, hidroksil radikali,

nitronyum iyonu gibi toksik ürünler oluşturabilir. Peroksinitrit, nitrit ve nitrat oluşturacak şekilde metabolize olur. Plazma gibi çoğu vücut sıvısında nitritin çoğunluğu nitrata dönüşmüştür (Tietz, 1995; Burtis ve Ashwood, 1999).

### 2.3.3. Serbest radikallerin organizaya etkileri

Serbest radikallerin vücutta meydana getirdiği hasarlar içerisinde şunlar sayılabilir;

1. Serbest radikaller hücre zarındaki lipid ve proteinleri parçalayarak hücre zarını sertleştirip hücrenin aktivitesini engeller. Zardaki kolesterol ve yağ asitinin doymamış bağı ile zincirleme reaksiyona girip lipid radikallerinin oluşmasına neden olur. Bu membran hasarı irreversibildir.

2. Çekirdek zarını parçalayarak çekirdekdeki genetik materyali etkileyip DNA çift sarmal yapısının bozulmasına ya da nükleik asitlerde baz değişimlerine sebep oldukları görülmüştür. Tüm bu değişimler DNA'nın kırılmasına ve mutasyona uğramasına neden olabilir. Hidroksil radikali DNA hasarına ya da lipid peroksidasyon sebebiyle hücre de hasar ve tümör oluşumuna neden olduğu bilinmektedir.

3. Reaktif oksijen türleri proteinlerde aminoasit yan zincirlerinin oksidasyon ve protein-protein çapraz bağ oluşumuna sebep olur. Sonuçta proteinlerde parçalanmaya eğilim olur ve protein aktivitesi düşer. Böyle olunca da reseptörler, transport sistemleri ve enzimlerin bulunduğu hücresel işlevlerde oksidatif protein tahribi artmış olur.

4. Monosakkaritler de oksidasyonla hidrojen peroksit, peroksit ve okzoaldehit gibi zararlı bileşiklerin oluşmasına neden olur. Okzoaldehit DNA, RNA ve proteinle çapraz bağ yapabilmekte bu da kanser ve yaşlanmaya sebep olmaktadır.

5. Vücudun savunma sisteminde hücrelerin tahribatına bağlı olarak bağışıklık sisteminde bozulmalar görülür. Bu etki DNA mutasyonu, hücre yok olmaları ve hastalık gibi oksidatif stres etkenlerine sebep olur (Sawyer, 1979; Slater, 1984; Abrahamsson ve ark., 1992; Draganov ve ark., 2005).

### 2.4. Antioksidan Savunma Sistemleri

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve neden oldukları hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar “antioksidan savunma

sistemleri” veya “antioksidanlar” olarak adlandırılır. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek veya serbest oksijen radikallerini toplayarak lipid peroksidasyonunu engeller (Bankson ve ark., 1993).

Antioksidanlar çözüldükleri ortama göre; suda (hidrofilik) ve yağda çözünen antioksidanlar (hidrofobik) olmak üzere ikiye ayrılır. Genellikle hidrofilik antioksidanlar sitoplazma ve plazmada oksidanlarla reaksiyona girer. Hidrofobik antioksidanlar ise hücre zarı öncelikli olmak üzere hücrenin organelini lipid peroksidasyonundan korurlar (Di Mascio ve ark., 1991).

Antioksidanlar mekanizmasına göre; primer, sekonder ve tersiyer antioksidanlar olmak üzere üçe ayrılır. Bunlar:

- Primer antioksidanlar; var olan radikaller ile tepkimeye girip bu radikallerin daha zararlı forma dönüşümünü engelleyerek yeni serbest radikal oluşmasına fırsat vermeyen bileşiklerdir. Birincil antioksidana örnek olarak süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSHPx) ve katalaz gibi enzim sistemleri verilebilir. Bu enzimler serbest radikallerin DNA, protein ve lipid gibi hücrenel bileşenleri tahrip etmesini engelleyerek bir hücrenel bölgeden diğer hücrenel bölgeye geçişi ortadan kaldırma özelliğine sahiptir (Di Mascio ve ark., 1991). Bazılarıysa metal iyonlarıyla tepkimeye girebilecek olan peroksitleri parçalayarak serbest radikallerin oluşmasını engeller (Barclay ve ark.,1985; Albert ve ark., 2001; Stocker ve ark., 2004).

- Sekonder antioksidanlar ise; oksijen radikalini yakalayan ve radikal zincir reaksiyonlarını kıran C vitamini, E vitamini, ürik asit, bilirubin ve polifenoller gibi bileşiklerdir (Di Mascio ve ark., 1991). Lipid peroksidasyon zincirlerini kıran  $\alpha$ -tokoferol hücre zarında bulunan bir antioksidandır. Askorbik asit suda erir ve radikal toplayıcı görevini üstlenerek E vitamininin etkinliğini artırır. Ürik asit, ksantin oksidaz enziminin aktivitesini azaltarak serbest radikallerin oluşumunu engeller (Barclay ve ark.,1985; Albert ve ark., 2001; Stocker ve ark., 2004).

- Tersiyer antioksidanlar ise, serbest radikallerin biyomoleküller üzerinde oluşturduğu hasarı onarır (Barclay ve ark.,1985; Albert ve ark., 2001; Stocker ve ark., 2004).

Antioksidanlar kaynağına göre de endojen ve ekzojen kaynaklı olmak üzere ikiye ayrılır. Endojen antioksidanlar kendi içerisinde enzim görevi yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar şeklinde gruplandırılır. Enzim görevi yapan antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSHPx), katalaz (CAT), glutatyon

transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit,  $\alpha$ -tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerinden ilk savunma sistemini oluştururlar (Reaven ve ark., 1993; Rice-Evans ve ark., 1995). Ekzojen antioksidanlar arasında ise allopurinol, folik asit, C vitamini, E vitamini, asetilsistein, mannitol, adozin, kalsiyum kanal blokerleri, non steroid antienflamatuar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (Reaven ve ark., 1993; Rice-Evans ve ark., 1995).

#### 2.4.1. Antioksidan etki tipleri

Antioksidanlar, enzimatik şekilde reaktif bileşiklerin dengeli indirgenmesini sağlayabildiği gibi peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve reaktif oksijen türlerini toplayıp, metal iyonlarını inaktive ederek lipid peroksidasyonunu inhibe edebilirler. Hücrelerin sıvı kısmında ve zarında bulunabilen antioksidanlar; primer korumayla önleyici, sekonder korumayla oluşan lezyonları sınırlandırma ve tamirini gerçekleştirerek dört farklı şekilde etki ederler. Bunlar;

**Toplayıcı etki:** Reaktif oksijen türlerini etkileyerek, onları tutma ve ya çok daha zayıf yeni bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir.

**Bastırıcı etki:** Reaktif oksijen türleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak, aktivitelerini azaltan ve ya inaktif şekle dönüştüren olaya bastırıcı etki denir. Vitaminler, flavonoidler bu tarz bir etkiyle sekonder savunmayı sağlar. Ancak, bazı vitaminler primer savunmada yaparlar.

**Zincir kırıcı etki:** Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak, zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye zincir kırıcı etki denir. Hemogloblin, selüloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler. Son verilere göre; nitrik oksit, peroksil radikalleri ile reaksiyona girerek zincir kırıcı antioksidan gibi hareket edebilmektedir.

**Onarıcı etki:** DNA tamir enzimleri onarıcı etki yapar. Baz eksizyon tamiri, nükleotid eksizyon tamiri ve rekombinasyonel tamirle DNA hasarı giderilmeye çalışılır. DNA ligaz; tek sarmal kırıklarının tanınıp çıkarılması ve normal nükleotitlerle tamamlanmasını sağlarken, rekombinasyonel tamirle de çift sarmal kırılmaları ve DNA protein çapraz bağları düzeltilir (Chen ve Tappel, 1996).

### 2.4.2. Oksidatif stres

İlk derleme hidrojen peroksit radikalinin metabolizmasına dair olup 1979 yılında yayınlamıştır. Oksidatif stresle alakalı bu yayın öncesinde oksijen toksikolojisi ve X-ışını radyasyonu üzerinde odaklanmıştır (Sies, 1985). Sies, oksidatif stresi prooksidan/oksidan dengedeki bozukluk olarak tarif etmiştir (Sies, 1991). Tarife göre potansiyel olacak şekilde hasar yapabilen oksidan ve antioksidan dengesizliğidir. Bu önemli bir tariftir. Çoğu konunun anlaşılabilmesi için bu tarifin dikkatlice yapılması gerekir. Mesela; oksidatif değişiklik yada antioksidan kaybı tek başına oksidatif stres oluşturmaz. Beraberinde artan oksidanlar ile birlikte antioksidanlardaki kayıplar ve/veya antioksidanların okside formlarındaki artışlar oksidatif stres ile sonuçlanabilir (Stocker ve ark., 2004)

### 2.4.3. Total antioksidan seviyesi

Normal şartlarda organizma, endojen veya ekzojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı gelişen oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Kan antioksidanların bütün vücuda taşınmasını ve dağıtılmasını sağlar (Yao ve ark., 1998).

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında, serbest radikalleri yakalayan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu sinerjizme örnek olarak; glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolü yeniden aktifleştirmesini sağlaması verilebilir. TAS ölçümü, antioksidanın tek tek ölçümüne göre daha sağlıklı sonuç verir. Bundan dolayı TAS ölçümü daha çok yapılmaya başlanmıştır (Ghiselli ve ark., 2000; Erel, 2004).

### 2.5. Paraoksonaz ve Aril Esteraz

Memeli dokularında organofosfatı hidrolize eden enzim serumda tanımlanmıştır. Bu enzim parationun toksik metabolitini yani paroksonu hidrolizlediği için paraoksonaz olarak isimlendirilmiştir (Mackness ve ark., 1991). Paraoksonazın yapısındaki N-terminali hidrofobik sinyal peptidi, HDL'le etkileşim için gerekir. Bu bölge sayesinde fosfolipidlere ve lipoproteinlere bağlanır (Sorenson , 1999).

Uriel'in insan serumunda yaptığı çalışmasında ilk kez HDL ile PON arasında ilişkinin varlığı ortaya konmuştur (Uriel, 1961). Mackness ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda ise, PON'un HDL üzerinde bağlı olduğu (Mackness ve Halam, 1985), PON'un HDL üzerinde ApoA<sub>1</sub>'e bağlı olarak çalıştığı (Mackness ve Walker, 1988) ve LDL üzerinde lipid peroksit birikimlerini azalmakta olduğu gösterilmiştir (Mackness ve ark., 1991).

Paraoksonazın lipoproteinlerdeki fosfolipid peroksitinde ve kolesterol ester peroksitinde var olan O ve P arasında bulunan ester bağlarını parçaladığı gösterilmiştir. Bununla birlikte oksidasyona uğramış lipoprotein ve kolesterol esterleri HDL'ye bağımlı olan paraoksonaza fizyolojik substrat olduğu fikrini vermektedir (Mackness, 1998; Cao, 1999). Paraoksonaz enziminin üç tipi vardır. Bunlar; PON-1, PON<sub>2</sub> ve PON<sub>3</sub>'dür. PON ailesinin enzimleri substratı spesifik olarak hidroliz eder. Bu üyelerden PON-1 ilk bulunan ve hakkında en çok araştırma yapılanıdır (Deakin ve James, 2004).

Paraoksonaz (PON-1), hem arilesteraz (E.C. 3.1.1.2) hem de paraoksonaz (E.C.3.1.8.1) fonksiyonuna sahip, glikoprotein yapısında kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır (Durrington ve Mackness, 2001). Karaciğerde sentezlenmekte ve plazmada HDL üzerinde taşınmaktadır. Antioksidan görevi yaparak özellikle LDL'yi oksidasyondan korur (Ng ve ark., 2005). PON-1'in 106. kodonunda lizin bulunur. PON<sub>2</sub> ve PON<sub>3</sub>'te ise lizin yoktur. PON-1 ve PON<sub>3</sub> karaciğer ve plazmada, PON<sub>2</sub> ise karaciğer, böbrek, kalp, beyin, testis dokularında özellikle endotel tabakasında bulunduğu ve aortik düz kas hücrelerinde de yer aldığı immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir (Mazur, 1946).

### **2.5.1. PON-1'in fizyolojik fonksiyonu**

PON-1, paraoksonda bulunan O-P ester bağımlı hidroliz eden esterazdır (Aviram ve ark., 1998). Son zamanlarda yapılan arştırmalarda paraoksonaz enziminin laktonaz, siklik karbonat esteri ve farmakolojik ajanlarını da hidrolizlediği gösterilmiştir (Draganov ve ark., 2000)

HDL, LDL' yi oksidasyon reaksiyonlarından koruyabilmektedir. Farklı mekanizmalar bu koruyuculuğu açıklamakta yarar sağlar. HDL ile ilgili enzimler, PON-1, LCAT, Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz (PAF-AH) gibi oksidatif modifikasyonlarda lipoproteinleri korumaktadır (Mackness ve ark., 1998; Rye ve

ark.,1999; Maron ve ark., 2001). PON-1; LDL'yi, serbest radikaller ve Cu iyonlarının indüklemekte olduğu oksidasyon olaylarından korur (Aviram ve ark., 2000; Heijmans ve ark., 2000). HDL'nin yapısındaki paraoksonaz enzimi, Minimal Modifiye LDL (MM LDL)'de bulunan aktif lipidleri parçalar. Böylece arter duvarındaki hücrelerde inflamatuvar cevap oluşmasını engellemiş olur (Steinberg, 1997; Nelson ve Cox, 2000).

Saflaştırılmış paraoksonazın yüksek dansiteli lipoproteinlere (HDL) eklenmesiyle doza bağımlı şekilde oksidasyonun lag fazında uzama görülmektedir. Bununla beraber HDL'deki lipid peroksitin ve aldehit birikiminin %95 oranında azalma görülmüştür (Aviram ve ark., 1998). Oksidatif stresle hücrede bulunan lipidlerde de lipid peroksidasyonu görülebilmektedir. PON-1 lipid peroksitlerindeki aterojenik etkileri nötralize ederek hücre zarlarını koruyabilir (Aviram ve ark., 2000). LDL oksidasyonu sırasında meydana gelen okside fosfolipidlerden okside kolesterol esterleri, lizofosfatidilkolinler PON-1 enzimidaki serbest sülfidril grubu ile (Sistein 284'deki) etkileşime girer ve enzimin inaktive olmasına neden olurlar (Rye ve ark., 1999).

