

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

HASHIMOTO TİROİDİTLİ
KLİNİK VE SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA
TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE

Dr. Hayrünnisa SEZİKLİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Murat KAÇMAZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kütüphanesi
Demirbaş/Kayıt no: 755
Tasnif no: T4T/118/555

KIRIKKALE
2007

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BIYOKİMYA ANABİLİM DALI

Biyokimya Ana Bilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma, aşğıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:
15/01/2007

Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Faköltesi
Biyokimya AD Başkanı

Prof. Dr. Murat KAÇMAZ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Faköltesi
Biyokimya AD

Doç. Dr. Üçler KISA
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Faköltesi
Biyokimya AD

Doç. Dr. Hakan BOYUNAĞA
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Faköltesi
Biyokimya AD

Doç. Dr. Sedef GÖÇMEN
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Faköltesi
Mikrobiyoloji ve Kl. Mikrobiyoloji AD

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, gerek yetişmemde, gerekse tezimin hazırlanmasında büyük ilgi ve desteklerini gördüğüm Prof. Dr. Osman Çağlayan, Prof. Dr. Murat Kaçmaz, Doç. Dr. Üçler Kısa ve Doç. Dr. Hakan Boyunağa'ya teşekkür ederim.

Ayrıca tez oluşum sürecinde yardımlarını esirgemeyen Endokrinoloji ve Metabolizma Uzmanı Doç. Dr. Murat Yılmaz'a teşekkür ederim.

Değerli meslektaşlarım Dr. Fatma Karaca Kara'ya, Dr. Ali Yalçındağ'a, Dr. Hüseyin Kurku'ya, Dr. Özlem Ceylan'a teşekkürlerimi sunarım.

Ve sevgisini ve desteğini hep yanımda hissettiğim eşim Mesut Sezikli'ye sonsuz teşekkürler.

Dr. Hayrünnisa Sezikli

ÖZET

SEZİKLİ H. Hashimoto tiroiditli klinik ve subklinik hipotiroidili hastalarda total antioksidan kapasite. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2007

Tiroid hormonları mitokondrial oksidatif metabolizmanın düzenlenmesinde A, E, β -karoten gibi vitaminler ile birlikte proteinlerin sentez ve degradasyonunda dokuların katekolaminlere duyarlılığında ve antioksidan enzim düzeylerinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Hashimoto tiroiditi tiroidin en sık görülen inflamatuvar hastalığıdır. Hipotiroidizm, oksidatif metabolizmada azalma, lipit ve lipoprotein plazma düzeylerinde belirgin artmayla karakterizedir. Metabolik dengenin bozulması organizmanın oksidan-antioksidan dengesini de bozabilir.

Yeni tanı almış 17 klinik, 35 subklinik hipotiroidili Hashimoto tiroidit hastası ve 30 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 82 kişi çalışmaya alındı. Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki kez, kontrol grubunda ise bir kez sT3, sT4, TSH, Anti M, Anti T, MDA, NO, GSH, Total antioksidan kapasite, AKŞ, T. KOL., Lp(a) düzeyleri ölçüldü.

Hastalarda tedavi öncesi MDA düzeyleri anlamlı yüksekti. Tedavi sonrası bu yükseklik devam ettiği gibi tedavi öncesine göre daha da yükseldi. Hastaların MDA yüksekliği ile uyumlu olarak tedavi öncesi GSH düzeyleri anlamlı düşük bulundu ve hastaların tedavi sonrası GSH düzeyleri yükseldi ancak kontrole göre düşük kaldı. Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası NO, Total antioksidan kapasiteleri açısından bir anlamlılık bulunamadı. Tedavi öncesi görülen kan lipit parametrelerindeki bozukluk tedavi ile büyük ölçüde düzelmesine karşılık tam olarak normalleşmedi.

Sonuç olarak Hashimoto tiroiditli hastalarda artmış lipit peroksidasyonu tespit edildi. Bu artışta tiroid fonksiyonlarındaki bozukluğun yanı sıra hastalığın inflamatuvar doğasının da rolü olduğunu düşünüyoruz. Tedavi ile tiroid hormon düzeyi normalleşmesine rağmen MDA düzeyindeki yükseklik bunu teyid etmektedir. Bu nedenle Hashimoto tiroiditli hastaların tedavisine eklenecek antioksidan maddelerin (örneğin E vitamini) oksidan stresi

azaltmasının yanı sıra inflamasyon üzerine olan olumlu etkisiyle de yararlı olacağı inancındayız.

Anahtar kelimeler: Hashimoto tiroidit, hipotiroidi, lipit peroksidasyon, oksidatif stres, total antioksidan kapasite.

SUMMARY

SEZİKLİ H. Total antioxidant capacity in patients with Hashimoto's thyroiditis presenting clinical and subclinical hypothyroidism. University of Kırıkkale, Faculty of Medicine, Thesis of specialization, KIRIKKALE, 2007.

Thyroid hormones have an important role in regulation of mitochondrial oxidative metabolism, together with the vitamins such as vitamin A, E and beta-carotene, in the synthesis and degradation of proteins, in the susceptibility of tissues against catecholamine and in regulating the level of antioxidant enzymes.

The most frequently observed inflammatory disease of thyroid gland is Hashimoto's thyroiditis. Hypothyroidism is characterized by decrease in oxidative metabolism and considerable increase in the plasma levels of lipids and lipoproteins. Any changes in homeostasis may also cause changes in the oxidant-antioxidant balance of organism.

Totally 82 persons of 52 patients with Hashimoto's thyroiditis (17 have clinical and 35 have subclinical hypothyroiditis) and 30 healthy persons were included in this study. fT3, fT4, TSH, Anti M, Anti T, MDA NO, GSH, total antioxidant capacity, FBG, total cholesterol, Lp(a) levels were measured once in control group and twice (before and after the treatment) in study group.

Before treatment, MDA levels of patients were significantly high. This level was also high after the treatment and even higher compared with pretreatment levels. Pretreatment GSH levels were found to be significantly low in compliance with MDA levels of and after the treatment GSH levels were risen, however remained lower compared with the control group. Either before or after the treatment of patients, no significant symptomatic findings observed in terms of NO and total antioxidant capacity. Although treatment the irregularity in blood lipid parameters observed before treatment has never been normalized.

Consequently, increased lipid peroxidation was found in patients with Hashimoto's thyroiditis. We believe that as well as disorder in the functions of thyroid, inflammatory nature of disease plays a role in the subject

increase. However thyroid hormone levels were normalized by treatment, the high level of increase in MDA provides this role.

It has been suggested that antioxidant substances (such as vitamin E) added to treatment of patients with Hashimoto's thyroiditis may be of use as well as it will have a positive effect on reducing stress.

Key words: Hashimoto's thyroiditis, hypothyroidism, lipid peroxidation, oxidative stress, total antioxidant capacity.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
SUMMARY	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
GİRİŞ	1
1.1 Tezin amacı	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipotiroidiler ve Hashimoto Tiroiditi	3
2.2. Serbest Oksijen Radikalleri	8
GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Gereçler	24
3.2. Kimyasal Maddeler ve Çözeltiler	24
3.3. Yöntemler	25
3.4. İstatistik	31
BULGULAR	32
TARTIŞMA	38
SONUÇ VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

TSH	Tiroid stimüle edici hormon
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
T ₃	Triiyodotironin
T ₄	Tetraiyodotironin
Anti-TPO(Anti-M)	Anti-tiroid peroksidaz antikor
Anti-Tg(Anti-T)	Anti-tiroglobulin
O ₂ ^{• -}	Süperoksit
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
•OH	Hidroksil radikali
NO•	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik oksit sentetazlar
PUFA	Poliansatüre yağ asiti
MDA	Malondialdehit
SOD	Süperoksit dismutaz
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
GSSG-Rd	Glutasyon redüktaz
GST	Glutasyon-S-transferazlar
GSH	Glutasyon
ABTS	2,2'-azinobis
TAR	Total antioksidan cevap
AKŞ	Açlık kan şekeri
Lp(a)	Lipoprotein a
TÖ	Tedavi öncesi
TS	Tedavi sonrası
VCl ₃	Vanadyum Klorür
NEDD	N-(1-Naptil) Etilendiamin Dihidroklorit
HCl	Hidroklorik Asit
TBA	Tiyobarbitürik asit
TMP	Tetrametoksipropan
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit disodyum tuzu
DTNB	Dithio-2-nitrobenzoik asit

TABLOLAR

TABLO	SAYFA
Tablo 2.1. Hipotiroidi Nedenleri	3
Tablo 2.2. Otoimmün Tiroidit Sınıflaması	5
Tablo 2.3. Birliktelik Gösteren Hastalıklar	6
Tablo2.4. Reaktif Oksijen Bileşikleri	9
Tablo 2.5. Serbest Radikallerin Etkileri	14
Tablo 2.6. Endojen Antioksidanlar ve Etkileri	18
Tablo 3.1. NO ölçümünde kullanılan numune ve reaktif miktarları	28
Tablo 3.2. Total SH ölçümünde kullanılan numune ve reaktif miktarları	29
Tablo 4.1. Hasta-kontrol yaş ortamları ve cinsiyet dağılımları	32
Tablo 4.2 Tedavi öncesi ve sonrası hasta-kontrol sT3, sT4, TSH, Anti T, Anti M ortalama değerleri	35
Tablo 4.3. Tedavi öncesi ve sonrası hasta ve kontrol grubunun serum MDA, NO, GSH, ABTS, TAR ortalamaları ve standart deviasyonları	36
Tablo 4.4. Tedavi öncesi, sonrası hastalarda ve sağlıklılarda AKŞ, T. Kol., Lp(a) düzeyleri	37

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hashimoto tiroiditi, tiroidin en sık görülen inflamatuvar hastalığıdır. Genelde orta yaşlı kadınların hastalığıdır. Sıklıkla rutin fizik muayenede rastlantısal olarak saptanan guatr şeklinde teşhis edilir. Çoğunlukla asemptomatiktir. Teşhis anında hastaların ortalama %20'si hipotiroidilidir (1).