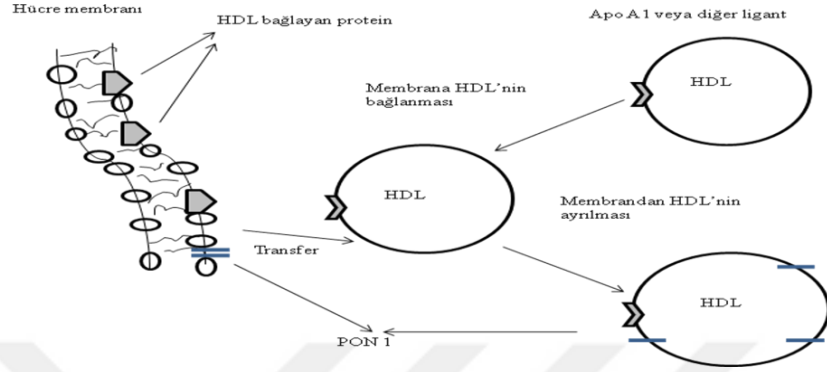
### **2.5.2. PON-1'in Hücrelerden Salınımı**

PON-1 hücreden salınması önemli bir olaydır. Nedeni ise farklı etkenler bu mekanizmada değişikliklere neden olarak serum düzeyinin belirliyor olmasıdır. Lipoproteinler yok olduğunda eser miktarda paraoksonaz salgılanır. Hücrelerden salgılanan paraoksonaz, fosfolipid miçeller ve HDL sekresyonu baskımlarken; LDL ve ApoA<sub>1</sub> üzerinde ise etkisi bulunmamaktadır (Deakin, 2004).

Paraoksonaz HDL ile fosfolipidlerden ayrılabilir. Hücre zarındaki paraoksonaz fenilasetatı etkiler. HDL'nin belirmesiyle fenilasetatı artık etkileyemez. Böylece HDL paraoksonazı hücre zarından ayırabilmektedir. HDL varlığında indüklenmiş paraoksonaz salgılanması konsantrasyonla ilişkilidir. Bununla birlikte reseptörlere de bağımlıdır. En elverişli alıcı HDL iken fosfolipid kompleks kendi kendine hücrelerden paraoksonaz salınımını da uyardığı gösterilmiştir. Fakat yalnız fosfolipid içeren lipid kompleksi salınım için yetersizdir. Bu bilgiler paraoksonazın salgılanmasında niye LDL'nin yetersiz olduğunu açıklamak için öne sürülebilir (Deakin, 2004).

Paraoksonaz, hücre zarının dış yüzeyinde bulunmakta olup HDL'ye yaklaşıncaya lipoproteinlerle HDL'ye geçtiği söylenmektedir. HDL'ye reseptör olarak tanımlanan çöpçü (scavenger) reseptör B1 (SR-B1) vardır. Bu reseptör HDL ile paraoksonaz arasındaki ilişkiyi sağladığı söylenmektedir. Çöpçü reseptör HDL'yi hücrenin zarına

bağlanmasında ve hücreyle lipoproteinler arasındaki madde değişiminde görev alır. SR-B1, yüksek afiniteyle HDL'ye bağlanır fakat bu bağ gevşektir. Bu reseptörün fosfolipid kompleksi ile bağlanma yeteneği de bulunmaktadır. Daha önce de belirttiğimiz gibi paraoksonazın karaciğer hücrelerinden çok miktarda salgılandığı ortaya çıkmıştır (Şekil 2.3.) (Deakin, 2004).



Şekil 2.3. Hücre membranında bulunan PON-1'in HDL'ye transferi (Memişoğulları ve Orhan, 2010)

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Materyal

Çalışmamız Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan gönüllü hastalara Gönüllü Onam Formu (Ek-1) imzalatılarak çalışma hakkında bilgilendirildi ve izinleri alındı. Çalışma üç gruptan oluşturuldu. Birinci grup subklinik hipotiroidi tanısı konan (subklinik hipotiroidi, SH grup,  $47.1 \pm 6.6$  yıl) 45 hastadan oluşturuldu. İkinci grup hipotiroidi tanısı konan (overt hipotiroidi, OH grup,  $46.4 \pm 7.9$  yıl) 45 hastadan oluşturuldu. Üçüncü grup sağlıklı 45 (kontrol grup, ötroit,  $45.7 \pm 8.2$  yıl) gönüllüden oluşturuldu. Subklinik hipotiroidizm normal  $fT_4$  düzeyleri ile yüksek TSH seviyesine göre tanısı konulurken, overt hipotiroidizm düşük  $fT_4$  düzeyleri ile yüksek TSH seviyesi ile ilişkilendirilmiştir. Klinik ve laboratuvarında yeni tanımlanmış olgular çalışmaya dahil edildi. Katılımcıların hiçbirinin hormon replasman tedavisi, alkolizm, sigara, kalp krizi gibi kronik bir hastalık, hipertansiyon, böbrek rahatsızlığı, diyabet, otoimmün hastalıklar, solunum yolları hastalıkları, serebral bozukluklar, periferik damar hastalıkları, kronik farmakolojik tedavi, multivitamin desteği, mineraller ve oksidan-antioksidan dengesini değiştirici antioksidan kullanımı gibi hikâyelerinin olmamasına dikkat edildi.

Hasta ve kontrol grubumuza ait vakalardan bir gecelik açlıktan sonra venöz kan örnekleri biyokimyasal analiz için, serum ayırıcı ve pıhtı aktive edici vakumlu tüplere (Vacuette® Z Serum Sep Clot Activator, GreinerBio-One, Kremsmunster, Austria) alındı. Kan örnekleri, gönüllülerden alınmalarının ardından 30 dakika içerisinde  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de  $1500\text{ g}$ 'de 15 dakika santrifüj edildi. Serumlar polistiren tüplere aktararak Total Antioksidan Durum (TAS), Total Oksidan Durum (TOS), Paroksonaz (PON-1) ve Aril Esteraz (ARYL) parametrelerinin ölçümü için  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de derin dondurucuda saklandı. HDL, LDL, trigliserit, total kolesterol,  $fT_4$  ve TSH parametrelerinin ölçümleri ise aynı gün içerisinde gerçekleştirildi. Gönüllülerin biyokimyasal analizlerinin rastgele yapılmasına özen gösterildi.

#### 3.2. Metod

Serum TAS analizi Beckman Coulter AU680 otoanalizöründe, Erel tarafından geliştirilen ticari kitler (Rel Assay Diagnostic, Gaziantep) kullanılarak gerçekleştirildi.

Bu yöntemde;  $Fe^{2+}$  o-dianisidin kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz o-dianisidin molekülüyle reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidil radikallerini oluşturur. Dianisidil radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bir E vitamini analogu olan Trolox kalibratör olarak kullanılır. Otoanalizörde spektrofotometrik olarak ölçümü yapılarak sonuç elde edilir. TAS seviyeleri  $\mu\text{mol Trolox eşdeğeri/L}$  olarak ifade edilmiştir.

Serum TOS analizi Beckman Coulter AU680 otoanalizöründe, Erel tarafından geliştirilen ticari kitler (Rel Assay Diagnostic, Gaziantep) kullanılarak gerçekleştirildi. Bu yöntemde; numunede bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidin kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda "xylenol orange" ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Çalışma hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ile kalibre edilmiş, sonuçlar ise  $\mu\text{mol } H_2O_2 \text{ eşdeğeri/L}$  olarak ifade edilmiştir.

TAS-TOS yüzde oranı olan OSI, oksidatif stres derecesinin bir göstergesi olarak kabul edildi. TAS için  $\text{mmol Trolox eşdeğeri /L}$ ,  $\mu\text{mol Trolox eşdeğeri /L}$  dönüştürüldü, sonra OSI aşağıdaki gibi hesaplandı:  $OSI = [(TOS, \mu\text{mol } H_2O_2 \text{ Eq/L}) / (TAS, \mu\text{mol Trolox Eq/L}) \times 100]$  (Akçılar ve ark., 2015). Sonuçlar isteğe bağlı rastgele ünite olarak ifade edildi (AU).

Serum Paroksonaz (PON-1) ve Arilesteraz (ARYL) aktiviteleri Beckman Coulter AU680 otoanalizöründe, Erel tarafından geliştirilen ticari kitler (Rel Assay Diagnostic, Gaziantep) kullanılarak gerçekleştirildi. PON-1 aktivitesi, Sodyum Klorür'ün ( $NaCl$ ) yokluğu (bazal aktivite) ve mevcudiyeti (tuzla uyarılmış aktivite) ile ölçülmüştür. Parokson hidroliz (dietyl-p-nitrofenilfosfat) oranı,  $37^\circ\text{C}$ 'de 412 nm dalga boyunda yükselişinin takip edilmesiyle ölçüldü. Oluşan p-nitrofenol miktarı, 8.5 pH'da  $18290 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  olan molar soğurma katsayısı ile hesaplandı.

Aril esteraz aktivitesini ölçmek için substrat olarak fenil asetat kullanıldı. Enzimatik aktivite, oluşan fenolün molar soğurma katsayısı olan  $1310 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  ile hesaplandı. Bir ünite ARYL aktivitesi  $1 \mu\text{mol}$  üretilen fenol/dakika denklemi ile

yukarıdaki şartlar altında hesaplandı. Serum PON-1 ve ARYL düzeyleri U/L olarak ifade edildi.

Serum Total kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit analizleri Beckman Coulter AU680 otoanalizöründe orijinal kitler kullanılarak rutin metotlarla çalışılmıştır. Parametrelerimizin biyokimyasal referans aralıkları; Total Kolesterol < 200 mg/dL, HDL > 40 mg/dL, LDL < 100 mg/dL ve Trigliserit < 150 mg/dL'dir.

Serum fT<sub>4</sub> ve TSH seviyeleri, orijinal kitlerle, Beckman Coulter UniCel® DxI 800 immunoassay sistemi (Beckman Coulter, Miami, FL, USA) üzerinde iki bölgeli immüno enzimatik (sandviç) Chemiluminescent immunoassay (CLIA) yöntemi kullanılarak ölçüldü. Sağlıklı bireylerde referans aralıkları; TSH: 0.34-5.6 mIU/mL, fT<sub>4</sub>: 7.85-14.41pmol/L'dir.

### 3.3. İstatistik Analizler

GraphPadPrism 6.05 (GraphPad Software Inc., CA, USA) programı kullanılarak yapıldı. Bütün veriler ShapiroWilk testi ile normalite açısından analiz edildi. Normal dağılım gösteren veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılım göstermeyen veriler ise medyan ve interkuartil aralık olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermemesine göre parametrik ve non-parametrik testler kullanıldı. Çalışma gruplarının incelenen değişkenleri; normal dağılım gösterenler için oneway ANOVA testi, normal dağılım göstermeyenler için de Kruskal-Wallis testi kullanılarak kıyaslandı. İkili grup karşılaştırmaları için PosthocDunn's testi kullanıldı. Korelasyon analizlerinde, verilerin dağılımına göre Pearson's veya Spearman's korelasyon testleri kullanıldı. P< 0,05 değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

### 4.1. Araştırma Sonuçları

Çalışmamızda gruplar arasında yaş açısından belirgin bir farklılık yoktu. Çalışmamıza ait toplu veri sonuçlarımız; subklinik hipotiroidi grubumuza ait toplu sonuçlar ek-2’de, klinik (overt) hipotiroidi grubumuza ait toplu sonuçlar ek-3’de kontrol grubumuza ait toplu sonuçlar ise ek-4’ de yer almaktadır.

Yaptığımız çalışmada kontrol grubu ile sublinik ve klinik (overt) hipotiroidli hastalar arasındaki serum TAS, TOS, OSI, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, TSH,  $fT_4$  seviyeleri ve PON-1, ARYL aktivitelerinin karşılaştırılması çizelge 4.1 'de görülmektedir.

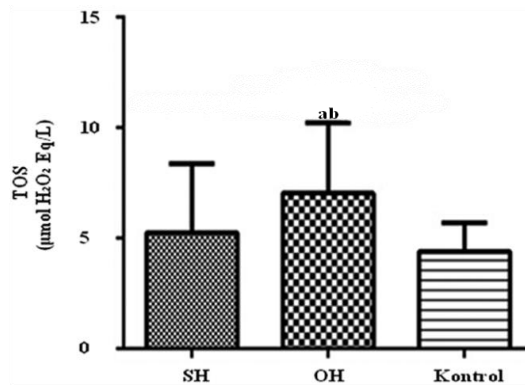
**Çizelge 4. 1.** Subklinik hipotiroidizm, overt(klinik) hipotiroidizm ve kontrol grubu arasındaki serum TAS, TOS, OSI, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit düzeylerinin ve PON-1, ARYL aktivitelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Subklinik Hipotiroidi (n = 45)	Overt Hipotiroidi (n = 45)	Kontrol Grup (n = 45)	İstatiksel Analiz (p)
<b>TOS</b> ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2\text{Eq./L}$ )	5.26 (3.75 – 8.39)	7.04 <sup>ab</sup> (5.33 – 10.23)	4.41 (3.65 – 5.70)	< 0.001*
<b>TAS</b> (mmolTroloxEq./L)	1.54 <sup>a</sup> (1.46 – 1.69)	1.25 <sup>ab</sup> (0.89 – 1.39)	1.80 (1.67 – 2.43)	< 0.001*
<b>OSI</b> (ArbitraryUnit)	0.52 <sup>a</sup> (0.39 – 0.69)	0.64 <sup>a</sup> (0.48 – 0.89)	0.30 (0.22 – 0.39)	<0.001*
<b>PON-1 (U/L)</b>	172.0 <sup>a</sup> (144.0 – 263.5)	116.0 <sup>ab</sup> (100.5 – 143.5)	325.0 (253.5 – 372.5)	< 0.001*
<b>ARYL (U/L)</b>	454.0 <sup>a</sup> (382.5 – 539.0)	374.0 <sup>a</sup> (274.0 – 504.5)	613.0 (537.0 – 710.5)	< 0.001*
<b>Total kolesterol(mg/dL)</b>	229.0 <sup>a</sup> (194.0 – 254.5)	266.0 <sup>ab</sup> (226.0 – 300.5)	153.0 (128.0 – 162.5)	< 0.001*
<b>HDL-kolesterol (mg/dL)</b>	39.0 <sup>a</sup> (34.0 – 41.0)	34.0 <sup>a</sup> (29.0 – 37.0)	54.0 (48.0 – 59.0)	< 0.001*
<b>LDL-kolesterol (mg/dL)</b>	104.0 <sup>a</sup> (86.5 – 123.5)	133.0 <sup>ab</sup> (119.5 – 148.0)	79.0 (69.0 – 88.5)	< 0.001*
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	103.0 <sup>a</sup> (89.0 – 121.0)	146.0 <sup>ab</sup> (118.5 – 177.0)	77.0 (62.5 – 92.0)	< 0.001*
<b>TSH (mIU/mL)</b>	11.41 <sup>a</sup> (9.58 – 13.72)	34.56 <sup>ab</sup> (27.61 – 43.97)	1.78 (1.47 – 2.59)	< 0.001*
<b><math>fT_4</math> (pmol/L)</b>	10.41 (9.14 – 11.43)	4.41 <sup>ab</sup> (3.09 – 5.42)	10.78 (9.62 – 12.36)	< 0.001*