Serbest radikaller, bir veya birden fazla ortaklanmamış elektron taşıyan atom veya moleküller olarak tanımlanır. Ortaklanmamış elektron taşıyan atom veya molekül, bu ortaklanmamış elektronunu bir başka moleküle vererek veya başka bir molekülden elektron alarak daha kararlı hale gelme eğilimindedir. Bu nedenle serbest radikaller reaktif özellik taşırlar (2).

Reaktif oksijen türleri metabolik ve fizyolojik süreçte oluşurlar ve organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlara neden olurlar. Bunlar enzimatik ve nonenzimatik antioksidatif mekanizmalarla uzaklaştırılırlar. Bazı koşullarda oksidanlardaki artış ve antioksidanlardaki azalma önlenemez ve sonuç olarak 100'ün üstünde hastalıkla ilişkilendirilen oksidatif stres oluşur (3). Prooksidan olarak bilinen reaktif oksijen türlerinin oluşması, normal aerobik yaşamın bir özelliğidir. Oksijenli ortamdaki hücrelerin oluşması ve gelişmesi güçlü enzimatik ve nonenzimatik komponentler içeren savunma sistemi olmadan imkansızdır. Homeostaz olabilmesi için devamlı rejenerasyon yapan antioksidan kapasiteye gerek vardır. Aksi takdirde patofizyolojik olaylarla sonuçlanacak oksidatif hasar gelişmektedir. Çoğu prooksidanlar serbest radikallerdir (4).

Tiroid hormonları mitokondrial oksidatif metabolizmanın düzenlenmesinde A vitamini, E vitamini ve β -karoten gibi vitaminler ile proteinlerin sentez ve degradasyonunda, dokuların katekolaminlere duyarlılığında ve antioksidan enzim düzeylerinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (5,6). Hipotiroidizm oksidatif metabolizmada azalma, lipid ve lipoprotein plazma düzeylerinde belirgin artmayla karakterizedir (6,7). Hipotiroidizmle meydana gelen metabolik supresyon serbest radikal üretiminde bir azalma ile ilişkilidir ve hipotiroidizmin lipid peroksidasyonun artışına karşı dokuları koruduğu ileri sürülmektedir (6,8,9).

Yüksek oksidatif stres durumunun LDL-kolesterolün oksidatif modifikasyonu ile olduğu ve aterosklerozisin oluşumunda önemli rol oynadığı deneysel ve epidemiyolojik olarak gösterilmiştir (10,11,12). Hipotiroidizm ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı için önemli bir risk faktörüdür (13,14,15). Hipotiroidizmde LDL düzeyinde yükseklik, okside LDL formasyonunun artması ile birlikte olabilir ve bu ateroskleroz için katkıda bulunabilir. İn vitro deneylerde tiroksin (T_4) LDL'nin oksidasyonunu inhibe eder (16,17). Apolipoprotein B100, T_4 için bağlanma yerine sahiptir (18) ve bu nedenle, T_4 eksikliği LDL'nin oksidasyonu için hassasiyeti artırabilir. Hipotiroidizmde oksidan stres ve antioksidan kapasiteyi ilgilendiren tartışmalı ve yetersiz sonuçlar elde edilmiştir. Bazı yazarlar hipotiroidizmdeki hipometabolik durumun dokuları oksidatif hasardan koruyabileceğini ileri sürmüşlerdir (6,8,9). Oysa bazı çalışmalarda oksidatif stresin hipotiroidizmde arttığı ileri sürülmüştür (19-23).

Biz bu çalışmayı, geniş bir klinik yelpazenin görüldüğü ancak, genellikle hipotiroidizm şeklinde karşımıza çıkan Hashimoto tiroiditli hastalarda oksidatif stresin artmış olabileceğini düşünerek planladık. Böylece hipotiroidi tedavisi ve antioksidan tedavinin eş zamanlı başlanması ile olası aterosklerotik vasküler hastalıkların riskini azaltabiliriz veya Hashimoto tiroiditinde hipotiroidi gelişmeden başlanabilecek antioksidan tedavinin yerini daha sağlıklı görebiliriz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipotiroidiler ve Hashimoto Tiroiditi

Hipotiroidizm tiroid hormonlarının vücut dokuları üzerindeki etkilerinin gelişmemesi sonucu meydana gelen klinik durumdur (24). Hipotiroidizmin en sık nedeni Hashimoto tiroiditidir. Diğer nedenler ise, Tablo 2.1'de belirtilmiştir. Hipotiroidide tiroid hormonları düşüktür. Primer hipotiroidide serum tiroid stimüle edici hormon (TSH) yüksektir. Özellikle serbest T_4 düşüktür. TSH tercihan kısa etkili dönüşüm gerektirmeyen ve daha az iyot gerektiren serbest T_3 (triiodotironin) sentezini artırır.

Tablo 2.1. Hipotiroidi Nedenleri

A)Primer hipotiroidizm(GUATRLI) Kazanılmış nedenleri Hashimoto tiroiditi (otoimmün tiroidit) İyot Eksikliği (endemik guatr) İlaçlar (lityum,etionamid,sulfonamid,iyodid) Guatrojenler Sitokinler(interferon-α,interlökin-2) Tiroid infiltrasyonu (amiloidoz,hemokromatoz,sarkoidoz, skleroderma,Riedel tiroiditi) Konjenital nedenleri İyodid transport veya kullanım bozuklukları İyodotirozin dehalojenaz eksikliği Organifikasyon bozuklukları Tiroglobülin sentez bozuklukları B) Atrofik hipotiroidi (tiroprivik) Kazanılmış nedenleri Hashimoto tiroiditi (otoimmün tiroidit) Postablatif (I^{131} tedavisi, cerrahi sonrası) Konjenital nedenleri Tiroid agenezisi veya displazisi TSH reseptör bozuklukları Tiroidal Gs protein bozuklukları İdyopatik TSH cevapsızlığı	C) Geçici hipotiroidiler Subakut, sessiz veya postpartum tiroiditi takiben D) Santral Hipotiroidizm (Trofopirivik) Kazanılmış nedenleri Hipofizer yetmezlik (Sekonder) Hipotalamik bozukluk (tersiyer) Bexarotene (R$\times$R reseptör agonisti) Dopamin Ciddi Hastalık Konjenital nedenleri TSH yetmezliği TSH reseptör bozukluğu Tiroid Hormon Rezistansı Jeneralize Hipofizer dominant
--	---

Düşük tiroid hormonu ile beraber normal veya düşük TSH düzeyleri, hipofizer yetmezliği (sekonder hipotiroidi) gösterir. Santral (tersiyer, hipotalamik, Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) eksikliği) hipotiroidide TSH yüksek kalabilir ancak TSH'nın biyolojik aktivitesi azalmıştır. Hipotiroidide TRH testi yapmak gereksizdir. Serum TSH ve serbest T_4 değerleri ile tanı konabilir. Serum TSH hafifçe artmış, serbest T_4 normalse subklinik hipotiroidiye işaret eder. Serum TSH 10-20 mU/L(normal: 0.35-5.5 mU/L) , serbest T_4 normal olsa bile daha ciddi tiroid fonksiyon bozukluğunu gösterir. Serum TSH 20'den büyükse aşikar hipotiroidi vardır (25).

Hashimoto tiroiditi, organ spesifik kronik otoimmün tiroiditlerden biri olup ilk defa 4 tane hastanın tiroid dokusunun histopatolojik değerlendirilmesi sonucu 1912 yılında Dr. Hakaru Hashimoto tarafından tanımlanmış ve ilk önce "struma lenfomatoza" ismini almıştır (26). Hashimoto tiroiditi; diffüz mononükleer hücre infiltrasyonu, tiroid folliküllerinde azalma ile birlikte fibrozis, granüler ve pembe sitoplazma içeren ve Hurthle hücre olarak isimlendirilen büyük tirositler ile dolaşımda tiroide ait anti-tiroid peroksidaz antikor (Anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (Anti-Tg) varlığı ile tanımlanabilir.

Kronik otoimmün tiroiditlerin 2 klinik formu vardır. Bunlardan guatr ile birlikte olanına Hashimoto hastalığı ve atrofik formda olana atrofik tiroidit adı verilir. Her ikisi de serumda tiroid otoantikorlarının varlığı ve çeşitli derecelerde tiroid disfonksiyonu ile karakterizedir. Sadece guatr varlığı ve yokluğu açısından ayrılırlar (27). Dr. Amino ve arkadaşlarının önerdiği otoimmün tiroidit sınıflaması Tablo-2.2'de verilmiştir (28).

Hashimoto hastalığı tüm tiroid hastalıkları içinde en yaygın olanıdır. Populasyonun %2'sinde bulunur ve hastaların %95'i kadındır. Kuvvetli bir genetik komponent vardır. Birinci derece akrabalarda yüksek oranda bulunur. Antikor pozitifliği yaşla birlikte ve özellikle 70 yaş ve daha büyük kadın popülasyonda %33'e kadar çıkar. TPO ve tiroglobulin antikorlarının her ikisinin de pozitif olduğu kadınlarda hipotiroidizm her yıl %5 oranında gelişir (26). Hashimoto hastalarının çoğunluğu asemptomatiktir. Hastalık belirtileri hiçbir klinik tablonun olmadığı sadece küçük bir guatrın olduğu bir tablo ile miksödem tablosu arasında değişir. Sıklıkla 30-50 yaş arası tanı konur (29,30).

Tablo 2.2. Otoimmün Tiroidit Sınıflaması**Tip 1 Otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı tip 1)**

1A Guatırlı

1B Guatırsız

Klinik: normal TSH, ötiroid. Anti-TG ve Anti-TPO düzeyleri yüksektir.

Tip 2 Otoimmün tiroidit (Hashimoto hastalığı tip 2)

2A Guatırlı (klasik Hashimoto hastalığı)

2B Guatırsız (primer miksödem, atrofik tiroidit)

Klinik: devamlı hipotiroidizm vardır. Anti-TG ve Anti-TPO değerleri yüksektir.