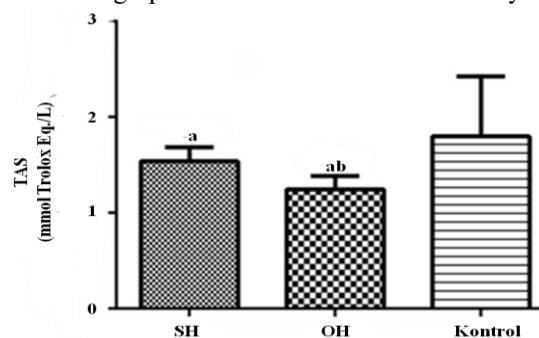
TAS: Total antioksidan seviyesi, TOS: Total oksidan seviyesi, OSI: Oksidatif stres indeksi, PON1: Paraoksonaz-1, ARYL: Arilesteraz. Veriler, normal olarak dağıtılmadığından, medyan ve interkuartil aralık (IQR) olarak sunulmaktadır. Tüm grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve ikili gruplar arası karşılaştırmalar için PosthocDunn'testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ( $P_a < 0.05$ , kontrol grubuna kıyasla;  $P_b < 0.05$ , SH grubuna kıyasla)

TAS düzeyleri, kontrol grubuna ve subklinik hipotiroidi grubuna göre, klinik (overt) hipotiroidi grubunda anlamlı olarak düşük bulundu. TOS, total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, TSH düzeyleri, kontrol grubuna ve subklinik hipotiroidi grubuna göre, klinik (overt) hipotiroidi grubunda anlamlı olarak yüksek bulunurken, kontrol grubuna kıyasla subklinik hipotiroidi grubunda da yüksek bulundu.  $ft_4$  düzeyleri, klinik hipotiroidi grubunda kontrol ve subklinik hipotiroidi gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulunurken,  $ft_4$  düzeyleri açısından kontrol ve subklinik hipotiroidi grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı. PON-1 aktiviteleri, kontrol grubuna ve subklinik hipotiroidi grubuna göre, klinik (overt) hipotiroidi grubunda anlamlı olarak düşük bulunurken, kontrol grubuna kıyasla subklinik hipotiroidi grubunda da anlamlı olarak düşük bulundu. OSI düzeyleri kontrol grubuna kıyasla klinik ve subklinik hipotiroidi gruplarında anlamlı olarak yüksek bulunurken, klinik ve subklinik hipotiroidi grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. HDL-kolesterol düzeyleri ve ARYL aktiviteleri, kontrol grubuna kıyasla klinik ve subklinik hipotiroidi gruplarında anlamlı olarak düşük bulunurken, klinik ve subklinik hipotiroidi grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

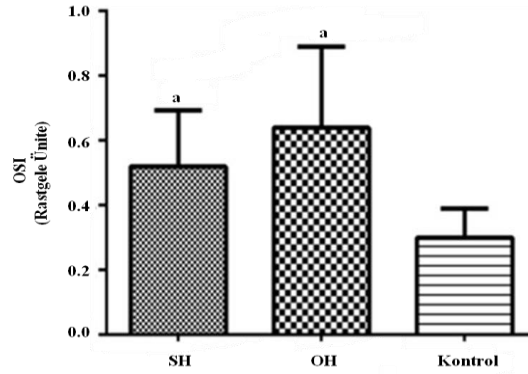
Çalışılan parametreler ile çalışma gruplarımız arasındaki karşılaştırma grafikleri aşağıda verilmiştir. Bunlardan SH, OH ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmada serum total oksidan seviyesi (TOS) şekil 4.1' de, toplam antioksidan seviyesi (TAS) şekil 4.2' de, oksidatif stres indeksleri (OSI) şekil 4.3' de görülmektedir.



Şekil 4.1. SH, OH ve kontrol grupları arasındaki total oksidan seviyesinin(TOS) karşılaştırması

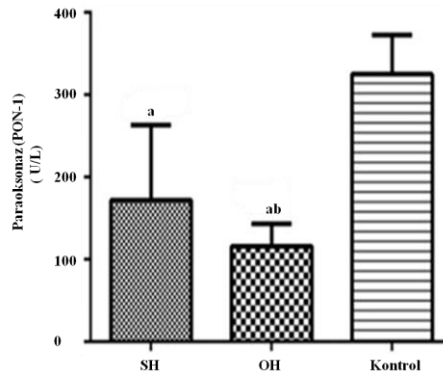


**Şekil 4.2.** SH, OH ve kontrol grupları arasındaki toplam antioksidan seviyenin (TAS) karşılaştırması

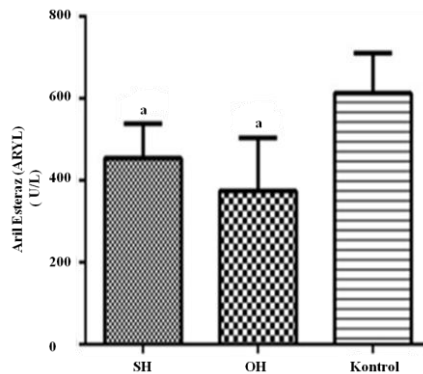


**Şekil 4.3.** SH, OH ve kontrol grupları arasındaki oksidatif stres indeksleri (OSI) karşılaştırması

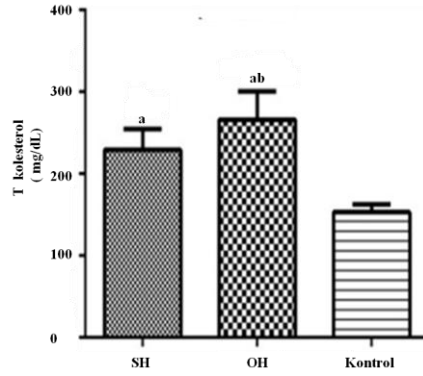
Yaptığımız çalışmada serum TOS, OSI, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem subklinik hipotiroid (SH) grupta, hem de overt hipotiroid (OH) grupta istatistiki açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu. Bunun yanı sıra serum PON-1, ARYL aktiviteleri ve TAS, HDL-kolesterol düzeyleri SH ve OH gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Çalışma gruplarımız olan SH, OH ve kontrol grupları arasındaki karşılaştır; PON-1 aktivitesi şekil 4.4' de, ARYL aktivitesi şekil 4.5' de, total kolesterol şekil 4.6' da, HDL-kolesterol şekil 4.7' de, LDL-kolesterol şekil 4.8' de, trigliserit şekil 4.9' da görülmektedir.



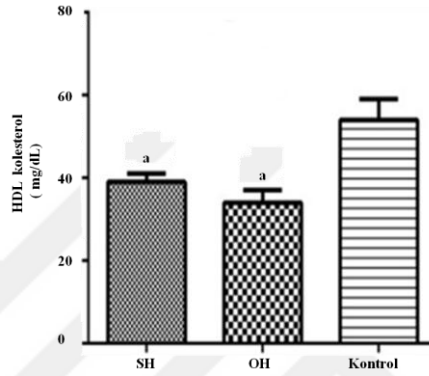
**Şekil 4.4.** SH, OH ve kontrol grupları arasında paraoksonaz (PON-1) aktivitesinin karşılaştırması



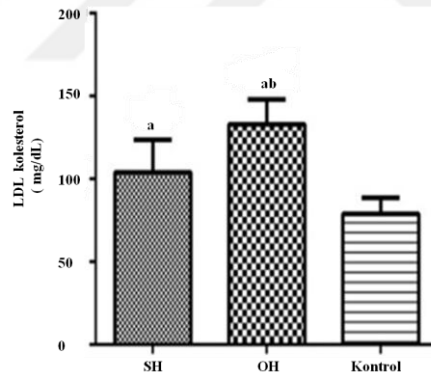
Şekil 4.5. SH, OH ve kontrol grupları arasındaki Aril esteraz (ARYL) aktivitesinin karşılaştırması



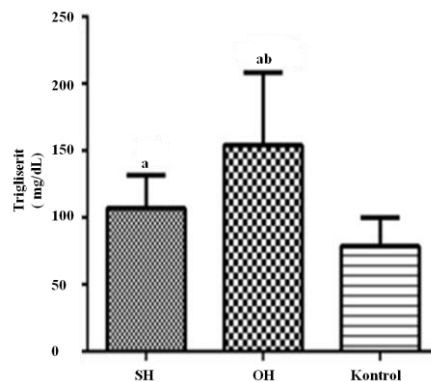
Şekil 4.6. SH, OH ve kontrol grupları arasındaki total kolesterol karşılaştırması



Şekil 4.7. SH, OH ve kontrol grupları arasındaki HDL kolesterol karşılaştırması



Şekil 4.8. SH, OH ve kontrol grupları arasındaki LDL kolesterol karşılaştırması



Şekil 4.9. SH, OH ve kontrol grupları arasındaki trigliserit karşılaştırması

Spearman'ın korelasyon analizine göre TSH düzeyleri ile TOS ( $r = 0.385$ ,  $p < 0.001$ ), OSI ( $r = 0.637$ ,  $p < 0.001$ ), total kolesterol ( $r = 0.745$ ,  $p < 0.001$ ), LDL-

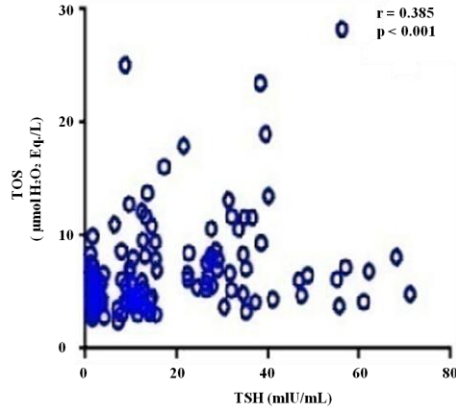
kolesterol ( $r = 0.709$ ,  $p < 0.001$ ) ve trigliserit ( $r = 0.656$ ,  $p < 0.001$ ) düzeyleri arasında pozitif korelasyon görülürken, TSH düzeyleri ile TAS ( $r = -0.729$ ,  $p < 0.001$ ), PON-1 ( $r = -0.586$ ,  $p < 0.001$ ), ARYL ( $r = -0.607$ ,  $p < 0.001$ ) HDL-kolesterol ( $r = -0.736$ ,  $p < 0.001$ ) negatif korelasyon tespit edildi. FT<sub>4</sub> düzeyleri ile TOS ( $r = -0.347$ ,  $p < 0.001$ ), OSI ( $r = -0.526$ ,  $p < 0.001$ ), total kolesterol ( $r = -0.520$ ,  $p < 0.001$ ), LDL-kolesterol ( $r = -0.518$ ,  $p < 0.001$ ) ve trigliserit ( $r = -0.611$ ,  $p < 0.001$ ) düzeyleri arasında negatif korelasyon görülürken yine TAS ( $r = 0.636$ ,  $p < 0.001$ ), PON-1 ( $r = 0.503$ ,  $p < 0.001$ ), ARYL ( $r = 0.394$ ,  $p < 0.001$ ) ve HDL-kolesterol ( $r = 0.545$ ,  $p < 0.001$ ) seviyeleri arasında ise pozitif korelasyon tespit edildi. TSH ve FT<sub>4</sub> düzeyleri ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler çizelge 4.2’ de gösterilmektedir.

**Çizelge 4. 2.** Tüm çalışma gruplarında serum lipidleri ve oksidatif stres belirteçleri ile TSH ve FT<sub>4</sub> düzeyleri arasındaki ilişkiler

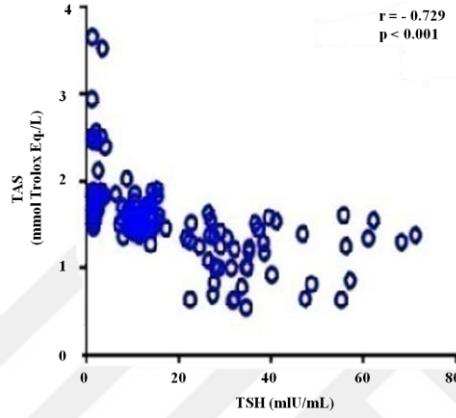
Parametreler	TSH (mIU/mL)		FT <sub>4</sub> (pmol/L)	
	r*	p	r*	p
TOS ( $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2\text{Eq./L}$ )	0.385	< 0.001*	-0.347	< 0.001*
TAS (mmolTroloxEq./L)	-0.729	< 0.001*	0.636	< 0.001*
OSI (ArbitraryUnit)	0.637	< 0.001*	-0.526	< 0.001*
PON-1 (U/L)	-0.586	< 0.001*	0.503	< 0.001*
ARYL (U/L)	-0.607	< 0.001*	0.394	< 0.001*
Total kolesterol(mg/dL)	0.745	< 0.001*	-0.520	< 0.001*
HDL-kolesterol (mg/dL)	-0.736	< 0.001*	0.545	< 0.001*
LDL-kolesterol (mg/dL)	0.709	< 0.001*	-0.518	< 0.001*
Trigliserit (mg/dL)	0.656	< 0.001*	-0.611	< 0.001*

\* Veriler Spearman korelasyon analizi kullanılarak test edildi.  $p < 0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

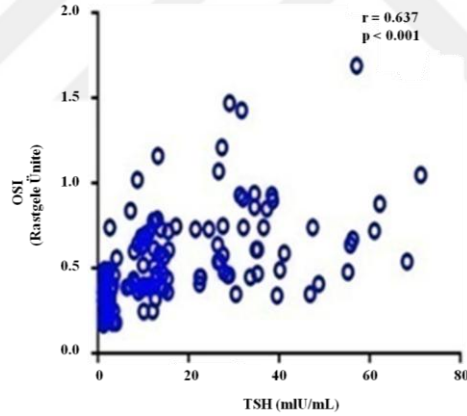
TSH düzeyi ile çalıştığımız biyokimyasal testler arasında tespit edilen korelasyon ilişkisi; serum total oksidan durumu (TOS) şekil 4.10’ da, toplam antioksidan durumu (TAS) şekil 4.11’ de, oksidatif stres indeksleri (OSI) şekil 4.12’ de, PON-1 aktivitesi şekil 4.13’ de, ARYL aktivitesi şekil 4.14’ de, total kolesterol şekil 4.15’ de, HDL-kolesterol şekil 4.16’ da, LDL-kolesterol şekil 4.17’ de, trigliserit şekil 4.18’ de görülmektedir



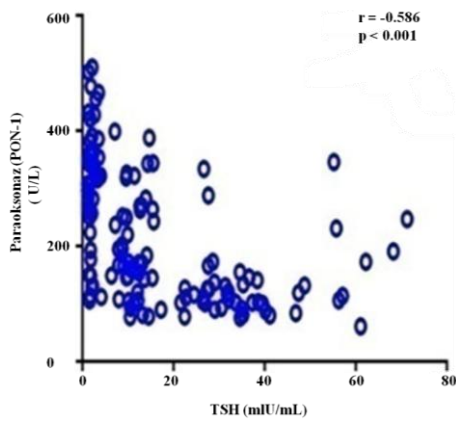
Şekil 4.10. TSH ile TOS arasındaki korelasyon grafiği



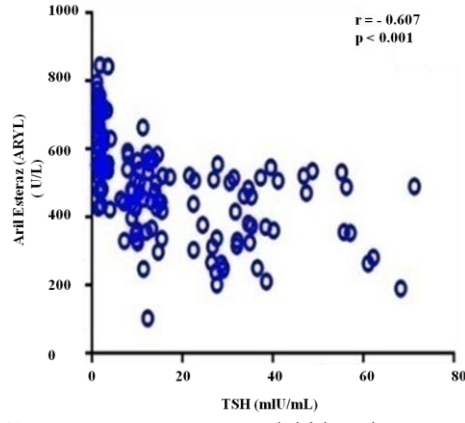
Şekil 4.11. TSH ile TAS arasındaki korelasyon grafiği



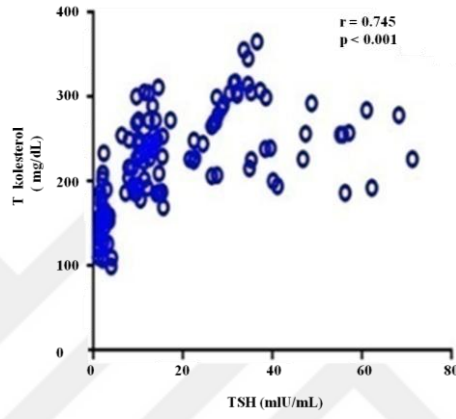
Şekil 4.12. TSH ile OSI arasındaki korelasyon grafiği



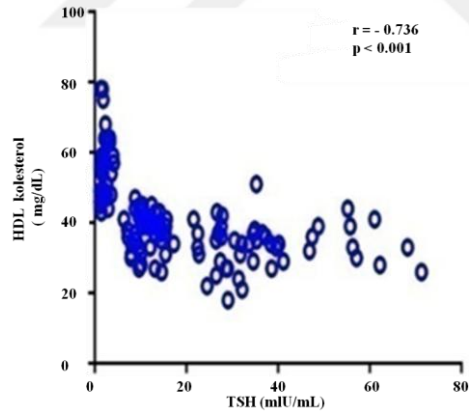
Şekil 4.13. TSH ile paraoksonaz (PON-1) arasındaki korelasyon grafiği



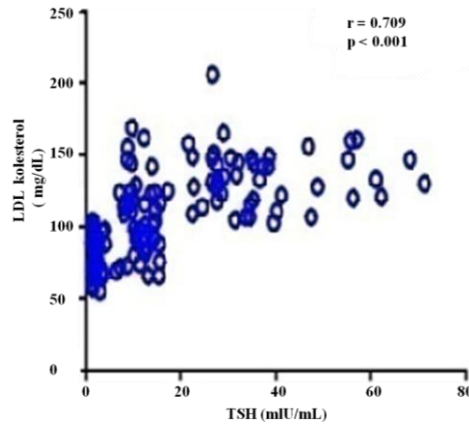
Şekil 4.14. TSH ile Aril esteraz (ARYL) arasındaki korelasyon grafiği



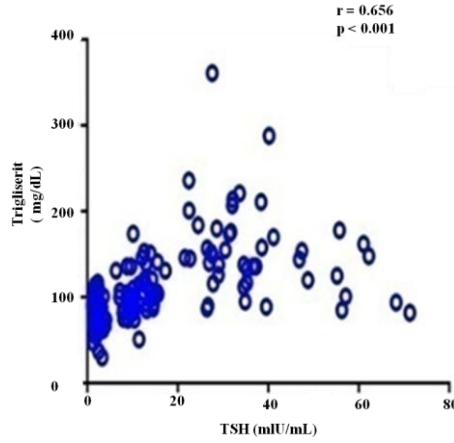
Şekil 4.15. TSH ile Total kolesterol arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4.16. TSH ile HDL kolesterol arasındaki korelasyon grafiği

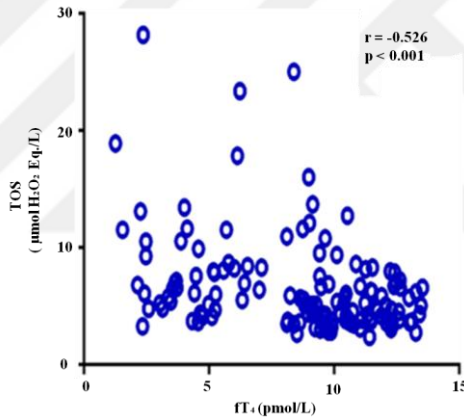


Şekil 4.17. TSH ile LDL kolesterol arasındaki korelasyon grafiği

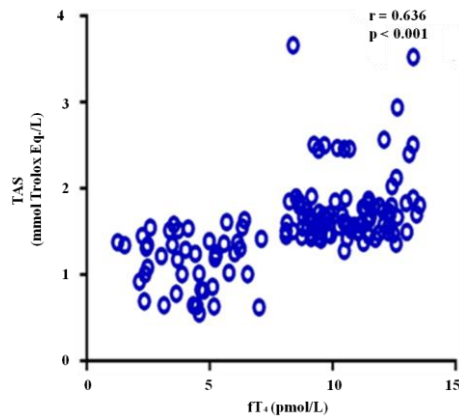


Şekil 4. 18. TSH ile Trigiliserit arasındaki korelasyon grafiği

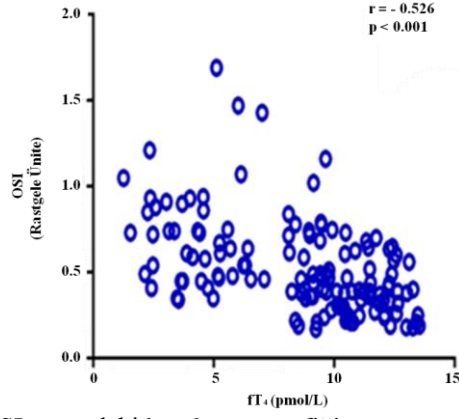
FT<sub>4</sub> düzeyi ile çalıştığımız biyokimyasal testler arasında tespit edilen korelasyon ilişkisi; serum total oksidan durumu (TOS) şekil 4.19' de, toplam antioksidan durumu (TAS) şekil 4.20' de, oksidatif stres indeksi (OSI) şekil 4.21' de, PON-1 aktivitesi şekil 4.22' de, ARYL aktivitesi şekil 4.23' de, total kolesterol şekil 4.24' de, HDL kolesterol şekil 4.25' da, LDL kolesterol şekil 4.26' de, trigliserit şekil 4.27' de görülmektedir.



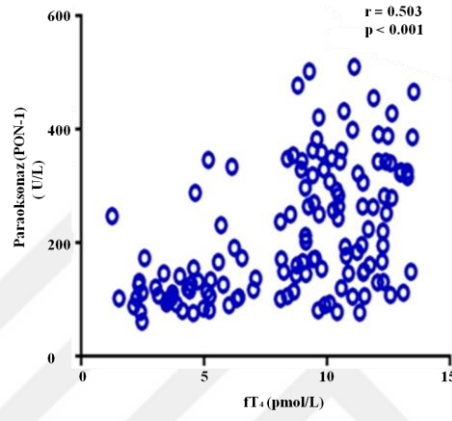
Şekil 4. 19. fT<sub>4</sub> ile TOS arasındaki korelasyon grafiği



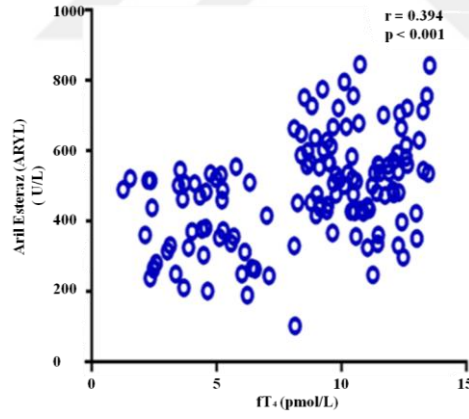
Şekil 4. 20. fT<sub>4</sub> ile TAS arasındaki korelasyon grafiği



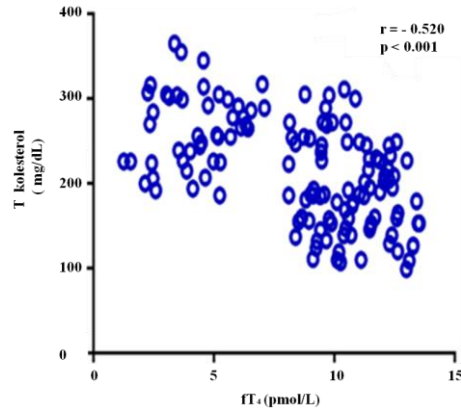
Şekil 4. 21. fT<sub>4</sub> ile OSI arasındaki korelasyon grafiği



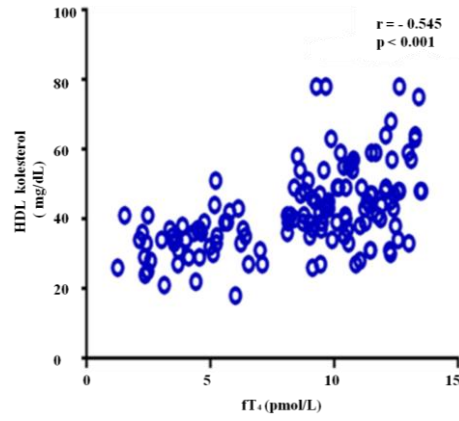
Şekil 4. 22. fT<sub>4</sub> ile paraoksonaz (PON-1) arasındaki korelasyon grafiği



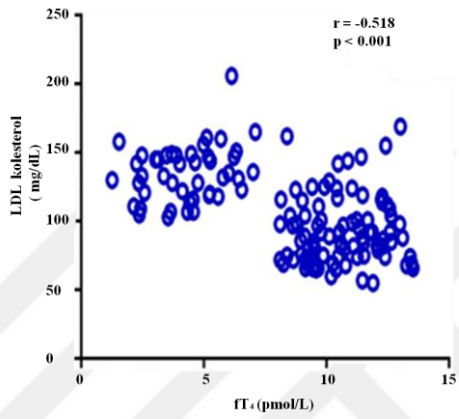
Şekil 4. 23. fT<sub>4</sub> ile Aril esteraz (ARYL) arasındaki korelasyon grafiği



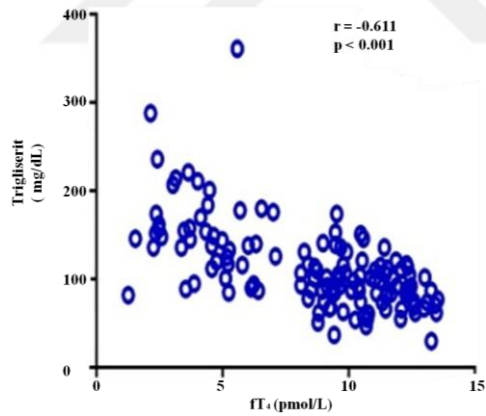
Şekil 4. 24. fT<sub>4</sub> ile T kolesterol arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4. 25.  $fT_4$  ile HDL kolesterol arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4. 26.  $fT_4$  ile LDL kolesterol arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4. 27.  $fT_4$  ile trigliserit arasındaki korelasyon grafiği

## 4.2. Tartışma

Vücutta çoğu sistem üzerinde etkili olan tiroid hormonları yağ metabolizmasını artırdığı çoğu çalışmada gösterilmiştir. Tiroid hormonları yağ dokusunu harekete geçirerek kandaki serbest yağ asitlerini artırır. Bununla birlikte bu parçacıkların hücreler tarafından kullanılmasına neden olur. Buna karşılık tiroid salgısındaki azalma kolesterol, fosfolipid ve trigliserit yoğunluklarını artırır ve karaciğer yağlanmasına sebep olur. Yağ metabolizmasında değişikliklere neden olan hipotiroid vücutta değişik

hastalıkların ortaya çıkmasına davetiye çıkarmaktadır (Guyton, 2001; Ganong, 2002; Cooper ve ark., 2007).

Tiroid hormonlarının protein, vitamin ve antioksidan enzim sentez ve yıkımında etkilidir. Hipotiroidizmde azalan hormon nedeniyle metabolik hız yavaşlar. Böyle bir durumda ise oluşacak oksidatif yan ürünlerin azalacağı iddia edilmektedir. Fakat bunun tersine oksidatif stres hipotiroidizm de artmaktadır (Swaroop ve Ramasarma 1986; Pereira ve ark.,1994; Costantini ve ark., 1998).

Tiroid hormonlarının vücuttaki çoğu metabolik faaliyette etkili olduğu araştırmalarda açığa konulmuştur. Tiroid ile ilgili hastalıklar saptanacağı zaman bakılan bazı parametreler arasında serum TSH,  $fT_4$  ve  $fT_3$  seviyesi vardır. Subklinik hipotiroidi (SH),  $T_4$  düzeyi normal, TSH düzeyinin normalden yüksek olması olarak tanımlanır. Free  $T_4$  düzeyi  $T_4$  sekresyonu ve metabolizması ile koreledir. Hipotiroidizm ve hipertiroidizmde  $fT_4$  düzeyleri total  $T_4$  düzeylerindeki değişikliklerle uyumludur.  $fT_4$  ölçümü özellikle TBG olmak üzere  $T_4$  bağlayan proteinlerdeki değişikliklerden dolayı, oluşan total  $T_4$  değişiklikleri oluştuğunda kullanışlıdır (Onat, 1998).

Yapılan araştırmalar da tiroid fonksiyonlarının lipid metabolizması üzerindeki etkileri çoktur. Tiroid hormonlarının az salınması ya da eksikliği olarak tanımlanan hipotiroidizm de vücuda olan etkilerine bakıldığında belirgin hipotiroidi, hiperkolesterolemi ile karakterizedir. Hiperkolesterolemili hastaların %4–14' ünde hipotiroidi saptanmıştır (Diekman ve ark.,1995). Çalışmalar hipotiroidizm de LDL kolesterol ve apolipoprotein B düzeyi artırdığı gözlemlenmiştir. HDL düzeyleri normal hatta şiddetli hipotiroidizm de artmış bulunmuştur. Subklinik hipotiroidizm de ise serumdaki lipid seviyeleri farklılık gözlemlenmektedir. Bazı hastalarda kolesterol ve LDL düzeyi ötiroid hastalardan daha yüksek bulunulmuştur. Fakat bazı hastalarda serum kolesterol seviyeleri kontrollere göre düşük olduğu görülmüştür (Yıldırım, 2008).

Hipotiroidizmin klinik özelliklerine bakıldığında vücudumuzdaki bütün dokular tiroid hormonunun eksikliğini farkeder. Hipotiroidi enerji metabolizmasını etkileyerek metabolik olayları yavaşlatır. Orta derecede hipotiroidizmli hastalarda enerji azalması, üşüme, beden ve zihin fonksiyonlarında azalma, bazen hafif yüz ve bacak şişmeleri ve kilo alma en sık semptomlardır. Miksödem de denilen belirgin hipotiroidizmde, ciltte mukopolisakkarit birikimi sonucu yüzde, göz kapaklarında belirgin şişme, dilde büyüme, ekstremitelerde bırakmayan ödem gözlenir. İlave olarak kabızlık, durgunluk, uyuklama hali, soğuk intoleransı, ciltte ve saçlarda kuruma ve kalınlaşma, kilo alma, sesin kalınlaşması gibi bulgular gözlenir. İleri olgularda perikard ve plevrada sıvı

birikmesi, letarji ve koma görülebilir. Diğer karakteristik, ancak nonspesifik bulguları, serum kolesterol ve kreatin kinaz düzeyinin artmasıdır. Perikardiyal efüzyon ve miksödem, uzun süre hipotiroidi etkisinde kalmış hastalarda izlenir (Klein ve Ojama, 2001; Braverman ve Utiger, 2005).