2C Geçici tiroidit aktivasyonu: geçici destrüktif tirotoksikoz atağı ile başlar (Tiroid hormonları yüksek, I^{131} tutulumu düşüktür). Sonra geçici hipotiroidizm olur. Antikorlar yüksektir.

Tip 3 Otoimmün tiroidit (Graves hastalığı)

3A Hipertiroid Graves hastalığı

3B Ötiroid Graves hastalığı

3C Hipotiroid Graves hastalığı

Çocuklarda nadir olmasına rağmen bu yaş grubunda görülen guatrın %40'dan fazlasında sebep otoimmün tiroidittir (31). Hashimotolu hastalarda piramidal lob diffüz olarak büyür, kıvamı sert ve yüzeyi irregülerdir. Olguların %13'ünde ve özellikle yaşlılarda yaygın fibrozis büyük ve sert guatra neden olur ve malign hastalık ile karıştırılabilir (32). Bezin hızlı büyümesi özellikle fibröz varyantta olur fakat bu bulgular tiroid lenfoma veya karsinoma şüphesini artırır. Tiroid lojunda ağrı ve hassasiyet yoktur. Hipotiroidizm klinik bulguları biyokimyasal hipotiroidizm olup olmasına bağlı olarak mevcut olabilir veya olmayabilir (30,31). Oftalmopati Hashimoto tiroiditiyle birlikte olabilir. Atrofik formda ise guatr yoktur.

Hashimoto hastalığı bazı hastalıklarla birliktelik gösterir. Bu hastalıklar Tablo 2.3'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Birliktelik Gösteren Hastalıklar

A-Endokrin hastalıklar Graves hastalığı Tip 1 Diabetes Mellitus İdiopatik Addison Hastalığı Otoimmün orşit veya ooforit İdiopatik hipoparatiroidizm Lenfositik hipofizitis C-Diğer hastalıklar Renal tubüler asidoz Down sendromu Turner sendromu Klinefelter sendromu	B-Endokrin dışı, organ spesifik otoimmün hastalıklar Pernisiyöz anemi Vitiligo Romatoid artrit İdiopatik trombositopenik purpura Myastenia gravis Sjögren sendromu Kronik aktif hepatitis Sistemik lupus eritematozis Primer bilier siroz
---	---

2.1.a. Hashimoto Tiroiditinde laboratuvar bulguları

Hashimoto tiroiditinde tanı konulduğunda hastaların %80'inde normal sT_3 , sT_4 , TSH düzeyleri vardır. Anti-TPO antikorlar olguların %95'inde ve Anti-TG antikorlar olguların %60'ında pozitifdir. Atrofik formu vakalarda antikor titreleri guatrli formdan daha yüksektir. Tiroid antikor pozitif olguların %50-75'i ötiroid iken, %25-50'sinde subkilinik hipotiroidizm saptanmıştır. Tiroid antikorları diğer tiroid hastalıklarından daha yüksek bulunur. Antitiroid antikor titrelerinin 1:1000 ve üzerinde olması otoimmün tiroiditi kuvvetlendirir. Çok az hastada sedimentasyon yüksekliği, poliklonal hipergammaglobulinemi veya antinükleer antikorlar saptanmıştır. Yeni yapılan bir çalışmada tiroid iyod transporter'larına karşı oluşan antikorların da etiyopatogeneizde rol aldığı ve iyod transportunu inhibe ettiği gösterilmiştir (33).

2.1.b. Hastalığın doğal gidişi

Hashimoto tiroiditli olgularda subklinik hipotiroidizm aşikar hipotiroidizme dönüşebilir. Ancak progresyon oldukça yavaştır. Kadın olguların her yıl %4.3 oranında aşikar hipotiroidiye geçtiği düşünülmektedir. Erkeklerde ise progresyonun 4-5 kat daha fazla olduğu ancak kadınlarda 45 yaşın üzerinde bu riskin daha fazla olduğu saptanmıştır. Başlangıçta TSH ve antikor yüksekliği ne kadar fazlaysa hipotiroidiye girme riski o kadar fazladır (34). Serum TSH düzeyi 20 IU/L'den fazla ve antitiroid antikor titreri 1:100.000'den fazla olan olgulardan her yıl %25 oranında aşikar hipotiroidizm gelişmektedir. Serum TSH düzeyleri hafif yüksek olguların %10'unda TSH düzeylerinin normale döndüğü ve tiroid antikorlarının negatifleştiği bildirilmiştir (35). Hipotiroid olguların 1/4'inde bir kaç yıl içinde normal tiroid fonksiyonuna dönüş olabilir. Bu durum tiroid stimule edici blokan antikorların zamanla azalmasına bağlıdır. Fukata ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada sigara içen Hashimoto tiroiditli olgularda hipotiroidizm riskinin içmeyenlere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Buna sigara içenlerin serumunda artan tiosiyanat düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir (36). Hashimoto tiroiditi sonucu hipotiroidizmi olan olgularda nadiren Graves hipertiroidizmi geliştiği bildirilmiştir. Bu da Hashimoto tiroiditin her zaman tiroid bezinde irreversibl destrüksiyon yapmadığını göstermektedir. Buna karşılık Graves hipertiroidizmli olgularda ister antitiroid ilaçlarla isterse parsiyel tiroidektomi sonrası ötiroidi sağlandıktan 10-25 yıl sonra muhtemelen Hashimoto tiroiditine bağlı olarak %10-20'sinde hipotiroidi gelişmektedir (34).

2.2. Serbest Oksijen Radikalleri

Bir atom veya molekülde elektronlar orbitallerde bulunur. Her bir orbitalde, spinleri zıt yönde olan iki elektron vardır. Normal bir kimyasal bağda da spinleri zıt yönde olan bir çift elektron bulunur (37,38).

Serbest redikaller dış yörüngelerinde bir yada daha fazla ortaklanmamış elektron içeren molekül veya atomlardır. Radikaller eşlenmemiş elektron ve tamamlanmamış oktetten dolayı kimyasal olarak çok etkin taneciklerdir. Stabil değildir ve çok kısa ömürlüdürler. Pozitif yüklü negatif yüklü veya elektriksel olarak nötr olabilirler. Radikallerde eşlenmemiş elektron nokta ile gösterilir (37,39).

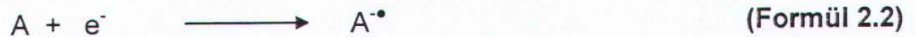
Serbest radikaller ileri derecede reaktiftir, stabil değildir ve protein, lipid, karbonhidrat gibi organik ve inorganik kimyasal maddelerle hücre içinde reaksiyona girer (40,41). Ayrıca serbest radikaller otokatalitik reaksiyon başlatarak normal molekülleri serbest radikallere dönüştürürler. Böylece zincirleme zedelenme olayları başlar.

Serbest radikaller 3 şekilde oluşurlar.

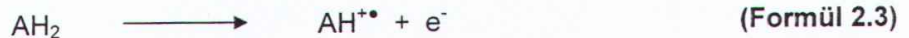
1-Kovalent bağın homolitik ayrılması ile: Her bir atom, bağı oluşturan elektronlardan birini alır.



2) Normal bir moleküle elektron eklenmesi ile:



3) Normal bir molekülden elektron kaybı ile:



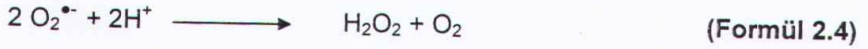
Serbest radikaller organik veya inorganik olabilirler. Cu^{+2} , Fe^{+3} , Mn^{+2} , Mo^{+5} gibi geçiş metallerinin de ortaklanmamış elektronları vardır (42). Biyolojik sistemlerde en önemli serbest radikaller, oksijenden oluşanlardır. Oksijen molekülü eşlenmemiş iki elektron içeren bir diradikaldır. Ancak eşlenmemiş elektronları paralel spinli olduğundan reaktivitesi maskelenmiş kararlı bir moleküldür. Aerobik canlılar yaşamları için gerekli kimyasal ve ısı enerjisini gıdaları oksijenle yakarak elde ederler. Bu süreçte oldukça reaktif oksijen bileşikleri oluşur. Tablo 2.4.'de görülen reaktif oksijen türlerinin süperoksit anyonu, hidroksil radikali gibi bir kısmı radikal, hidrojen peroksit, singlet oksijen gibi bir kısmı da radikal olmayan bileşiklerdir. Radikal olmayan oksijen merkezli bileşiklerin de kimyasal reaktivitesi oldukça yüksektir (43,44).

Tablo2.4. Reaktif Oksijen Bileşikleri (44,45)

RADİKALLER		RADİKAL OLMAYANLAR	
$\text{O}_2^{\bullet -}$	Süperoksit	H_2O_2	Hidrojen peroksit
$\bullet\text{OH}$	Hidroksil	$^1\text{O}_2$	Singlet oksijen
$\text{HO}_2^{\bullet}$	Hidroperoksil	HOCl	Hipokloröz asit
$\text{RO}^{\bullet}$	Alkoksil	ONOO^-	Peroksinitrit radikali
$\text{ROO}^{\bullet}$	Peroksil	O_3	Ozon
$\text{NO}^{\bullet}$	Nitrik oksit	LOOH	Lipit hidroperoksit
$\text{NO}_2^{\bullet}$	Azot dioksit		

Süperoksit ($\text{O}_2^{\bullet -}$) : Tüm aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alması ile oluşur (42,46). Başlıca kaynağı sitokrom P_{450} sistemidir. Süperoksit çok toksik olmayan bir ara üründür. Asıl etkisini daha güçlü oksijen metabolitlerini açığa çıkararak gösterir ve diğer reaktif oksijen bileşiklerinin oluşumunda anahtar bir rol oynar. $\text{O}_2^{\bullet -}$ anyonu askorbik asit ve tiyol gibi bileşikleri oksitleyebilen zayıf bir oksidan etki gösterirken, düşük pH değerlerinde protonlanarak daha reaktif olan hidroperoksil radikalini oluşturur (39,43,44,47). Ayrıca fizyolojik bir radikal olan nitrik oksidi peroksinitrite çevirir. Böylece bir yandan nitrik oksitin etkinliğini azaltırken diğer yandan peroksinitritlerin proteinlere zararlı etkisi ortaya çıkmaktadır (48).

Hidrojen Peroksit (H_2O_2): Moleküler oksijenin iki elektron veya süperoksidin bir elektron almasıyla peroksit meydana gelir. Peroksit iki proton alınca H_2O_2 meydana gelir. Biyolojik sistemlerde H_2O_2 'nin asıl kaynağı, süperoksidin dismutasyonudur. Bu reaksiyon pH 4.8'de en iyi işler.



Ayrıca H_2O_2 , süperoksid ile reaksiyona girerek hidroksil radikalini ($\bullet OH$) oluşturur. Bu reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu denir ki; spontan veya Fe^{+3} kataliziyle gelişir. Fe^{+3} ile katalizlenen reaksiyon daha hızlıdır (49).



H_2O_2 membranlardan kolayca geçebilen uzun ömürlü bir reaktif oksijen bileşiğidir (27).

Hidroksil radikali ($\bullet OH$): Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucunda veya yüksek enerjili iyonize edici radyasyon etkisiyle su molekülünün homolitik ayrılması ile oluşabilir.

(Fenton reaksiyonu)



Son derece yüksek reaktif özellikte, yarı ömrü oldukça kısa, yaptığı hasar büyüktür. Hidroksil radikalının suya indirgenmesi ile büyük enerji açığa çıkar. Tiyoller, yağ asitleri gibi biyolojik moleküllerden bir proton kopararak yeni radikallerin oluşmasına yol açar (39,43,44,46,47).

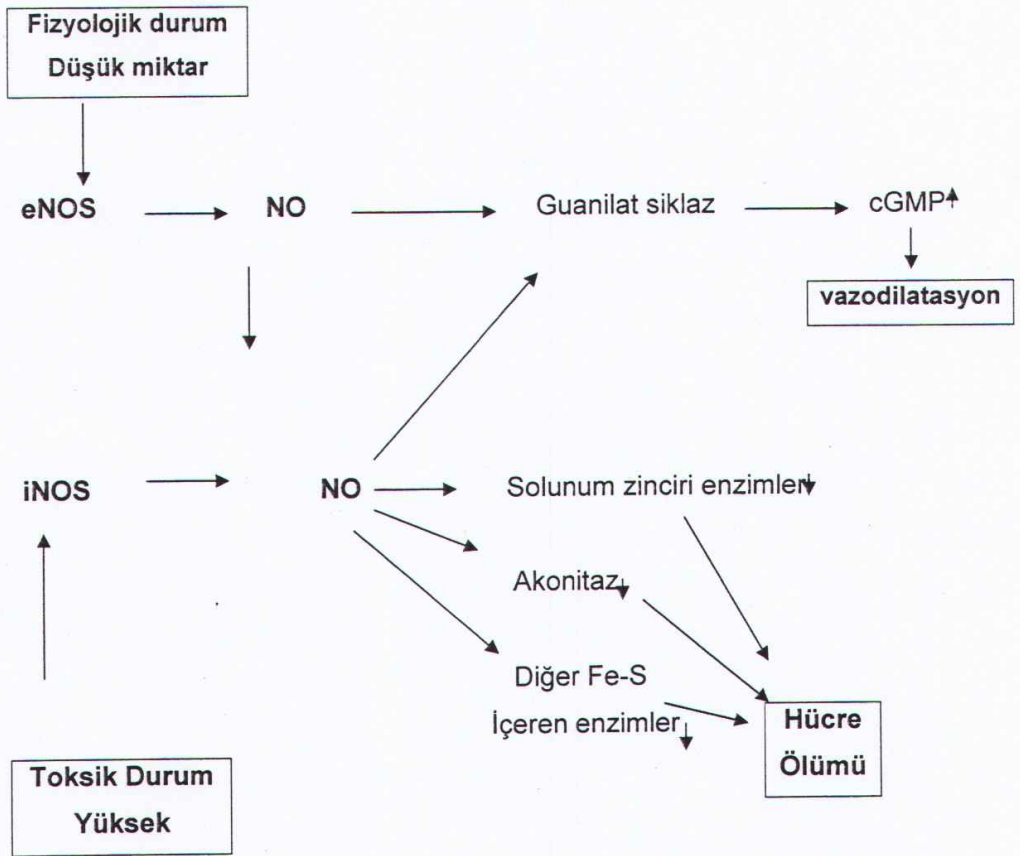
Nitrik Oksit ($NO^{\bullet}$): Atmosferik bir gazdır. Ortam havasında, kirli havada, egzoz gazında, sigara dumanında yoğun olarak saptanmıştır. Ayrıca NO , birçok dokuda fizyolojik süreçlerin kontrolünde yer alan önemli bir sinyal molekülüdür. Nörotransmisyon, immün direnç, apoptozis kontrolü gibi birçok süreçte rol alır. NO , küçük bir molekül olduğundan membranlardan kolayca

geçer. Biyolojik etkilerini hem grupları, sülfidril grupları, demir ve çinko gibi hedef moleküllerde gösterir. NO, endotel hücresi, sinir hücresi, makrofaj, trombosit, düz kas hücresi ve birçok hücrede L-Argininden nitrik oksit sentetazlar (NOS) olarak adlandırılan bir dizi enzim tarafından sentezlenir (51-54).

NO, suda az çözünen, lipofilik, kimyasal stabilitesi olmayan, basit renksiz gazdır. Vücutta depolanmaz, hücreden çıkması için ekzositoz gerekmez ve özel hücre dışı reseptörler üzerine etkili olmaz (52). Yarı ömrü 30 saniyenin altındadır. Çözelti içerisinde hızla, reaktif olmayan ve oldukça stabil olan nitrit ve nitrata okside olur. Hızlı metabolize olduğundan etkisini lokal olarak gösterir (52,54).

NO'nin fizyolojik ve toksik etkilerini şu şekilde sıralayabiliriz (Şekil2.1.):

- 1.Endotel kökenli NO, kan damarı tonusunun ayarlanması, kan basıncının düzenlenmesi ve vazodilatasyondan sorumludur. Endotel kaynaklı NO bilinen en güçlü vazodilatatördür (52).
- 2.Trombositlerde adezyon ve agregasyonda inhibisyona neden olurlar.
- 3.Lipit peroksit radikalleriyle tepkimeye girerek, hücre içi lipit oksidasyonundaki otokatalitik reaksiyon zincirini bozarak antioksidan ve antiaterosklerotik etki oluştururlar.
- 4.Süperoksit radikalleriyle etkileşir. Süperoksit fazlalığında peroksinitrite bağlı olarak proaterojenik etki oluşabilir. NO fazlalığında ise peroksinitritin prooksidan etkisi NO'nin antioksidan etkisi ile baskılanır ve bu yolla antiaterojenik etki sağlanır.
- 5.NO damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder (55).



Şekil2.1. Nitrik Oksitin fizyolojik ve toksik etkileri (56)

eNOS: Endotelial form

iNOS: Sitokinlerle indüklenebilen form

2.2.a. Serbest oksijen radikallerinin kaynakları

Normal metabolik reaksiyonlar sırasında meydana gelebildiği gibi çevresel faktörlerin organizma üzerindeki etkisiyle de serbest radikaller oluşabilir (57-59). Serbest oksijen radikallerinin kaynakları genel olarak şöyle sınıflanır.

- Çevresel ajanlar (Hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler, sigara, solventler, anestezikler, aromatik hidrokarbonlar)
- İskemi, intoksikasyon, travma
- Radyasyon

- Antineoplastik ajanlar
- Aktif fagositler
- Stres (artan katekolaminlerin oksidasyonu ile serbest radikaller meydana gelir ki bu durumun birçok hastalığın patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir.)
- Ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz gibi enzimler
- Mitokondrial elektron transportu
- Peroksizomlar
- Plazma membranlarında: lipooksijenaz, prostaglandin sentetaz, NADP oksidaz, lipit peroksidaz.

2.2.b. Serbest radikallerin etkileri:

Serbest radikaller, hücrenin protein, karbonhidrat, nükleik asit, lipit gibi tüm biyomoleküllerine etki edebilirler. Tablo2.5.'de bu etkiler gösterilmiştir (57). Serbest radikaller antioksidan savunma mekanizmalarının kapasitesini aştıkları zaman organizmada çeşitli bozukluklara yol açarlar. En hassas olanlar lipitlerdir (60). Lipit peroksidasyonu organizmada oluşan bir serbest radikal etkisi sonucu membran yapısında bulunan poliansatüre yağ asiti (PUFA) zincirinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılması ile başlar. Bunun sonucu yağ asiti zinciri bir radikal niteliği kazanır. Oluşan lipit radikali dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Molekül içi çift bağların pozisyonlarının değişmesi ile lipit peroksit radikali meydana gelir. Bu radikaller membran yapısındaki diğer PUFA'yı etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşmasına yol açarken, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipit peroksitlerine dönüşürler. Böylece olay silsile halinde kendini katalizleyerek devam eder (61-63).

Tablo 2.5. Serbest Radikallerin Etkileri

Hedef Bileşik	Serbest radikalın oluşturduğu etki
Lipitler	Plazma ve organel membranındaki kolesterol ve çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu çapraz bağlanma
Enzimler	Enzim inhibisyonu
Kofaktörler	Nikotinamid ve flavin içeren kofaktör aktivitesinde azalma
Karbonhidratlar	Polisakkarit depolimerizasyonu, hücre yüzeyi reseptör değişikliği
DNA	Baz modifikasyonu, hücre siklus değişikliği, mutasyon, çift sarmal ayrışması
Protein	Peptid zincir bölünmesi, çapraz bağlanma, denatürasyon
Hyaluronik asit	Sinovial sıvı, vitreus humour viskozitesindeki değişiklik

Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan lipit hidroperoksitlerinin yıkımı geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir. Lipit peroksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler, hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından difüze olup hücrenin diğer bölümlerinde hasar yapabilirler (60,62,63). Üç yada daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerinin peroksidasyonu, malondialdehit (MDA) meydana getirir. MDA tiobarbitürik asid testi ile ölçülebilir (62-64).