Hipotiroidi olan hastalarda yapılan çalışmalara bakıldığında büyük çoğunluğunda hiperlipidemi; total kolestrol, HDL, LDL, trigliserit miktarının artışı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte lipid düzeyleri arasındaki ilişki yeterince açık olmayıp birbiriyle çekişkili çalışmalar da göze çarpmaktadır.

Ülkemizde daha önce yapılan bir çalışmada Şen ve arkadaşları subklinik hipotiroidi belirlenen hastaların kolestrol, trigliserit, HDL kolestrol ve LDL kolestrol değerlerinde dislipidemi görülen hastalar içerisinde anlamlı bir istatistiki açıdan fark olmadığını belirtmiştir (Şen ve ark., 2007).

Klinik hipotiroidizmde lipid anormallikleri sıkça görülmektedir. Bu anormalliklerin hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı düşünülmektedir. Yaptığımız literatür taramasında subklinik hipotiroidizmde serum total kolestrol seviyeleri yüksek ve HDL kolestrol seviyelerinin ise düşük bulunduğu belirtilmiş olup bu bulgular bizim bulgularımız ile uyum içindedir (Canaris ve ark.,2000; Danese ve ark., 2000). Başka bir çalışmada ise subklinik hipotiroidili hasta grubunun serum total kolestrol, LDL kolestrol, trigliserit seviyeleri ötroid kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunduğu halde HDL kolestrol düzeylerinin SH ve ötroid grup için anlamlı bir fark gözlenmediği iddia edilmiştir (Tamer ve ark., 2007). Yine Prasad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Tamer ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu olduğu görülmektedir (Prasad ve ark., 2016). Başka bir çalışmada ise hipotiroidili hastaların kontrol grubuna göre trigliserit düzeyinde anlamlı bir istatistiki açıdan bir önemlilik görülmediği halde; artmış kolestrol, HDL, LDL düzeylerinde ise anlamlı bir önemlilik tespit edilmiştir (Yetmiş ve ark., 2011)

Deraz ve arkadaşlarının çalışmasında supklinik hipotiroidili ve overt hipotiroidli hastalarda trigliserit, total kolestrol ve LDL kolestrol seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş. HDL kolestrol de ise anlamlı ölçüde düşük sonuçlar elde edilmiştir (Deraz ve ark., 2016). Yaptığımız çalışmada lipid profili ve tiroid hormon düzeylerini etkileyebilecek herhangi bir sistemik hastalığı ve ya ilaç kullanma hikayesi olmayan subklinik hipotiroidi ve aşık hipotiroidi olan hastalarda lipid profilleri değerlendirilmiştir. Yukarıda verilen örnek çalışmalarda olduğu gibi trigliserit, total kolestrol, LDL- kolestrol seviyeleri anlamlı şekilde yüksek bulunurken Deraz ve

arkadaşlarının 2016 yılında bulduğu sonuçlarla uyumlu olarak HDL- kolesterol de düşük bulunmuştur.

Subklinik hipotiroidizm de oksidatif stresle ilişkili veriler çok azdır. Hipotiroidizmde oksidatif stresin artıp artmadığı ile ilgili veriler çelişkilidir. Torun ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; 20 hipotiroidili, 40 SH hasta ile 40 ötroid vaka karşılaştırılmış ve subklinik hipotiroidili ile overt hipotiroidili hastalarda oksidatif stresin kontrollere göre yükseldiğini göstermişlerdir (Torun ve ark., 2009). Cebeci ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise 25 SH ile 20 ötroid karşılaştırılmış ve oksidatif stresin subklinik hipotiroidili hastalarda yüksek olduğunu bulmuşlar (Cebeci ve ark., 2011). Haribabu ve arkadaşları 36 SH ve OH hastayı 39 ötroid kontrol ile karşılaştırılmış, oksidatif stresin SH ve OH hipotiroidili hastalarda artmış olduğunu bulmuşlar (Haribabu ve ark., 2013). Reddy ve arkadaşları 36 OH, 36 SH ve 39 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış. Oksidatif stresin OH ve SH hastalarda kontrole göre arttığı tespit edilmiş (Reddy ve ark., 2013). Öztürk ve arkadaşlarının ise 30 SH ve 18 OH ile 30 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış, OH hastalarda oksidatif stresin arttığı fakat SH hastalarda artmadığını göstermişlerdir (Öztürk ve ark., 2012). Aydoğdu'nun yaptığı çalışmada SH hastalarında OSİ düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir. Tüm bu çalışmalar oksidatif stresin SH ve OH hastalarda arttığını göstermektedir (Aydoğdu, 2014). Bizim çalışmamızda ise literatürler ile uyumlu olarak SH ve OH hastalarında TOS ve OSİ düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistikî açıdan anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür.

Cebeci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı grup ile hipotiroidili grup arasında yaptığı ölçümlerde total antioksidan kapasitesinin SH'li hastalarda anlamlı olarak yüksek bulduklarını söylerlerken (Cebeci ve ark., 2012), Torun'un yaptığı çalışmada ise SH ve OH hastaların kontrol grubuna göre total antioksidan seviyelerinde (TAS) anlamlı bir fark görülmediğini belirtmişlerdir (Torun, 2008). Deraz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise SH ve OH hastaların TAS seviyelerinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Deraz ve ark., 2016). Gomathi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SH ve OH hastaların TAS seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve sonuç olarak TAS değerlerinin SH ve OH grupta anlamlı olarak kontrollere göre düşük olduğu verisi elde edilmiştir (Gomathi ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda ise Gomathi ve Deraz ile arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer şekilde SH ve OH li grup değerlerinin ötroid grubuna göre istatistikî açıdan anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir.

İnsan serum paraoksonaz (PON-1) enzimi; HDL üzerinde lokalize, kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır ve organofosfatları (para-okson, diazookson gibi) sinir ajanlarını ve aromatik karboksilik asit esterlerini hidroliz eder. Ayrıca; LDL ve HDL'yi, Cu iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan etki gösterir. Paraoksonaz enzimi, okside LDL'de bulunan kolesterol linolat hidroperoksitleri ve/veya okside fosfolipidleri hidroliz ederek bu koruyucu etkisini gösterebilir. Paraoksonaz enzimi sistein 284 pozisyonunda serbest sülfidril grubu içerir ve bu yapı oksidasyona karşı LDL' yi korumada önem taşımaktadır (Ekmekçi ve ark., 2004).

Aviram ve ark. yaptığı çalışmada paraoksonazın, HDL'yi oksidasyondan koruduğu ve saf PON-1'in HDL'ye eklenen miktarına bağlı olarak oksidasyondaki lag fazında uzama olduğu gösterilmiştir. Buna bağlı olarak HDL'deki lipid peroksit ve aldehit birikmesinin %95'e kadar azalmakta olduğu iddia edilmiştir (Aviram ve ark., 1998). Aynı araştırmacıların yaptığı başka bir çalışmada ise oksidatif stresin etkisiyle yalnız lipoproteinler değil hücre yapısında bulunan lipidlerin de lipid peroksidasyonu karşılaştığı, paraoksonazın lipid peroksidasyonunun neden olduğu aterosklerozu engellediğini, hücre zarlarını koruduğunu belirtilmiştir (Aviram ve ark., 2000). Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL), esas olarak ters kolesterol transportunu indükleyerek ateroskleroz gelişimini inhibe eder (Mackness ve ark., 2002). Bununla birlikte, apolipoprotein Apo 1 ve paraoksonaz (PON-1) içeriğinden dolayı HDL'nin diğer antiaterojenik etkileri bildirilmiştir (Qu'ém'eneur, 2007). Paraoksonaz 1'in enzimatik aktivitelerinden biri olan arilesteraz LDL ve diğer lipoproteinlerin peroksidasyonuna karşı koruyucu bir rol oynadığı belirtilmektedir (Olivero-David ve ark., 2011).

HDL'ye bağlı enzim olan paraoksonaz 1 (PON-1) karaciğer, böbrek, barsak gibi dokular ile serumda bulunur (Aviram ve ark., 1998). Modifiye fosfolipidleri yok etme ve lipoproteinlerdeki okside lipidlerin birikmesini önleme özelliği nedeniyle anti inflamatuvar özelliklere sahiptir. Yapılan çalışmalarda SH hastalarda kontrollerden daha düşük PON-1 arilesteraz aktivitesine bağlı olarak oksidatif stresin arttığı sonucuna varılmıştır (Sumegová ve ark., 2006.).

Türkoğlu ve arkadaşlarının metabolik sendromlu hastalarda yaptıkları paraoksonaz ve arilesteraz aktivite düzeylerini inceledikleri çalışmada HDL kolesterol düşük, PON ve ARYL enzimi aktivasyonunda ise azalma olduğu iddia edilmiştir. Bu azalmalar lipid düzeyindeki değişikliklere paralel sonuç göstermiştir (Türkoğlu ve ark., 2008). Cebeci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SH grupta PON ve ARYL

aktivitesinde kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Cebeci ve ark., 2012). Ancak Eren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 18 subklinik hipotiroidili kadın hastada ve 18 kadın kontrol grubunda yaptıkları başka bir çalışmada ise; PON ve ARYL aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Eren ve ark.,2015). Tüm bu çalışmaların tersine Coria ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 33 SH kadın, 28 ötroid ve 20 OH kadın hastada bakılan değerlere göre PON ve ARYL düzeylerinde kontrol grubuna oranla hasta gruplarında istatistiki açıdan anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (Coria ve ark., 2009). Görüldüğü üzere yapılan çalışmalar birbirinden farklılık göstermekte olup net bir sonuç yoktur. Bizim yaptığımız çalışmada SH ve OH hastalarda PON ve ARYL aktivite düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük görülmüştür. Bizim çalışmamız da Eren ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu veriler elde edilmiştir.

## 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

### 5.1 Sonuçlar

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada overt hipotiroidi ve subklinik hipotiroidili hastalarda kan lipid parametrelerinin kontrol grubuna göre farklılık gösterdiği gözlemlenmiştir. Elde ettiğimiz verilere göre bu hastalıklar ile vücuttaki lipid metabolizmasının farklılaştığı ve buna bağlı olarak serum total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit seviyesinin artmasına neden olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte vücutta kolesterolün karaciğerde depolanmasına yardımcı olan HDL-kolesterol seviyesinin düştüğü verisi elde edilmiştir. Vücutta artan oksidan miktarına bakıldığında artış olduğu gözlemlenmiştir. Bununla beraber oksidan artış miktarına ters orantılı bir şekilde total antioksidan seviyesinde azalma gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda HDL kolesterol düzeyinde azalma ile paralel olarak paraoksanaz ve aril esteraz serum düzeyinde azalma gözlemlenmiştir.

### 5.2 Öneriler

- Hipotiroidili hastalarda tedavilerine ek olarak antioksidan beslenmenin yararlı olabileceği,

-Bu çalışmamızın cinsiyet ayrımı yapılarak, sosyoekonomik düzey seviyesine göre, belirli bir bölgede , birey sayısı artırılarak yapılırsa faydalı sonuçlar elde edileceği,

-Bu bilgiler ışığında tedavide, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile istenen lipid değerlerine ulaşılması ve gerekli ilaçların kullanılmasının olumlu değişikliklere yol açarak paraoksanaz ve aril esteraz seviyelerinin arttıracağı kanaatine varıldı.

**KAYNAKLAR**

- Abrahamsson, T., Brandt, U., Marklund, SL., Sjoqvist, PO., 1992, Vascular Bound Recombinant Extracellular Superoxide Dismutase Type C Protects Against The Detrimental Effects Of Superoxide Radicals On Endothelium-Dependent Arterial Relaxation, 70, 264–271
- Adam, B., Göker, Z., Ardıçođlu, Y., 2008, Temel ve Klinik Biyokimya, Ankara, 150-171
- Akcılar, R., Akcılar, A., Savran, B., Ayada, C., Koçak, C., Koçak, F.E., Genc, O., 2015, Effects Of Ukrain İn Rats With İntestinalis Chemia And Reperfusion, J Surgres 195, 67-73
- Albert, MA., Danielson, E., Rifai, N., and Ridker, PM., 2001, Effect Of Statin Therapy On C-Reactive Protein Levels: The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): A Randomized Trial And Cohort Study, JAMA, 286, 64–70
- Aydoğdu, A., 2014, Tedavi Öncesi Ve Sonrası Subklinik Hipotiroidili Hastalarda Epikardiyal Yağ Doku Kalınlığı Ve Oksidatif Stres Parametrelerinin Değerlendirilmesi, Şanlıurfa, 41-51
- Aviram, M., Rosenblat, M., Bisgair, CL., 1998, Paraoxonase Inhibits High Density Lipoprotein (HDL) Oxidation And Preserves Its Functions, A Possible Peroxidative Role For Paraoxonase, J Clin Invest, 101, 1581-90
- Aviram, M., Hardak, E., Vaya, J., Mahmood, S., Milo, S., Hoffman, A., Billicke, S., Draganov, D., Rosenblat, M., 2000, Human Serum Paraoxonases (PON-1) Q And R Selectively Decrease Lipid Peroxides In Human Coronary And Carotid Atherosclerotic Lesions, Circulation, 101, 2510-17
- Bankson, DD., Kestin, M., Rifai, N., 1993, Role Of Free Radicals In Cancer And Atherosclerosis, Clin Lab Med, 13 (2), 463-80
- Barclay, LRC., Locke, SJ., MacNeil, JM., 1985, Autoxidation In Micelles, Synergism Of Vitamin C With Lipid-Soluble Vitamin E And Water-Soluble Trolox, Can J Chem, 63, 366–374
- Becker, D. V., Bigos, S. T., Gaitan, E., Morris, J. C., Rallison, M. L., Spencer, C. A., 1993, Optimal Use Of Blood Tests For Assessment Of Thyroid Function, JAMA, 269-273
- Becker, K.L, 2001, Principles and practice of endocrinology and metabolism, Lippincott williams ans wilkins, 315-320
- Bianchi, G., Solaroli, E., Zaccheroni, V., 1999, Oxidative Stress And Anti-Oxidant Metabolites İn Patients With Hyperthyroidism, Effect Of Treatment, Horm Metab Res, 31, 620-624
- Braverman, L. E., Utiger, R. D., 2005, The Thyroid, A Fundomental and Clinical Text, Wernerand Ingber's, 22, 453-456