Lipit peroksidasyonu direkt olarak membran yapısına ve indirekt olarak reaktif aldehitler üreterek diğer hücre bileşenlerine hasar verir (60). Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur. Bu deformasyon da, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsek membran özelliklerini değiştirir. Bu etkiler MDA'nın mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olabileceğini açıklar (64). İmmunglobulin G ve albumin gibi fazlaca disülfid bağı içeren proteinlerin yapısını bozar. Nitekim serum

proteinlerinde, lens proteinlerinde, sinoviyal sıvıdaki proteinlerde ve Hem proteinlerinde zarar oluşturlar (64,65). İyonize radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA'yı bozarak hücrede mutasyon ve ölüme yol açmaktadır. Özellikle $\cdot\text{OH}$ ve H_2O_2 burada çok etkilidirler (60,65).

2.2.c. Organizmanın antioksidan savunma sistemi

Serbest radikaller, organizmada normal metabolik yolların işleyişleri sırasında sürekli oluşan ve endojen antioksidanlar adı verilen moleküller tarafından etkisizleştirilen maddelerdir. Oksidan moleküller, belirli düzeyde kaldıkları sürece, organizmanın yabancı maddelere ve infeksiyon ajanlarına karşı önemli savunma mekanizmalarıdır. Ancak belirli düzeyin üstünde oluştuklarında ve/veya antioksidan sistemin yetersizliğinde serbest radikal molekülleri, organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açar. Memeli hücrelerde oksidanlara karşı beş mekanizma önemlidir (66).

1. metal iyonlarının bağlanması ile toksik radikallerin oluşumunun önlenmesi
2. oluşan radikallerin toplanması ve bastırılması
3. radikalik zincir reaksiyonlarının kırılması
4. hedef moleküllerin hasar sonrası tamiri veya tamir edilemeyecek durumdaki moleküllerin uzaklaştırılması
5. antioksidan kapasitenin artırılması

Geçiş metal iyonları gibi hemoglobin, miyoglobin, ve hem molekülü de lipid peroksidasyonunu artırmaktadır. Metal iyonları ve bu molekülleri bağlayan proteinler serbest radikal oluşumunu başlatan reaksiyonları önleyerek antioksidan etki gösterirler.

Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha zayıf etkili yeni bir moleküle çevirerek etkisiz hale getirme işlemine toplayıcı etki denilmektedir. Doğal antioksidan enzimler bu yolla etki gösterirler. Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan veya inaktif şekle dönüştüren işleme bastırıcı etki denilmektedir. Flavanoidler ve vitaminler bu şekilde etkilidirler. Antioksidan savunmanın diğer önemli kısmını lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını

kıran antioksidanlar oluşturur. Bunlar peroksi ve alloksi radikaller ile reaksiyonlaşarak lipid peroksidasyon reaksiyonlarının ilerlemesini önlerler. Bu savunma mekanizması başlıca E vitamini tarafından sağlanır. Bir diğer mücadele yolu; oluşan mediatörlerle aktive olan nötrofiller başta olmak üzere enflamatuar hücrelerin lezyon yerine hücumunu ve orada aşırı birikimini inhibe etmektir.

2.2.d. Antioksidan savunma

Antioksidan savunma tamir süreci ile sonlandırılır. Hasar gören moleküllerin tamir edilmeleri, tamir edilemeyecek kadar hasarlı olanların da yıkıma uğratılmaları çeşitli enzimsel mekanizmalar aracılığıyla yapılmaktadır. Fosfolipazlar aracılığıyla peroksidasyona uğrayan lipidler zardan uzaklaştırılır. Oksidatif hasara uğrayan nükleik asitler glikozilaz, endonükleaz ve ligaz gibi spesifik enzimler aracılığıyla onarılır. Proteazlar aracılığıyla da proteinler yıkıma uğratılır (66).

Antioksidan bileşiklerin bir kısmı birkaç mekanizmayı birlikte kullanarak etki göstermektedir. Toksik oksidanların oluşumunun önlenmesi için organizmada oksidatif stres yapıcı nedenlerin ve risk faktörlerinin iyi belirlenmesi, bunlardan uzak durulması ve etkileri ile mücadele edilmesi ilk yapılması gerekenler olmalıdır (Tablo 2.6.).

Hücrede oluşan serbest radikallerin detoksifikasyonu başlıca enzimatik mekanizmalarla gerçekleşir. Antioksidan savunmanın önemli bir kısmını $O_2^{\bullet-}$ radikalini ve hidrojen peroksidi temizleyen özel enzimler oluşturur. Bunlar süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerdir (39,43,57).

Süperoksit dismutaz (SOD): Serbest radikallere karşı organizmada ilk savunma süperoksit dismutaz (SOD; EC:1.15.1.1) enzimi ile gerçekleşir. SOD $O_2^{\bullet-}$ radikalini metabolize eder, daha zararlı olan hidroksil radikalini oluşumunu engeller. $O_2^{\bullet-}$ radikalini hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürür (37,67,68,69). Reaksiyonun ürünü olan H_2O_2 tarafından inhibisyona uğrar.



Enzim metalloprotein yapısındadır. Ökaryotik hücrelerde 3 izoenzimi yayınlanmıştır. Sitoplazmada bulunan dimerik, bakır ve çinko içeren (Cu,Zn-SOD); mitokondride bulunan tetramerik, mangan içeren izomer (Mn-SOD) ve hücre dışı sıvılarda bulunan tetramerik izomerdir. (EC-SOD) (57,69-71)

$\text{O}_2^{\bullet-}$ radikalleri spontan olarak dismutasyona uğrayabilir. Sulu ortamda kendiliğinden ve hızlı bir şekilde dismutasyona uğrayarak O_2 molekülü ve H_2O_2 oluşturur. SOD varlığı dismutasyon hızını 10^4 kat artırır. Böylece radikalin potansiyel substratla reaksiyona girmesi ve $\bullet\text{OH}$ gibi daha toksik ürünlerin oluşması SOD tarafından önlenir. Hücre dışı ortamda $\text{O}_2^{\bullet-}$ konsantrasyonu çok sıkı kontrol altında değildir. Plazma çok düşük seviyede Cu, Zn-SOD aktivitesine sahiptir. Cu,Zn-SOD enziminde, Cu katalitik etkiden, Zn ise yapısal fonksiyondan sorumludur. Organizmada oksidan stresin ve dokunun pO_2 'in arttığı durumlarda SOD enzim aktivitesinin arttığı bildirilmiştir (47,71-74)

$\text{O}_2^{\bullet-}$ dismutasyonu ile oluşan H_2O_2 , $\text{O}_2^{\bullet-}$ 'e göre daha az reaktif olmasına rağmen yine de hücre için toksiktir. H_2O_2 , Fenton reaksiyonu veya Haber-Weiss reaksiyonları ile çok daha reaktif olan $\bullet\text{OH}$ radikali oluşturabilir. Oluşan H_2O_2 'e karşı ikinci savunma, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri ile sağlanır.

Tablo 2.6. Endojen Antioksidanlar ve Etkileri (43,68)**A-Enzimatik antioksidanlar**

Mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi

Süperoksit dismutaz

Katalaz

Glutasyon peroksidaz

Glutasyon redüktaz

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz

Etkileri

Radikal oluşumunu önler

 $O_2^{\bullet -}$ anyonunu detoksifiye ederYüksek konsantrasyonda H_2O_2 'i detoksifiye ederDüşük konsantrasyonda H_2O_2 'i detoksifiye eder

Okside glutasyonun indirgenmesini sağlar

NADP⁺'ın NADPH'a dönüşmesini sağlar**B-Non-enzimatik antioksidanlar** α tokoferol β karoten

Melatonin

Etkileri

Lipit peroksidasyon zincirini kırar.

Radikal tutar, singlet oksijeni baskılar

 $\bullet OH$ ve $O_2^{\bullet -}$ tutar**2-Sıvı faz**

Askorbik asit

Ürat

Glukoz

Mukus

Bilirubin

Sistein

Seruloplazmin

E vitamininin rejenerasyonu, $\bullet OH$ ve O_2 tutar

Radikal tutar ve metal bağlar

 $\bullet OH$ tutar $\bullet OH$ tutar

Peroksil radikal tutar

Elektron vererek organik molekülleri indirger

Bakır bağlar. $O_2^{\bullet -}$ in detoksifikasyonu sağlar,Bakır reoksidasyonu için H_2O_2 kullanılır.

LOOH ve HOCl tutucu, hem ve bakırı bağlar

Dolaşımdaki bakırı bağlar

Dokudaki demiri bağlar

Düşük pH'da demir bağlar

Hemoglobin bağlar

Hem bağlar

Katalaz (Hidrojen peroksit: hidrojen peroksit oksidoredüktaz): Katalaz (EC:1.11.1.6), konsantrasyonu değışmekle birlikte tüm hücre tiplerinde bulunan hem içeren bir enzimdir. %20 oranında sitoplazmada %80 oranında peroksisomlarda bulunur. Tetramerik yapıda ve her bir aktif merkezde bir hem grubu içeri (70,74-76). Psödokatalaz olarak adlandırılan, mangan içeren katalaz formu da bildirilmiştir (77).

H_2O_2 'in oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda katalitik reaksiyonla 2 molekül H_2O_2 'i suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır. Katalaz reaksiyon sırasında bir molekül H_2O_2 'i e^- vericisi değeri de e^- alıcısı olarak kullanır. H_2O_2 üretim hızı arttıkça katalaz aktivitesi de artar. Böylece aşırı H_2O_2 üretimi sırasında hücre GSH tükenmesi ve GSSG birikiminden korunmuş olur. Katalaz $O_2^{\bullet-}$ tarafından inhibe edilir.

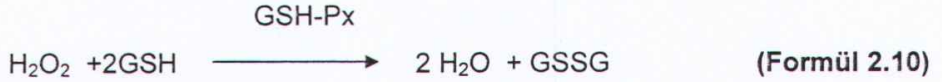


Katalaz, etanol gibi çeşitli maddeleri hidrojen verici olarak kullanarak peroksidaz gibi aktivite gösterilebilir (76).

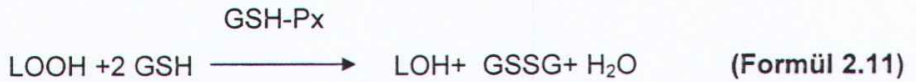


Glutasyon peroksidaz (GSH-Px): Glutasyon peroksidaz (GSH-Px; EC: 1.11.1.9); sitoplazmada bulunan, selenyum içeren tetramerik yapıda bir enzimdir. H_2O_2 'e karşı Michaelis-Menten sabitesi katalazdan daha az olduğundan, H_2O_2 'in düşük konsantrasyonlarında katalitik aktivite gösterir. Bu nedenle normal koşullarda hücrede oluşan H_2O_2 'in detoksifikasyonundan esas olarak seleno enzim olan GSH-Px sorumludur. Bu reaksiyonda redükte

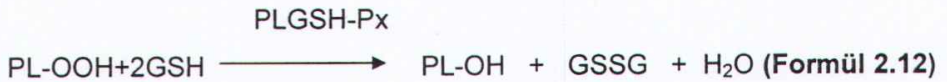
glutatyon (GSH) hidrojen vericisi olarak kullanılır. H_2O_2 suya indirgenirken GSH okside glutatyona (GSSG) dönüşür (37,78-80).



GSH-Px ayrıca LOOH'ları alkole indirgeyerek lipid peroksidasyonunun ilerlemesini engeller.



Peroksidaz fosfolipit-hidroperoksit peroksidaz (Selenyum içeren monomerik yapıda membrandaki fosfolipit hidroperoksitleri alkole indirger), glutatyon peroksidaz olarak tanımlanmakta ve özellikle E vitamini yetersizliğinde membranı peroksidasyona karşı korumaktadır (66).



Antioksidan etkinliğin devam edebilmesi için okside glutatyonun tekrar redükte forma dönüşmesi gerekir. Bu işlem NADPH'a bağımlı glutatyon redüktaz tarafından yapılır (76,81,82).

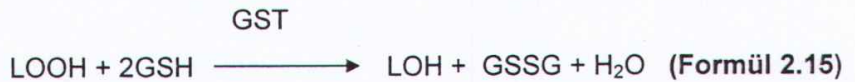
Glutatyon redüktaz (GSSG-Rd): Okside glutatyon NADPH'a bağımlı glutatyon redüktaz (GSSG-Rd; EC:1.6.4.2) tarafından glutatyona indirgenir. Bu oksido redüksiyon enziminin koenzimi NADPH, prostetik grubu ise FAD'dır. Enzim sitozol ve mitokondride bulunur (83).



Glutatyon-S-transferazlar(GST):Ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda önemli rolleri olan glutatyon-S-transferazlar (GST), spesifikliği az olan bir grup enzimdir; dimerik yapıdadırlar, esas olarak sitozolde bulunurlar ve çeşitli endojen/ekzojen bileşiklerin glutatyonla konjugasyonunu gerçekleştirirler. R alifatik, aromatik veya heterosiklik bir grup, X bir sülfat, nitrit veya halid grubu olabilir (55).



Bazı GST'lar selenyumdan bağımsız GSH-Px aktivitesi göstererek araşidonik ve linoleik asit hidroperoksitlerinin metabolizmasını sağlar (43)



Glutatyon (GSH): Glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptittir. Organizmada tüm hücrelerde bulunur. Hücrenin protein yapısı dışındaki sülfidril grubu içeriğinin %90'ını oluşturur. Glutatyon redükte (GSH) ve okside (GSSG) olmak üzere iki şekilde bulunur (84).

Serbest bir sülfidril grubuna sahip GSH, hücre içi sülfidril tamponu olarak etkilidir ve hücreleri toksik ve oksidatif etkilere karşı korur. GSH eritrositlerde hemoglobinin sistein gruplarını indirgenmiş halde tutarak hemoglobini peroksidatif hasardan korur. Genel olarak proteinlerdeki -SH gruplarını redükte halde tutar, böylece fonksiyonel protein ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller (85).

Nükleofilik bir yapıya sahip olan GSH; Zn, Cd, Hg, Cu, Pb gibi ağır metallerle kompleks oluşturarak bu maddelerin vücuttan atılmalarına yardımcı olur.

Glutatyon, biyotransformasyonla oluşan zehirli maddelerin detoksifikasyonunda, H_2O_2 , lipid peroksitler, disülfidler, askorbat ve serbest

radikallerin indirgenmesinde rol oynar. GSH'ın peroksitlerle ve disüflitlerle reaksiyonu sonucu oluşan GSSG'un GSH'a indirgenmesi NADPH'a bağlıdır. NADPH esas olarak pentoz fosfat yolundan sağlanır. Hücre içi GSH/GSSG oranı hücrenin redoks durumunu yansıtır ve normal şartlar altında yaklaşık 90:1'dir (86).

E Vitamini (Tokoferoller): Doğal olarak alfa, beta, gamma, delta, eta ve zeta gibi çeşitli şekilleri bulunan E vitamini; membran lipitlerini radikal hasarından koruyan ilk savunma hattını oluşturur. En güçlü antioksidan etki alfa-tokoferolündür. Yapısındaki fenolik hidroksil grubuna sahip olan aromatik halka molekülün aktif kısmını oluşturur ve antioksidan özellik bu gruptan kaynaklanır. Tokoferoller $LOO^{\bullet}$ 'leri parçalayarak lipit peroksidasyon zincirini sonlandırdıklarından dolayı zincir kırıcı ajan olarak bilinir.



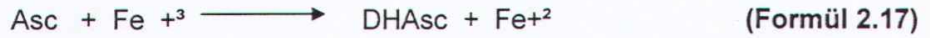
Reaksiyon sonucunda oluşan tokoferoksil radikali oksijen radikallerinden daha stabildir ve lipit peroksidasyonunu kendi kendine başlatmak için yeterince reaktif değildir. Tokoferoksil radikali glukuronik asit ile konjuge edilerek safra yoluyla atılır. Bakırla indüklenen LDL oksidasyonunda E vitamininin LDL partikülünü koruduğu ve oksidasyonun başlama zamanını (lag zamanı) uzattığı bildirilmiştir (87).

β Karoten: A vitamininin öncül maddesi olan β karotenin singlet oksijeni baskıladığı, süperoksit anyon radikalini ve hidroksil radikalini temizlediği gösterilmiştir. Karotenlerin antikanserojen olduğu bildirilmiştir(88).

C Vitamini (Askorbik Asit): Sitozol, plazma ve hücre dışı sıvıda $O_2^{\bullet-}$ ve $^{\bullet}OH$ radikallerini temizler. Bir diğer önemli fonksiyonu tokoferoksil radikalinin α - tokoferole rejenerasyonunu sağlamasıdır. Askorbik asit sürekli olarak dehidroaskorbik asite, o da tekrar askorbik asite dönüşür.

Dokuda askorbik asit /dehidroaskorbik asit oranı azalırsa dokunun antioksidan kapasitesi azalır ve oksidatif hasar olur. C vitamininin diğer bir

özelliği antioksidan etkisinin yanı sıra oksidan etki de göstermesidir. Demir ve bakırı indirgeyerek Fenton reaksiyonunda H_2O_2 ile etkileşmeye uygun hale getirmiş olur ve böylece lipid peroksidasyonunu başlatabilir. Bu özelliğinden dolayı C vitamini pro-oksidan olarak değerlendirilir.



Melatonin: Güçlü bir antioksidan olan melatonin lipofilik olduğundan hücrenin tüm kısımlarına ulaşabilir, geniş bir alanda etki gösterebilir. $\cdot\text{OH}$ radikalini ortadan kaldırır, bu reaksiyonda indolil radikale dönüşür. İndolin radikali de $\text{O}_2^{\cdot-}$ radikalini tutar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler:

1. Abbott-Architect kemiluminesans cihazı (Chicago,USA)
2. Abbott-Aeroset otoanalizör (Chicago,USA)
3. Beckman 360 protein array system
4. Hitachi E-170 kemilüminesans Cihazı (Hitachi High-Tecnologies Co-Japonya)
5. Mikro 22 R Hettich santrifüj Cihazı (Almanya)
6. Nüve NF1000 R soğutmalı santrifüj (Türkiye)
7. Hassas Terazi (Shimadzu AY220,Kyoto,Japonya)
8. Spektrofotometre (μ Quant, Biotek instruments Inc,USA)
9. Vortex (Velp Scientifica,İtalya)
10. EL*50 otomatik strip yıkayıcı (Biotek Instruments Inc.USA)
11. Otomatik pipet (100,1000 μ l Hamilton,50-300 μ l 8'li otomatik pipet Finnpipette,Thermo Labsystems)
12. Otomatik Pipet Uçları
13. Benmari (Nüve ST402,Türkiye)
14. Dispensör
15. pH metre
16. Manyetik Karıştırıcı (Velp Scientifica,İtalya)
17. Shaker (IKA- Schuttler MTS 2 Almanya)

3.2. Kimyasal Maddeler Ve Çözeltiler:

1. Vanadyum Klorür (VCl_3) (Merck)
2. Sulfanilamid (Merck)
3. N-(1-Naptil) Etilendiamin Dihidroklorit (NEDD)(Sigma)
4. Hidroklorik Asit (HCl) (Merck)
5. Sodyum Nitrat (Sigma)
6. Sodyum dodesil Sülfat (Merck)
7. Asetik Asit (Merck)
8. Sodyum Asetat (Carlo Erba)

9. Tiyobarbitürük asit (TBA) (Sigma)
10. Tetrametoksipropan (TMP) (Sigma)
11. Tris (Hidroksimetil)-aminometan (Merck)
12. Etilendiamin tetraasetik asit disodyum tuzu (EDTA)(Merck)
13. Dithio-2-nitrobenzoik asit (DTNB) (Sigma)
14. Metanol (Merck)
15. Glutasyon (Redükte)(Merck)
16. ABTS (2,2'-azinobis) kiti (Abbott Diagnostics, Şanlıurfa, TÜRKİYE)
17. TAR (Total antioksidan cevap) kiti (Abbott Diagnostics, Şanlıurfa, TÜRKİYE)
18. Etanol (Grup Deltalar)

3.3. Yöntemler

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine başvuran, yaş ortalamaları $39,27 \pm 10,34$ olan Hashimoto tiroiditi tanısını yeni almış 52 hasta ile yaş ortalamaları $39,37 \pm 8,83$ olan 30 sağlıklı gönüllü(kontrol grubu) çalışmaya dahil edildi.