- Burtis, C. A., Ashwood E. R., 1999, Tietz Textbook of Clinical Chemistry, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 336-356
- Burtis, C. A., Ashwood, E. R., 2005, Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler, Aslan, D., Palme Yayıncılık, Ankara, 518-520, 699-715, 839-842
- Bouknight, AL., 2003, Throid Physiology And Thyroid Function Testin, Cli Nam., 9-15
- Cai, Y., Luo, Q., Sun, M., Corke, H., 2004, Antioksidant Activity and Phenolic Compounds Of 112 Traditional Chinese Medicinal Plants Associated With Anticancer, Life Sciences, 73; 2157-84
- Cao, H., 1999, Paraonase Protection Of LDL Against Peroxidation, J Lipid Res., 40;133-139
- Canaris, G.J., Manowitz, N.R., Mayor, G., Ridgway, E.C., 2000, The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study, Arch Intern Med, 160(4), 526-534
- Cebeci, E., Alibaz-Oner, F., Usta, M., Yurdakul, S., Erguney, M., 2011, Evaluation Of Oxidative Stress, The Activities Of Paraonase And Arylesterase İn Patients With Subclinic Hypothyroidism, Acta Biomed, 82, 214-222
- Cebeci, E., Alibaz-Oner, F., Usta, M., Yurdakul, S., Erguney, M., 2012, Evaluation of Oxidative Stress, the Activities of Paraonase and Arylesterase in Patients With Subclinical Hypothyroidism, Journal of Investigative Medicine ,60(1), 23-28
- Chen, H., Tappel, A.L., 1996, Protection Of Multiple Antioxidants Against Heme Protein Oxidation And Lipid Peroxidation İnduced By Cbrcl3 İn Liver, Lung, Kidney, Heart, And Spleen,J. Agric., Food Chem, 44(3), 854-858
- Coria, M. J., Pastrán,A.,I., Gimenez, M. S., 2009, Serum oxidative stress parameters of women with hypothyroidism, Acta Bio Medica , 80(2), 135-139
- Constantini, F., Pierdomenico, S.D., Domenico, D.S., Pierluigi, D.R., Bucciarelli, T., Bittolo, G., Cazzolato, G., Nubile, G., Guagnano, M.T., Sensi, S., Cuccurullo, F., Mezzetti, A.,1998, Effect Of Thyroid Function On LDL Oxidation, Arterioscler Thromb Vasc Biol,18, 732-737
- Cooper, DS., Greenspan, FS., Ladenson, PW., 2007, The Thyroid Gland, Greenspan's Basic &Clinical Endocrinology, Gardner DG., Shoback D.,8. ed, Chapter 8, Lange Med. book, Mc Graw Hill, New York, 209-280
- Danese, M.D., Ladenson, P.W., Meinert, C.L., Powe, N.R., 2000, Clinical Review 115: Effect Of Thyroxine Therapy On Serum Lipoproteins İn Patients With Mild Thyroid Failure: A Quantitative Review Of The Literature, J Clin Endocrinol Metab, 85(9), 2993-3001
- Deakin, S., James, R.W., 2004, Genetic And Enviromental Factors Modulating Serum Concentrations And Activities Of The Antioxidant Enzyme Paraonase-I, Clinical Scienc, 107, 435-44

- Deraz, H.A., Shoukry, A., Bakr, H.G., Shalaby, S.M., 2016, Lipid peroxidation and antioxidant status in overt and subclinical hypothyroidism, *International Journal of Advanced Research*, 4(6), 322-332
- Diekman, T., Lansberg, P.J., Kastelein, J.J., Wiersinga, W.M., 1995, Prevalence And Correction Of Hypothyroidism In A Large Cohort Of Patients Referred For Dyslipidemia, *Arch Intern Med.*, 155(14), 1490-1495
- Di Mascio, P., Murphy, M.E., Sies, H., 1991, Antioxidant Defense System: The Role Of Carotenoids, Tocopherols, And Thiols, *Am. J. Clin. Nutr.*, 53, 194-200
- Draganov, DI., Stetson, PL., Watson, CE., Billecke, SS., La Du, BN., 2000, Rabbit Serum Paraoxonase 3 (PON3) Is A High Density Lipoprotein- Associated Lactonase And Protects Low Density Lipoprotein Against Oxidation, *J Biol Chem.*, 275, 4435-4442
- Draganov, DI., Teiber, JF., Speelman, A., Osawa, Y., Sunahara, R., La Du, BN., 2005, Human Paraoxonases (PON-1, PON2, And PON3) ARYL Lactonases With Overlapping And Distinct Substrate Specificities, *J Lipid Res.*, 46(6), 1239-47
- Durrington, B., Mackness, M.I., 2001, Paraoxonase and Atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 21:473-480
- Duthie, G.G., Wahle, K.W.J., James, W.P.T., 1989, Oxidants, Antioxidants And Cardiovascular Disease, *Nutr. Res. Rev.*, 2: 51-62
- Ekmekçi, Ö., Donma, O., Ekmekçi, H., 2004, Paraoksonaz Cerrahpaşa Tıp Dergisi 35(2), 78-82
- Erel, O., 2004, A Novel Automated Method To Measure Total Antioxidant Response Against Potent Free Radical Reactions, *Clin Biochem*, 37, 112-119
- Eren, M.A., Tabur, S., Torun, A. N., Ulaş, T., Dağ, Ö. F., Aksoy, N., Sabuncu, T., 2015, Antioxidant Status and Serum Prolidase Activity in Women with Subclinical Hypothyroidism, *Turk Jem* (19), 38-41
- Fisher, D. A., 1996, Physiological Variations In Thyroid Hormones, Physiological And Pathophysiological Considerations, *Clin. Chem.*, 135-139
- Ganong, W.F., 2002, *Ganong Medical Physiology* 16nd Ed, Prentice Hall Int. Inc. USA, Part IV, 345-356
- Ghiselli, A., Serafini, M., Natella, F., 2000, Total Antioxidant Capacity As A Tool To Assess Redox Status, Critical View And Experimental Data, *Free Radic Biol Med*, 29: 11, 1106-14
- Gomathi, K.G., Khan, N., Shaafie, I.A., Basha, S.A., 2012, Total Antioxidant Status And Lipid Parameters Among Patients Of Hypothyroidism, *Gulf Medical Journal*, 1(2), 46-50
- Guyton, A.C., 1989, *Tiroid Bezi ve Metabolik Hormonlar*, İstanbul, 1293-1309

- Guyton, A.C., 2001.,Textbook of Medical Physiology 7nd ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Part XIII: 1291-1301
- Guyton & Hall, 2001, Tiroidin Metabolik Hormonları, Tıbbi Fizyoloji, 10.Edi, 858-868
- Haribabu, A., Reddy, V.S., Pallavi, C., Bitla, A.R., Sachan, A., Pullaiah, P., Suresh, V., Rao, P.V., Suchitra, M.M., 2013, Evaluation Of Protein Oxidation And Its Association With Lipid Peroxidation And Thyrotropin Levels In Overt Andsubclinical Hypothyroidism, Endocrine, 44,152-157
- Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C., 1990, Role Of Free Radicals And Catalytic Metal Ions In Human Disease, Methods Enzymol, 186, 1-85
- Halliwell, B., Chirico, S., 1993, Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, significance, Am J Clin Nutr, 57, 715-25
- Heijmans, B.T., Westendorp, R.G.J., Lagaay, A.M., Knook, D.L., Kluft, C., Slagboom, P.E., Common, 2000, Paraoxonase Gene Variants, Mortality Risk And Fatal Cardiovascular Events In Elderly Subjects, Atherosclerosis, 149, 91-97
- Henry, J. F., 1997, Surgical Anatomy And Embryology Of The Thyroid And Parathyroid Glandsand Rekurrent And External Laryngeal Nerves,Clark, OH., Duh, Philadelphia, 8-14
- Jackson, I.M.D., Wu, P., Lechan, R.M., 1985, İmmunohistochemical Localization İn The Rat Brain Of The Precursor For Thyrotropin-Releasing Hormone, 229, 1097-1098
- Jonathan, S., Peter, A., 1997, Physiology of thyroid hormone Syntesis, Secretion and Transport, Falk, S.A., Thyroid disease, Philedelphia, 29-40
- Klee, G.G., 1996, Clinical Usage Recommendations And Analytic Performance Goals For Total And Free Triiodothyronine Measurements, Clinical Chemistry, 42,155-159
- Klein, I., Ojamaa, K., 2001, Thyroid Hormone And The Cardiovascular System, N Engl J Med, 344, 501-509
- Koloğlu, S.,1996, Endokrinoloji Temel ve Klinik. Medical Network & Nobel 1.Baskı: s. 139-158
- Mackness, B., 1998, Effect Of The Human Serum Paraoxonase 55 And 192 Genetic Polymorfizms, Febs Letter, 423, 57-60
- Mackness, B., Durrington, P.N., Mackness, M.I., 1998, Human Serum Paraoxonase, Gen Pharm, 3, 329-336
- Mackness, B., Durrington, P.N., Mackness, M.I., 2002, The Paraoxonase Gene Family And Coronary Heart Disease, Current Opinion İn Lipidology, 13 (4), 357-362

- Mackness, M.I., Haram, S.D., 1985, The Separation Of Sheep And Human Serum "A-Esterase Activity Into The Lipoprotein Fraction By Ultracentrifugation, *Comp Biochem Physiol B*, 82, 675-677
- Mackness, M.I., Walker, C.H., 1988, Multiple Forms Of Sheep Serum A-Esterase Activity Associated With The High-Density Lipoprotein, *Biochem J.*, 250, 539-545
- Mackness, M.I., Arrol, S., Durrington, P.N., 1991, Paraoxonase Prevents Accumulation Of Lipoperoxides In Low-Density Lipoprotein, *FEBS Lett*, 286, 152-154
- Mackness, M.I., Durrington, P.N., Mackness, B., 2004, The Role Of Paraoxonase1 Activity In Cardiovascular Disease: Potential For Therapeutic Intervention, *Am J Cardiovasc Drug*, 4, 211-217
- Maron, D.J., Ridker, P.M., Pearson, T.A., Grundy, S.M., 2001, Dyslipidemia, Other Risk Factors, And The Prevention Of Coronary Heart Disease. Ch 38. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. *Hurst's The Heart 10th Edn.* McGraw-Hill Companies, USA, 1131-1160
- Martini, F.H., 2001, *Anatomy & Physiology*, Prentice Hall
- Mazur, A., 1946, An Enzyme In Animal Tissues Capable Of Hydrolyzing The Phosphorus- Fluorine Bond Of Alkyl Fluorophosphates, *J Biol Chem*, 164, 271-89
- Meier, C., Staub, J.J., Roth CB., Gugliemetti, M., Kunz, M., Miserez, A.R., Drewe, J., Huber, P., Herzog, R., Müller, B., 2001, TSH- Controlled L-Thyroxine Therapy Reduces Cholesterol Levels and Clinical Symptoms in Subclinical Hypothyroidism, *The Journal of Endocrinology and Metabolism*, 86 (10), 4860-4865
- Michel, D., Chatelain, G., North, S., Brun, G., 1997, Stress-induced transcription of the clusterin/apoJ gene, *Biochem. J.*, 45-50
- Monzani, F., Del Guerra, P., Caraccio, N., Pruneti, C.A., Pucci, E., Luisi, M., Baschieri, L., 1993, Subclinical Hypothyroidism, Neurobehavioral Features And Beneficial Effect Of L-Thyroxine Treatment, *Clin Investig*, 71, 367-71
- Navab, M., Hama, S.Y., Van Lenten, B.J., 1997, Mildly Oxidized LDL Induces An Increased Apolipoprotein J/Paraoxonase Ratio, *J Clin Invest*, 99, 2005-2020
- Nelson, D.L., Cox, M.M., 2000, Lipid Biosynthesis, Ch 21, In: *Lehninger Principles Of Biochemistry 3rd Edn.* Worth Publishers, New York, 770-817
- Ng, C.J., Shih, D.M., Hama, S.Y., Villa, N., Navab, M., Reddy, S.T., 2005, The Paraoxonase Gene Family And Atherosclerosis, *Fr Rad Biol Med*, 38, 153-163
- Noyan, A., 1993, *Yaşamda Ve Hekimlikte Fizyoloji*, Ankara, 1007-1033
- Olivero-David, R., Schultz-Moreira, A., Vázquez-Velasco, M., 2011, Effects Of Nori- And Wakame-Enriched Meats With Or Without Supplementary Cholesterol On

Arylesterase Activity, Lipaemia And Lipoproteinaemia İn Growing Wistar Rats, *British Journal of Nutrition*, 106, 1476–1486

- Onat A., 1998, Hipertiroidli Ve Hipotiroidli Hastaların Klinik Yönden Değerlendirilmesi Ve Tiroid Hastalığının Türkiye’deki Yeri Ve Önemi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilimdalı, Ankara, 12
- Öztürk, Ü., Vural, P., Özdeya, A., Karadağ, B., Doğru-Abbasoğlu, S., Uysal, M., 2012, Oxidative Stress Parameters in Serum and Low Density Lipoproteins of Hashimoto's Thyroiditis Patients with Subclinical and Overt Hypothyroidism, *Int Immunopharmacol*, 14, 349-352
- Pereira, B., Rosa Costa, LFBP, Safi, D.A., Bechara, J.H., Curi, R., 1994, Control Of Superoxide Dismutase, Catalase And Glutathione Peroxidase Activities İn Rat Lymphoid Organs By Thyroid Hormones, *J Endocrinol*, 140, 73-77
- Pfannenestiel, P., Saller, B., 1995, Schilddrüsenkrankheiten, Diagnose Unt Therapie, *Berliner Medizinische Verlagsanstalt*, Berlin, 30-32, 60-62
- Prasad, I., Kumar, U., Saran, A., Kumari, R., Keshari, J.R., Kumari, B., 2016, Serum Lipid Status in Subclinical Hypothyroidism, *International Journal of Scientific Study*, 4(3), 77-81
- Quéméneur, T., Martin-Nizard, F., Kandoussi, A., 2007, PON-1 A New Biomarker Of Cardiovascular Disease, Is Low İn Patients With Systemic Vasculitis, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 37 (3), 149–155
- Reaven, P.D. Khouw, A., Beltz, W.F., Parthasarathy, S., Witztum, J.L., 1993, Effect Of Dietary Antioxidant Combinations İn Humans, Protection Of LDL By Vita-Min E But Not By B-Carotene, *Arterioscler, Thromb* 13(4), 590-600
- Reddy, V.S., Gouroju, S., Suchitra, M.M., Suresh, V., Sachan, A., Srinivasa Rao, P.V., Bitla, A.R., 2013, Antioxidant Defense in Overt and Subclinical Hypothyroidism, *Horm Metab Res*, 45, 754-758
- Rice-Evans, C.A., Miller, N.J., Bolwell, P.G., Bramley, P.M., Pridham, J.B., 1995, The Relative Antioxidant Activities Of Plant-Derived Polyphenolic Flavonoids, *Free Rad Res*, 22, 375
- Robert, L.M., Pattison, H., Roalfe, A., Franklyn, J., Wilson, S., Hobbs, FDR., Parle, J.V., 2006, Is subclinical Thyroid Dysfunction İn The Elderly Associated With Depression Or cognitive Dysfunction? *Ann Intern Med*, (145), 573-581
- Rye, K.A., Clay, M.A., Barter, P.J., 1999, Remodelling Of High-Density Lipoproteins By Plasma Factors, *Atherosclerosis*, 145, 227-238
- Salman, E., Bayraktaroğlu, M., Doğan, O.V., Yörükoğlu, Y., Yücel, E., Kösebalaban, S., Özer N., 1994, Askorbik Asit’in Serbest Oksijen Radikal Temizleyici Olarak Açık Kalp Cerrahisinde Kullanımı, *GKD Cer. Derg.*, 2, 216-220
- Sanders, L.E. , Cady, B., 1991, Embryology And Developmental Abnormalities, Cady, B., Rosi, R.L., *Surgery Of The Thyroid And Parathyroid Glands*, Philadelphia, 5-12

- Sawyer, DT, 1979, Superoxide Chemistry, McGraw-Hill, "The Chemistry Of Superoxide Ion", Sawyer, D. T. & Gibian, N. J., Tetrahedron, Vol. 35, 1471-1481
- Scandalios, J.G., 2002, Oxidative stress responses –what have genome-scale studies taught us?, *Genome Biology*, 3(7), 1019.1–1019.6
- Shrier, D. K., Burman, D. K., 2002, Subclinical Hyperthyroidism, *American Family Physician*, 65(3), 431-438
- Shupnik, M.A., Greenspan, S.L., Ridgway, E.C., 1986, Transcriptional Regulation Of Thyrotropin Sub Unit Genes By Thyrotropin-Releasing Hormone And Dopamine In Pituitary Cell Culture. *J. Biol Chem*, 261, 12675-12677
- Sies, H., 1985, Oxidative stress: introductory remarks, London, Academic Press, 1–8
- Sies, H., 1991, Oxidative Stress From Basic Research To Clinical Application, *Am J Med*, 91 (3), 31-38
- Singer, A. P., 1997, Clinical Approach To Thyroid Function Testing, Falk, SE., Thyroid disease, Philadelphia, 41-52
- Skandalakis, JE., Skandalakis, PN., Skandalakis, LJ., 1995, Anatomy Of The Thyroid Gland Insurgical Anatomy And Technique, Springer-Verlag, New York, 31-44
- Stocker, R., JOHN, JR., Keaney, F., 2004, Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis, *Massachusetts Physiol Rev*, 84, 1381–1478,
- Slater, TF., 1984, Free Radical Mechanisms In Tissue Injury, *Biochem. J.*, 222, 1-15
- Sorenson, R.C., Bisgaier, C.L., Aviram, M., Hsu, C., Billecke, S., Ladu, B.N., 1999, Human Serum Paraoxonase/Arylesterase's Retained Hydrophobic N-Terminal Leader Sequence Associates With HDLs By Binding Phospholipids, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 19, 2214-2225
- Squizzato, A., Gerdes, V. E. A., Brandjes, D. P. M., Büller, H. R., Stam, J., 2005, Thyroid Diseases And Cerebrovascular Diseases, *Stroke*, 2302-2310
- Steinberg, D., 1997, Low Density Lipoprotein Oxidation And Its Pathobiological Significance. *J Biol Chem*, 272, 20963-66
- Stocker, R., John, JR., Keaney, F., 2004, Role Of Oxidative Modifications In Atherosclerosis, *Massachusetts Physiol Rev* 84, 1381–1478
- Surks, M.I., Chopra, I.J., Mariash, C.N., Nicoloff, J.T., Solomon, D.H., 1990, American Thyroid Association Guidelines For Use Of Laboratory Tests In Thyroid Disorders, *JAMA*, 1529-1532
- Sumegová, K., Blažíček, P., Waczulíková, I., Žitňanová, I., Ďuračková, Z., 2006, Activity Of Paraoxonase 1 (PON-1) And Its Relationship To Markers Of Lipoprotein Oxidation In Healthy Slovaks, *Acta Biochimica*, 53(4), 783–787

- Swaroop, A., Ramasarma, T., 1986, Heat Exposure And Hypothyroid Conditions Decrease Hydrogen Peroxide Generation İn Liver Mitochondria, *Biochem J*, 226, 403-408
- Şen, H., Dönderici, Ö., Cengiz, O., Cansaran, S., Türker, İ., 2007, Dislipidemili Hastalarda Subklinik Hipotiroidi Sıklığı, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 27, 344-349
- Tamer, İ., Dabak, R., Tamer, G., Öztora, S., Fenercioğlu, A., 2007, Subklinik Hipotiroidili Hastalarda Kardiyovasküler Bir Risk Olarak Lipid Profili, *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 18(3), 123-128
- Tezelman, FT., Siperstein, AE., 1997, Signal Transduction In Thyroid Neoplasms, Clark, OH., Duh, QY., Philadelphia, 214-227
- Tietz, NW., 1995, Clinical Guide To Laboratory Tests, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 610-611
- Tollin, SR., Mery, GM., Jelveh, N., Fallon, EF., Mikhail, M., Blumenfeld, W., Perlmutter, S., 2000, The Use Of Fine-Needle Aspiration Biopsy Under Ultrasound Guidance To Assess The Risk Of Malignancy İn Patients With A Multinodular Goiter, *Thyroid*, 10, 235-239
- Topliss, DJ., Eastman CJ., 2004, Diagnosis And Management Of Hyperthyroidism And Hypothyroidism, Sydney, 186-193
- Torun, A.N., 2008, Primer Hipotiroidizm Ve Subklinik Hipotiroidizmde Serum Total Antioksidan Kapasite Ve Lipid Peroksidasyon Belirteci Malondialdehid (Mda) Düzeyleri, *Uzmanlık Tezi, Başkent Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Ankara*, 34
- Torun, A.N., Kulaksızoğlu, S., Kulaksızoğlu, M., Pamuk, B.O., İşbilen, E., Tütüncü, N.B., 2009, Serum Total Antioxidant Status And Lipid Peroxidation Marker Malondialdehyde Levels İn Overt And Subclinical Hypothyroidism, *Clin Endocrinol*, 70, 469-474
- Townsend, CM., 2004, Physiology Of The Thyroid Gland, Philadelphia, 950-956
- Türkoğlu, S., Gülcü Bulmus, F., Parmaksız, A., Özkan, Y., Gürsu, F., 2008, Metabolik Sendromlu Hastalarda Paraoksonaz 1 ve Arilesteraz Aktivite Düzeyleri, *Fırat Tıp Dergisi*, 13(2), 110-115
- Uriel, A., 1961, Characterisation Des Cholinesterases Et D'autres Esterases Carboxylique Après Electrophorese En Gelose, *Am Instit Pasteur*, 101, 104
- Ünal, G., 2000, Tiroid Hastalıkları, İstanbul, 28-64
- Venditti, P., Balestrieri, M., Di Meo, S., De Leo, T., 1997, Effect Of Thyroid State On Lipid Peroxidation, Antioxidant Defences And Susceptibility To Oxidative Stress İn Rat Tissue, *J Endocrinol*, 155, 151-157

- Yao, JK., Reddy, R., Mcelhinny, LG., 1998, Reduced Status Of Plasma Total Antioxidant Capacity In Schizophrenia, *Schizophr Res*, 32 (1), 1-8
- Yetmiş., M., Kazancıoğlu, R., Erkoç, E., Tükek, T., Peru, C., Çıkrıkçıoğlu, M.A., 2011, Subklinik Hipotiroidili Hastalarda Lipid Profili ve Vücut Kitle İndeksinde Değişiklikler; L-Tiroksin Tedavisinin Değerlendirilmesi, *Haseki Tıp Bülteni*, 49, 131-136
- Yıldırım, B., 2008, Akut Serebrovasküler Hastalıklar Ve Tiroid Fonksiyon Bozuklukları İlişkisi, *Uzmanlık Tezi*, 36-37
- Yoon, JH., Lee, MS., Kang, JH., 2010, Reaction Of Ferritin With Hydrogen Peroxide Induces Lipid Peroxidation, *BMB Rep*, 43(3), 219-224
- Yöntem , M., Ünalı, M.,2011, *Biyokimya*, Aybil Yayınevi, Konya, 396-439
- Zhang, J., Lazar, MA., 2000, The Mechanisma Of Action Of Thyroid Hormones, *Annu Rev Physiol*, 62, 439
- Watters, DA., Ahuja, AT., Evans, RM., Chick, W., King, WW., Metreweli, C., Li, AK., 1992, Role Of Ultrasound İn The Management Of Thyroid Nodules, *Am J Surg*, 164, 654-660
- Wheeler M. H., Lazarus J. H.,1994, *Diseases Of The Thyroid*, Chapman And Hall Medical, 107-115
- Wilson, M.R., Easterbrook-Smith, S.B., 2000, Clusterin İs A Secreted Mammalian Chaperone, *Trends Biochem. Sci.*, 25, 95–98
- Wilson, S., Parle, J. V., Roberts, L. M., Roalfe, A. K., Hobbs, FDR, Clark, P., Sheppard, M. C., Gammage, M. D., Pattison, H. M., Franklyn, J. A., 2006, Prevalence Of Subclinical Thyroid Dysfunction And Its Relation To Socioeconomic Deprivation İn The The Elderly, *J Clin Endocrinal metab*,91(12), 4809-4816
- Wu CC, Lu KC, Chen JS, Hsieh HY, Lin SH, Chu P, Wang JY, Sytwu HK, Lin YF HO-1 induction ameliorates experimental murine membranous nephropathy: anti-oxidative, anti-apoptotic and immunomodulatory effects. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(10): 3082-90.

## EKLER

### EK-3 Bilgilendirilmiş gönüllü onam formu

#### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sayın .....

Sizi Dumlupınar Üniversitesi Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yürütülen **“Postmenopozal kadınlarda 25-OH D<sub>3</sub> vitamini, kan lipit parametreleri (HDL, LDL, Total Kolesterol, Trigliserit) ve TAS, TOS, PON ve Arilesteraz düzeylerinin değerlendirilmesi”** başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Bu çalışmaya Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran ve en az 12 aydır adet görmeyen postmenopozal gönüllü 40 kadın birey dahil edilecektir. Kontrol grubu olarak ise düzenli adet gören ve biline başka herhangi bir rahatsızlığı bulunmayan gönüllü 40 kadın birey dahil edilecektir. Çalışma grubuna başta **hormon replasman tedavisi** olmak üzere alkol ve sigara kullanımı; kalp krizi, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, diabetes mellitus (şeker hastalığı), otoimmün hastalıklar, solunum yolları hastalıkları, beyin hasarı, periferik vasküler hastalıklar ve kronik farmakolojik tedavi gibi kronik hastalık hikayesi/geçmişi ile multivitamin, mineral ve antioksidan desteği alan bireyler dahil edilmeyecektir. Bunun haricindeki gönüllülerden rutin yöntemlerle kan örnekleri alınacak ve hastanemiz laboratuvarlarında biyokimyasal olarak rutin tekniklerle analiz edilecektir.

Yapılan bu ek tetkik ve tahlillerin ücretleri tarafımızca karşılanacak olup sosyal güvenlik kurumuna ve size herhangi bir masraf çıkartılmayacaktır.

Bu çalışma sonucunda kadın bireylerde menopoza ve sonrasında döneminde D vitamini eksikliğinin neden olduğu kırıklar, artan vücut kütle indeksi ile gelişecek kalp damar hastalıkları riski, oksidatif stres kaynaklı başta kanser olmak üzere pek çok hastalığın başlangıcı ve ilerleyişi hakkında verimli sonuçların elde edilmesi planlanmaktadır.

Araştırma sonuçları ulusal ve/veya uluslararası bilimsel kongrelerde ve dergilerde yayımlanacaktır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

**Bu koşullarda;**

Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

**Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)**

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): ..../..../....

**Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin**

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

**Açıklamaları Yapan Kişinin**

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....

## Ek-2 Subklinik hipotiroidi grubumuza ait toplu sonuçlar

No	TAS	TOS	OSI	PON	ARYL	TG	T KOL	HDL	LDL	FT <sub>4</sub>	TSH
1	1,43	4,68	0,488	212	448	102	186	26	104	9,12	14,57
2	1,42	3,87	0,249	120	357	146	192	33	84	10,58	12,05
3	1,37	8,16	0,384	322	248	115	202	39	74	11,25	11,41
4	1,72	3,00	0,789	171	446	85	237	27	66	9,45	13,11
5	1,54	16,04	0,717	344	418	141	253	39	76	8,98	15,47
6	1,46	3,26	0,747	90	518	131	272	34	125	9,91	17,22
7	1,89	12,75	0,468	343	427	121	249	37	92	10,53	14,31
8	1,43	9,54	0,685	319	430	90	185	42	125	9,41	9,53
9	1,62	3,72	0,777	270	567	153	227	39	82	9,47	12,54
10	1,77	4,26	0,681	77	538	74	245	45	95	11,33	10,41
11	1,62	2,38	0,645	196	481	136	216	44	147	11,41	8,74
12	1,51	10,97	0,839	237	330	107	186	36	72	8,10	7,16
13	1,85	5,90	0,390	149	452	131	254	41	69	8,24	6,35
14	1,65	6,88	0,513	154	532	116	304	45	101	9,78	12,40
15	1,61	3,84	0,608	243	521	104	169	41	117	10,45	15,63
16	1,45	3,51	0,715	101	664	93	223	41	98	8,10	11,25
17	1,51	6,71	0,396	399	443	100	187	38	124	11,04	7,09
18	1,66	3,04	0,387	250	509	136	269	44	111	9,68	9,63
19	1,55	5,57	0,400	160	454	51	305	41	98	8,78	11,41
20	2,03	7,89	0,648	252	398	105	195	47	155	12,41	8,77
21	1,83	3,92	0,361	264	336	106	229	31	88	11,45	15,41
22	1,68	12,12	0,361	166	476	74	187	35	115	9,01	8,97
23	1,60	3,77	0,616	171	103	106	272	39	116	8,14	12,34
24	1,49	3,11	0,248	105	325	110	249	28	99	11,04	10,12
25	1,78	5,26	0,387	184	501	98	185	43	101	11,23	14,11
26	1,48	4,17	0,320	263	559	121	227	40	92	11,87	12,63
27	1,49	3,05	0,636	220	331	88	245	45	118	12,27	9,87
28	1,70	7,98	0,416	167	593	85	216	31	116	12,24	7,88
29	1,42	4,67	0,701	161	474	101	230	41	92	11,74	10,45
30	1,57	8,61	0,625	146	425	102	300	27	144	10,87	9,62
31	1,56	3,70	0,434	195	540	82	204	30	114	12,27	7,85
32	1,51	25,04	0,780	106	588	117	247	40	162	8,39	12,18
33	1,47	13,72	1,021	202	438	92	193	37	73	9,14	8,69
34	1,44	11,61	0,587	143	569	110	255	39	123	8,74	13,57
35	1,69	10,81	1,161	81	367	92	289	43	97	9,64	13,24
36	1,60	5,74	0,380	78	584	87	311	35	124	10,41	14,51
37	1,45	3,74	0,520	147	361	81	195	31	119	11,47	9,97
38	1,85	9,40	0,390	93	501	87	178	39	129	10,10	10,52
39	1,91	4,28	0,440	145	444	103	187	37	66	9,14	15,31
40	1,41	4,34	0,400	172	565	174	272	39	80	9,52	10,12
41	1,28	6,07	0,730	283	476	151	272	40	142	10,47	13,87
42	1,36	4,50	0,600	108	581	75	249	34	109	12,58	7,98
43	1,47	7,08	0,570	388	298	92	209	38	112	12,47	14,65
44	1,50	3,64	0,380	326	351	102	227	33	169	13,01	9,67
45	1,50	6,66	0,470	270	568	139	245,0	37	85	9,47	13,02