Serum sT_3 ve sT_4 değerleri normal limitin (sT_3 : $1,50-4,71$ pg/ml, sT_4 : $0,80-1,90$ ng/dl) altında ve TSH değerleri normal limitin ($0,4-4,0$ μ U/ml) üzerinde olan semptomatik hastalar klinik hipotiroidi olarak kabul edildi. Bu kriterlere uyan yaş ortalaması $40,47 \pm 10,63$ olan 17 klinik hipotroidili hasta çalışmaya dahil edildi.

Serum sT_3 ve sT_4 konsantrasyonları normal, TSH konsantrasyonlarının yüksek olduğu, klinik açıdan asemptomatik ya da semptomların az olduğu hastalar subklinik hipotiroidi olarak değerlendirildi. Yaş ortalaması $38,69 \pm 9,84$ olan 35 subklinik hipotiroidli hasta çalışma grubuna alındı.

Tüm hastalar medikal ve laboratuvar yönüyle (hematolojik parametreler, kan biyokimyası, idrar analizi) değerlendirilmiştir.

Diabetes mellitus, hipertansiyon, gebelik, kanser, anemi, kronik böbrek yetmezliği ve sistemik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm hastalara bu çalışmaya başlamadan önce diyet düzenlenmesi veya ilaç tedavileri hususunda eğitimleri verilmiştir.

Serum sT_3 , sT_4 , TSH düzeyleri Abbott-Architect analizörü ile kemiluminesans ölçüm metodu kullanılarak aynı gün çalışıldı. Serum tiroid otoantikörleri Hitachi E-170 cihazında kemilüminesans ölçüm metoduyla aynı gün çalışıldı. Serum Total Kolesterol, HDL-C, Trigliserid, LDL-C, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon testleri Abbott-Aeroset otoanalizöründe orijinal kitler kullanılarak aynı gün çalışıldı. Lp(a), Apo A, Apo B düzeyleri Beckman 360 protein array system cihazında nefelometrik olarak ölçüldü. Aynı gün MDA, NO, GSH (Total SH), Total antioksidan kapasiteleri için serumları ayrılıp -80°C 'de çalışılacak güne kadar saklandı.

Hasta grubuna tedavileri verildi (L-Thyroxine 1,6 $\mu\text{g/kg/gün}$) ve 6, 12, 18, 24 haftalarda tekrar değerlendirildi. Sağlıklı grubun tüm klinik laboratuvar ölçümleri kaydedildi.

Serum MDA Düzeylerinin Ölçülmesi

Yagi'nin metodu modifiye edilerek çalışıldı(90).

Reaktifler: İkiyüz numune çalışılacak şekilde hazırlandı.

1. % 8,1 w/ v, **Lauryl Sülfat:** 0,81 g Lauryl Sülfat 10 mL distile suda çözüldü.

2. % 20 v/v, **pH 3,5 Asetik Asit :** 18 mL Asetik asit, 2,3 g Sodyum Asetat pH ayarlanarak toplam hacim 100 mL olacak şekilde hazırlandı.

3. % 0,53 w/v, **TBA:** 530 mg TBA 100 mL distile su içinde çözüldü.

Standartlar: 10 μmol / mL standart için 82 μL TMP, 40 mL distile su ve 40 damla konsantre HCl karıştırıldı, distile su ile total hacim 50 mL'ye tamamlandı. Bu standart çözeltiden;

100 nmol / mL

50 nmol / mL

25 nmol / mL

12,5 nmol / mL

6,25 nmol / mL olacak şekilde dilüsyonlar hazırlandı.

Yapılışı:

- Vidalı kapaklı tüplere 50 μL numuneleri ve standartları pipetledikten sonra 50 μL Lauryl Sülfat, 375 μL Asetik asit, 375 μL TBA ve 150 μL distile su eklendi. Reaktif körü için bir tüpe 50 μL Lauryl Sülfat, 375 μL Asetik asit, 375 μL TBA ve 200 μL distile su pipetlendi.

- Tüpler karıştırılıp ağızları sıkıca kapatılarak 95°C'ye getirilmiş benmaride 1 saat bekletildi.
 - Bulanıklık olmaması için soğuduktan sonra 5000 g' de 10 dakika santrifüj edildi.
 - Üst fazlardan numune alınarak primer dalga boyu 532 nm, sekonder 700 nm olacak şekilde bikromatik ölçüm yapıldı.
- Standartlar kullanılarak çizilen grafikten numune MDA konsantrasyonları nmol / mL cinsinden hesaplandı.

Serum NO Düzeylerinin Ölçülmesi

Miranda ve arkadaşlarının metoduna göre çalışıldı (91).

Reaktifler: Reaktifler ikiye bölünmüş numune çalışılacak şekilde hazırlandı.

1. **80 mL Etanol**
2. **VCl₃ :** 400 mg VCl₃ , 45,85 mL distile su içine eklenip, 4,15 mL konsantre HCl ile 50 mL'ye tamamlandı.
3. **% 0,1 NEDD:** 10 mg NEDD 10 mL distile suda çözülür.
4. **% 2 Sulfanilamid % 5 HCl içinde hazırlandı:** 200 mg Sulfanilamid, 8,864 mL distile suya eklendi. 1,136 mL konsantre HCl ile 10 mL'ye tamamlandı.

Standartlar: 17 mg Sodyum Nitrat 100 mL distile suda çözülerek 2 mM konsantrasyonda hazırlanan çözeltiden;

200 µmol / L

100 µmol / L

50 µmol / L

25 µmol / L

12,5 µmol / L

6,25 µmol / L olacak şekilde dilüsyonlar hazırlandı.

Yapılışı:

- 100 µL serum 300 µL Etanol ile epandorf tüp içinde deproteinize edildi.
- +4°C'de 3000 g'de 10 dakika santrifüj edildi.
- Tabloda görüldüğü üzere süpernatandan ve standartlardan 100 µL analiz ve numune körü kuvetine pipetlendi.
- Her iki kuvete 100 µL VCl₃ eklendi.

- 50 µL Sülfanilamid ve 50 µL NEDD analiz küvetine eklendi.
- 100 µL distile su numune körü küvetine kondu.
- 30 dakika 37°C'de inkübasyon sonrası 540 nm'de mikroplate okuyucuda absorbans ölçümü yapıldı.

Tablo 3.1. NO ölçümünde kullanılan numune ve reaktif miktarları

	Analiz	Analiz körü
Numune, Standart	100 µL	100 µL
VCl₃	100 µL	100 µL
Sulfanilamid	50 µL	—
NEDD	50 µL	—
Distile su		100 µL

Numune körlerinin absorbansı Analiz absorbanslarından çıkarıldı. Standartlar kullanılarak çizilen grafikten numune NO konsantrasyonları µmol / L cinsinden hesaplandı, sonuçlar dilüsyon faktörü (4) ile çarpıldı.

Serum Total SH Düzeylerinin Ölçülmesi

Sedlak ve arkadaşlarının metodu modifiye edilerek çalışıldı(92).

Reaktifler: İkiyüz numune çalışılacak şekilde hazırlandı.

1. 0,2 M, pH 8,2 Tris Tampon: 605,5 mg Tris, 186,1 mg EDTA 15 mL distile suda çözülüp pH ayarlandı ve volüm distile su ile 25 mL'ye tamamlandı.

2. DTNB, 0,01 M: 3,9635 mg / mL olacak şekilde metanol ile çözüldü. Bu çözeltiden 1 mL hazırlandı.

3. Sodyum Dodesil Sülfat, % 0,5: 500 mg Sodyum Dodesil Sülfat toplam hacim 100 mL olacak şekilde distile suda çözüldü.

***Renk Reaktifi:** 1 birim DTNB+ 79 birim Sodyum Dodesil Sülfat karışımından oluşur. 0,625 mL DTNB + 49,375 mL Sodyum Dodesil Sülfat karıştırıldı.

Standartlar: Glutatyon ile standart solusyon hazırlandı. 30,73 mg GSH 10 mL distile suda çözülerek 10 mMol / L konsantrasyonda hazırlanan çözeltiden;

10 mMol / L

5 mMol / L

2,5 mMol / L

1,25 mMol / L

0,625 mMol / L olacak şekilde standart seri oluşturuldu.

Yapılışı:

Tablo 3.2. Total SH ölçümünde kullanılan numune ve reaktif miktarları

	Analiz	Analiz körü	Reaktif körü
Numune, Standart	15 µL	15 µL	–
Tris Tampon	45 µL	45 µL	60 µL
* Renk Reaktifi	240 µL	–	240 µL
Dodesil Sülfat	–	240 µL	–

-Tabloda görüldüğü üzere mikropate'de numune ve standartlardan 15 µL analiz ve analiz körü küvetine pipetlendi.

-Analiz ve analiz körüne 45 µL Tris tampon eklendi, reaktif körüne 60 µL Tris tampon pipetlendi.

-Analiz ve reaktif körü küvetine 240 µL Renk reaktifi eklendi. Analiz körüne ise 240 µL % 0,5 Dodesil sülfat eklendi.