## Ek-3 Klinik (overt) hipotiroidi grubumuza ait toplu sonuçlar

No	TAS	TOS	OSI	PON	ARYL	TG	T KOL	HDL	LDL	FT <sub>4</sub>	TSH
1	0,63	<b>6,41</b>	1,43	<b>117</b>	416	<b>176</b>	317	<b>31</b>	136	<b>7,00</b>	31,70
2	1,55	<b>5,54</b>	0,54	<b>101</b>	510	<b>140</b>	269	<b>37</b>	151	<b>6,32</b>	26,90
3	1,03	<b>8,69</b>	0,48	<b>126</b>	555	<b>116</b>	278	<b>42</b>	132	<b>5,78</b>	27,80
4	1,01	<b>8,44</b>	0,46	<b>173</b>	264	<b>180</b>	286	<b>27</b>	123	<b>6,54</b>	28,60
5	1,52	<b>6,59</b>	0,45	<b>111</b>	508	<b>145</b>	227	<b>31</b>	128	<b>3,71</b>	22,71
6	1,32	<b>6,08</b>	0,41	<b>78</b>	439	<b>236</b>	224	<b>33</b>	109	<b>2,41</b>	22,41
7	0,64	<b>7,59</b>	0,45	<b>127</b>	304	<b>201</b>	248	<b>37</b>	149	<b>4,48</b>	22,48
8	1,37	<b>17,87</b>	1,07	<b>334</b>	313	<b>90</b>	266	<b>43</b>	206	<b>6,13</b>	26,63
9	1,34	<b>11,53</b>	0,73	<b>102</b>	522	<b>146</b>	226	<b>41</b>	158	<b>1,54</b>	21,54
10	1,52	<b>5,75</b>	0,74	<b>146</b>	250	<b>136</b>	365	<b>37</b>	133	<b>3,36</b>	36,54
11	1,63	<b>6,97</b>	0,64	<b>104</b>	267	<b>87</b>	265	<b>35</b>	131	<b>6,41</b>	26,41
12	1,42	<b>8,32</b>	0,46	<b>137</b>	245	<b>126</b>	289	<b>27</b>	165	<b>7,10</b>	28,96
13	1,01	<b>3,65</b>	0,94	<b>76</b>	381	<b>138</b>	345	<b>29</b>	116	<b>4,56</b>	34,56
14	1,35	<b>5,42</b>	0,35	<b>93</b>	502	<b>155</b>	304	<b>35</b>	148	<b>3,47</b>	30,47
15	1,25	<b>6,12</b>	0,73	<b>116</b>	377	<b>184</b>	244	<b>22</b>	114	<b>4,41</b>	24,46
16	0,63	<b>7,99</b>	0,48	<b>346</b>	532	<b>125</b>	255	<b>44</b>	147	<b>5,17</b>	55,17
17	0,70	<b>3,28</b>	1,21	<b>126</b>	239	<b>152</b>	270	<b>29</b>	128	<b>2,34</b>	27,34
18	1,23	<b>6,00</b>	0,61	<b>134</b>	374	<b>133</b>	225	<b>35</b>	144	<b>5,26</b>	35,26
19	1,39	<b>5,17</b>	0,35	<b>84</b>	521	<b>144</b>	226	<b>32</b>	156	<b>4,98</b>	46,82
20	1,22	<b>5,23</b>	0,91	<b>121</b>	315	<b>207</b>	305	<b>34</b>	145	<b>3,03</b>	32,03
21	1,09	<b>10,53</b>	0,54	<b>112</b>	267	<b>157</b>	206	<b>25</b>	148	<b>2,47</b>	26,47
22	0,78	<b>7,04</b>	0,45	<b>102</b>	463	<b>221</b>	355	<b>34</b>	107	<b>3,64</b>	33,64
23	1,19	<b>7,87</b>	0,47	<b>81</b>	460	<b>117</b>	305	<b>51</b>	119	<b>5,21</b>	35,21
24	1,25	<b>8,23</b>	1,47	<b>90</b>	250	<b>138</b>	291	<b>18</b>	135	<b>6,01</b>	29,06
25	1,36	<b>8,07</b>	0,75	<b>166</b>	338	<b>361</b>	299	<b>39</b>	118	<b>5,58</b>	27,58
26	1,31	<b>23,39</b>	0,54	<b>191</b>	190	<b>94</b>	278	<b>33</b>	147	<b>6,23</b>	68,23
27	1,29	<b>13,45</b>	0,93	<b>141</b>	371	<b>211</b>	238	<b>34</b>	142	<b>4,01</b>	38,36
28	0,92	<b>6,82</b>	0,49	<b>88</b>	361	<b>288</b>	200	<b>34</b>	111	<b>2,14</b>	40,14
29	1,55	<b>4,78</b>	0,88	<b>173</b>	281	<b>148</b>	192	<b>28</b>	121	<b>2,58</b>	62,18
30	1,38	<b>18,91</b>	1,05	<b>247</b>	490	<b>82</b>	226	<b>26</b>	130	<b>1,25</b>	71,25
31	1,58	<b>6,49</b>	0,34	<b>100</b>	546	<b>89</b>	239	<b>33</b>	103	<b>3,54</b>	39,54
32	0,82	<b>4,13</b>	0,41	<b>132</b>	535	<b>120</b>	292	<b>39</b>	128	<b>4,75</b>	48,75
33	1,34	<b>9,28</b>	0,72	<b>61</b>	264	<b>162</b>	284	<b>41</b>	133	<b>2,47</b>	61,05
34	1,18	<b>7,15</b>	0,90	<b>103</b>	211	<b>158</b>	299	<b>27</b>	149	<b>3,69</b>	38,56
35	0,86	<b>4,12</b>	1,69	<b>114</b>	354	<b>101</b>	257	<b>30</b>	161	<b>5,11</b>	57,11
36	1,45	<b>13,10</b>	0,85	<b>102</b>	516	<b>136</b>	307	<b>36</b>	142	<b>2,25</b>	37,25
37	1,01	<b>28,18</b>	0,93	<b>131</b>	515	<b>174</b>	316	<b>24</b>	105	<b>2,36</b>	31,36
38	1,25	<b>4,69</b>	0,67	<b>106</b>	489	<b>85</b>	186	<b>33</b>	120	<b>5,24</b>	56,24
39	0,65	<b>3,74</b>	0,74	<b>119</b>	471	<b>154</b>	256	<b>36</b>	107	<b>4,33</b>	47,38
40	1,61	<b>11,53</b>	0,64	<b>231</b>	356	<b>178</b>	255	<b>39</b>	160	<b>5,69</b>	55,69
41	1,01	<b>10,57</b>	0,61	<b>92</b>	325	<b>95</b>	215	<b>38</b>	148	<b>3,87</b>	34,87
42	0,83	<b>4,36</b>	0,58	<b>288</b>	202	<b>149</b>	207	<b>36</b>	143	<b>4,64</b>	27,64
43	1,54	<b>11,64</b>	0,59	<b>80</b>	507	<b>170</b>	194	<b>29</b>	122	<b>4,12</b>	41,12
44	0,65	<b>4,81</b>	0,74	<b>107</b>	331	<b>214</b>	302	<b>21</b>	145	<b>3,14</b>	32,13
45	0,55	<b>9,92</b>	0,86	<b>155</b>	484	<b>112</b>	314	<b>37</b>	107	<b>4,57</b>	34,57

## Ek-4 Kontrol grubumuza ait toplu sonuçlar

No	TAS	TOS	OSI	PON	ARYL	TG	TKOL	HDL	LDL	FT <sub>4</sub>	TSH
1	1,90	<b>2,66</b>	0,19	<b>250</b>	752	<b>88</b>	155	<b>58</b>	104	<b>8,51</b>	1,55
2	1,65	<b>6,26</b>	0,44	<b>150</b>	558	<b>84</b>	150	<b>59</b>	84	<b>11,50</b>	1,50
3	1,80	<b>6,73</b>	0,49	<b>343</b>	665	<b>90</b>	139	<b>43</b>	74	<b>12,39</b>	1,39
4	1,85	<b>5,36</b>	0,31	<b>308</b>	796	<b>88</b>	110	<b>49</b>	89	<b>10,11</b>	1,10
5	2,45	<b>7,56</b>	0,49	<b>363</b>	629	<b>37</b>	145	<b>47</b>	76	<b>9,42</b>	2,45
6	2,47	<b>4,41</b>	0,30	<b>349</b>	669	<b>98</b>	119	<b>49</b>	60	<b>10,19</b>	1,19
7	1,68	<b>8,31</b>	0,44	<b>106</b>	538	<b>112</b>	153	<b>47</b>	75	<b>11,53</b>	1,53
8	1,67	<b>5,14</b>	0,36	<b>297</b>	554	<b>92</b>	111	<b>46</b>	89	<b>9,11</b>	1,11
9	1,59	<b>3,66</b>	0,23	<b>363</b>	514	<b>57</b>	159	<b>55</b>	82	<b>10,59</b>	1,59
10	1,70	<b>3,36</b>	0,19	<b>282</b>	707	<b>114</b>	233	<b>57</b>	87	<b>12,33</b>	2,33
11	2,57	<b>4,09</b>	0,25	<b>391</b>	478	<b>66</b>	209	<b>49</b>	79	<b>12,09</b>	2,09
12	1,80	<b>5,68</b>	0,38	<b>114</b>	599	<b>114</b>	160	<b>47</b>	72	<b>8,65</b>	1,65
13	2,51	<b>3,13</b>	0,17	<b>264</b>	775	<b>67</b>	124	<b>45</b>	69	<b>9,24</b>	1,24
14	1,55	<b>3,47</b>	0,21	<b>177</b>	433	<b>61</b>	178	<b>57</b>	68	<b>10,78</b>	1,78
15	1,87	<b>6,31</b>	0,39	<b>306</b>	561	<b>66</b>	146	<b>47</b>	57	<b>11,46</b>	1,46
16	1,67	<b>5,12</b>	0,35	<b>477</b>	728	<b>62</b>	181	<b>48</b>	98	<b>8,81</b>	1,81
17	1,58	<b>3,62</b>	0,24	<b>343</b>	571	<b>111</b>	208	<b>64</b>	83	<b>12,08</b>	2,08
18	2,46	<b>3,53</b>	0,21	<b>432</b>	679	<b>47</b>	139	<b>56</b>	97	<b>10,69</b>	1,33
19	1,47	<b>2,83</b>	0,47	<b>359</b>	477	<b>63</b>	158	<b>43</b>	92	<b>9,78</b>	1,55
20	1,70	<b>4,33</b>	0,21	<b>149</b>	756	<b>71</b>	179	<b>75</b>	74	<b>13,41</b>	1,79
21	2,94	<b>7,22</b>	0,39	<b>279</b>	722	<b>71</b>	120	<b>78</b>	104	<b>12,63</b>	1,20
22	1,56	<b>4,06</b>	0,24	<b>382</b>	613	<b>105</b>	187	<b>54</b>	65	<b>9,58</b>	1,58
23	3,66	<b>3,46</b>	0,22	<b>348</b>	649	<b>78</b>	137	<b>49</b>	75	<b>8,39</b>	1,33
24	1,74	<b>5,08</b>	0,34	<b>130</b>	489	<b>55</b>	202	<b>48</b>	82	<b>12,05</b>	2,04
25	1,79	<b>4,85</b>	0,27	<b>224</b>	702	<b>84</b>	160	<b>59</b>	101	<b>11,68</b>	1,68
26	2,13	<b>3,84</b>	0,26	<b>340</b>	616	<b>69</b>	159	<b>48</b>	92	<b>12,59</b>	2,59
27	2,51	<b>2,75</b>	0,18	<b>325</b>	714	<b>87</b>	126	<b>63</b>	68	<b>13,26</b>	3,26
28	2,40	<b>3,72</b>	0,56	<b>112</b>	630	<b>74</b>	109	<b>57</b>	88	<b>13,10</b>	4,09
29	1,73	<b>4,71</b>	0,33	<b>131</b>	482	<b>117</b>	129	<b>68</b>	82	<b>12,29</b>	2,29
30	1,80	<b>5,87</b>	0,37	<b>455</b>	539	<b>92</b>	190	<b>44</b>	55	<b>11,90</b>	2,90
31	1,89	<b>6,19</b>	0,40	<b>316</b>	545	<b>30</b>	127	<b>64</b>	68	<b>13,27</b>	3,27
32	1,69	<b>5,26</b>	0,30	<b>292</b>	428	<b>92</b>	139	<b>55</b>	65	<b>10,39</b>	1,39
33	1,54	<b>5,13</b>	0,21	<b>502</b>	604	<b>68</b>	132	<b>78</b>	73	<b>9,28</b>	1,28
34	1,74	<b>4,38</b>	0,74	<b>329</b>	637	<b>87</b>	156	<b>51</b>	86	<b>8,95</b>	2,59
35	1,85	<b>3,63</b>	0,46	<b>354</b>	558	<b>101</b>	159	<b>54</b>	97	<b>8,62</b>	3,59
36	2,46	<b>4,20</b>	0,22	<b>264</b>	757	<b>74</b>	147	<b>49</b>	74	<b>10,47</b>	1,47
37	1,67	<b>6,62</b>	0,32	<b>428</b>	561	<b>62</b>	165	<b>48</b>	85	<b>12,64</b>	2,65
38	1,56	<b>4,33</b>	0,30	<b>257</b>	536	<b>54</b>	107	<b>59</b>	69	<b>10,25</b>	2,07
39	2,50	<b>4,25</b>	0,49	<b>421</b>	668	<b>101</b>	133	<b>78</b>	66	<b>9,66</b>	1,66
40	1,52	<b>4,55</b>	0,39	<b>193</b>	846	<b>55</b>	174	<b>54</b>	80	<b>10,74</b>	1,74
41	1,58	<b>3,86</b>	0,34	<b>510</b>	434	<b>84</b>	110	<b>49</b>	82	<b>11,10</b>	2,10
42	1,81	<b>6,60</b>	0,19	<b>466</b>	843	<b>77</b>	153	<b>48</b>	66	<b>13,53</b>	3,53
43	1,83	<b>5,72</b>	0,18	<b>322</b>	423	<b>67</b>	99	<b>59</b>	98	<b>12,99</b>	3,99
44	3,53	<b>5,05</b>	0,25	<b>386</b>	536	<b>62</b>	153	<b>48</b>	69	<b>13,47</b>	3,47
45	1,70	<b>2,84</b>	0,28	<b>329</b>	722	<b>107</b>	153	<b>63</b>	75	<b>9,87</b>	2,59

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

**Adı Soyadı** : Serap ARSLAN  
**Uyruğu** : T.C.  
**Doğum Yeri ve Tarihi** : Sivas 01.03.1983  
**Telefon** : 05055758009  
**Faks** :  
**e-mail** : yavaser83@hotmail.com

### EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	Sivas İmam Hatip Lisesi, Sivas	2000
Üniversite	Cumhuriyet Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Sivas	2005
Yüksek Lisans	Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı	Devam ediyor

### İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
2009	Verem Savaş Dispanseri Sivas	Biyolog
2010	Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Biyolog
2012	Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Biyolog