-30 dakika oda ısısında shaker da inkübe edildi. 412 nm dalga boyunda ikinci dalga boyu 630 nm olmak üzere mikropate okuyucuda absorbans ölçümü yapıldı. Standartlar kullanılarak çizilen grafikten numune GSH konsantrasyonları mMol / L cinsinden hesaplandı.

Total Antioksidan Düzeylerinin Ölçülmesi

A. Total Antioksidan Cevabın Ölçülmesi (TAR)

Erel'in metoduna göre çalışıldı (93)

Reaktifler: TAR kiti (Abbott Diagnostics, Şanlıurfa, TÜRKİYE) kullanıldı.

Reaktif 1: Clark ve Lubs solusyonunda (75 mM, pH 1,8) o-dianisidine (10 mM) ve ferroz iyonları (45 µM) içermektedir.

Reaktif 2: Clark ve Lubs solusyonunda 7,5 mM H₂O₂ içermektedir.

Prensibi: Fe⁺² –o –dianisidine kompleksinin standardize solüsyonu, standardize H₂O₂ solüsyonuyla Fenton – tip reaksiyonu ile reaksiyona girip OH[•] radikali oluşturur. Bu potent ROT(Reaktif Oksijen Türleri) düşük pH'da renksiz o-dianisidine moleküllerini okside edip sarı-kahverengi dianisidil

radikaline dönüştürür. Dianisidil radikalleri arasında oksidasyon reaksiyonları ilerler. Numunedeki antioksidanlar oksidasyon reaksiyonlarını ve renk oluşumunu baskılar. Bu reaksiyon spektrofotometreyle monitörize edilir.

Yapılışı: Mikroplate'de küvetlere 200 µL reaktif 1 pipetlenip üzerlerine 5 µL serumları, standartları ve kör için distile su eklenir. 444 nm'de ilk absorbans (numune körü) alınır. Üzerlerine 10 µL reaktif 2 pipetlenir ve karıştırılıp 3-4 dk sonra son absorbansları alınır.

$$\Delta A = A_{\text{son}} - A_{\text{ilk}}$$

Standartlar kullanılarak çizilen grafikten numune TAR konsantrasyonları mmol Trolox equivalent/L cinsinden hesaplandı.

B. ABTS⁺ (2,2' azinobis) Temelli Metod

Erel'in metoduna göre çalışıldı. (94)

Reaktifler: ABTS kiti (Abbott Diagnostics, Şanlıurfa, TÜRKİYE) kullanıldı.

Reaktif 1: pH 5.8, 0.4 mol/L asetat tampon içermektedir.

Reaktif 2: pH 3.6, 30 mmol/L asetat tamponda ABTS⁺ içermektedir.

Standartlar:

Prensibi: ABTS molekülü asidik ortamda (reaktif 2) H₂O₂ kullanılarak ABTS⁺ radikaline oksitlenir. Asetat tampon solüsyonunda ABTS⁺ molekülleri daha uzun süre stabil kalır. Yüksek pH'sı olan (reaktif 1) daha konsantre asetat tampon solüsyonu ile dilüe edildiğinde renk kendiliğinden ve yavaşça açılır. Numunede bulunan antioksidanlar konsantrasyonlarıyla orantılı olarak rengin açılmasını hızlandırır. Bu reaksiyon spektrofotometreyle monitörize edilir.

Yapılışı: Mikroplate'de küvetlere 200 µL reaktif 1 pipetlenip üzerlerine 5 µL serumları, standartları ve kör için distile su eklenir. 420 nm'de ilk absorbans (numune körü) alınır. Üzerlerine 20 µL reaktif 2 pipetlenir ve karıştırılıp 5 dk sonra son absorbansları alınır.

$$\Delta A = A_{\text{son}} - A_{\text{ilk}}$$

Standartlar kullanılarak çizilen grafikten numune ABTS konsantrasyonları mmol Trolox equivalent/L cinsinden hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS for Windows 11.5 programı kullanılarak; kontrol ve tüm hasta grubu karşılaştırılmasında student t, hasta alt grupları ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında ANOVA ve Post Hock Tukey HSD analizi ile test edildi. Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında paired t, parametreler arası korelasyonun incelenmesinde pearson korelasyon analizi kullanıldı. p değerinin < 0.05 olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubuna yaş ortalamaları $39,27 \pm 10,03$ olan yeni tanı almış 52 hasta (17 hasta klinik hipotiroidili, 35 hasta subklinik hipotiroidili) ve yaş ortalamaları $39,37 \pm 8,83$ olan 30 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 82 kişi kabul edildi. Hasta ve sağlıklı grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Hasta-kontrol yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları

KLİNİK DURUM		YAŞ (ORT. $\pm$ SD)	SEX		TOTAL
			KADIN	ERKEK	
HASTA	Klinik hipotiroid	$40,47 \pm 10,63$	16	1	17
	Subklinik hipotiroid	$38,69 \pm 9,84$	33	2	35
KONTROL	Sağlıklı	$39,37 \pm 8,83$	25	5	30

Hastaların ve kontrol grubunun ilk geldikleri (tedavi öncesi) ve 24. haftada (tedavi sonrası) serum sT3, sT4, TSH, Anti T, Anti M ortalamaları ve standart deviasyonları Tablo 4.2'deki gibidir. Hastaların (klinik hipotiroidili ve subklinik hipotiroidili) ilk geldikleri sT3, sT4 düzeyleri sağlıklı gruba göre anlamlı düşüktü ($p < 0.001$). Hastaların (klinik hipotiroidili ve subklinik hipotiroidili) tedavi sonrası sT3, sT4 değerleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak yükseldi ($p < 0.001$). Subklinik hipotiroidili hastaların tedavi öncesi sT3, sT4 değerleri normal referans aralığında olup klinik hipotiroidili grubun sT3, sT4 değerleri subklinik hipotiroidili grubun değerinden anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.001$). Hastaların tedavi öncesi TSH değerleri sağlıklı gruba göre anlamlı yüksekti ($p < 0.001$). Klinik hipotiroidili grubun tedavi öncesi TSH değeri subklinik hipotiroidili grubun değerinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$). Hasta grubunda tedavi sonrası TSH değerleri normal değerlerine ulaştı (tedavi öncesinden anlamlı düşük ($p < 0.001$) ancak sağlıklı gruba göre anlamlı yüksekti ($p < 0.05$). Klinik ve subklinik hipotiroidili grubun tedavi sonrası TSH değerleri tedavi öncesinden anlamlı düşüktü ($p < 0.001$).

Hasta grubu ve klinik hipotiroidili grubun hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası Anti T ve Anti M değerleri sağlıklı gruba göre anlamlı yüksekti. Klinik hipotiroidili grubun hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası Anti M değerleri subklinik hipotiroidili gruba göre anlamlı yüksekti ($p < 0.05$). Hasta, subklinik hipotiroidili, klinik hipotiroidili grupların tedavi sonrası Anti T ve Anti M değerlerinde tedavi öncesine göre bir anlamlılık yoktu.

Tedavi öncesi ve sonrası hasta ve kontrol grubunun serum MDA, NO, GSH, ABTS, TAR ortalamaları ve standart deviasyonları Tablo 4.3 de gösterildi.

Tedavi öncesi MDA düzeyleri hastalarda (klinik ve subklinik grubun her ikisinde) sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$). Tedavi sonrası MDA düzeyleri hastalarda (klinik ve subklinik grubun her ikisinde) sağlıklı grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.01$).

Hastalarda tedavi öncesi GSH düzeyleri sağlıklı grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düşük bulundu ($p < 0.001$). Klinik hipotiroidili ve subklinik hipotiroidili hastaların tedavi öncesi GSH düzeyleri sağlıklı gruba göre anlamlı olarak düştü ($p < 0.001$).

Tedavi sonrası GSH düzeyleri de hastalarda sağlıklı gruba göre anlamlı düşük bulundu ($p < 0.001$). Klinik ve subklinik hastaların tedavi sonrası GSH düzeyleri de sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında anlamlı düşük saptandı ($p < 0.001$).

Hasta grubu sağlıklı grupla karşılaştırıldığında tedavi sonrası MDA tedavi öncesine göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,05$). Klinik hasta grubunda ve subklinik hasta grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası MDA düzeyleri yüksekti ancak anlamlı değildi. Hastaların tedavi sonrası GSH düzeyleri tedavi öncesine kıyasla anlamlı yüksekti ($p < 0.001$). Klinik ve subklinik grubun her ikisinde de tedavi sonrası GSH düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında NO, ABTS, TAR düzeyleri açısından hastalarda kontrol grubuna göre bir anlamlılık bulunamadı. Ancak hasta grubunda tedavi sonrası NO düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$). Tedavi sonrası NO klinik grupta tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). Ancak subklinik grupta tedavi öncesi

ve tedavi sonrası NO düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bulunamadı (Tablo 4.3.).

Tedavi öncesi, sonrası hastalarda ve sağlıklılarda AKŞ, T.Kol., Lp(a) düzeyleri Tablo 4.4'de gösterildi. Üç grubun tedavi öncesi AKŞ değerleri karşılaştırıldı ve anlamlı bulundu ($p<0,01$). Klinik hasta grubunda tedavi öncesi AKŞ değerleri subklinik ($p<0.01$) ve sağlıklı gruba ($p<0.01$) göre anlamlı düşük saptandı. Klinik hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası AKŞ değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bulundu ($p<0,05$). Gerek tedavi öncesi gerekse tedavi sonrası subklinik grup AKŞ ortalamaları ile sağlıklı grubunun AKŞ ortalamaları arasında fark yoktu. Klinik grubun tedavi sonrası AKŞ değerlerinin, sağlıklı grup ve subklinik grubun değerlerine yaklaştığı görüldü (Tablo 4.4.).

Hastalarda tedavi öncesi total kolesterol değerleri sağlıklı gruba göre anlamlı yüksekti ($p<0.05$ -Tablo 4.5). Yine tedavi öncesi klinik grubun total kolesterol değerleri sağlıklı gruba göre anlamlı yüksekti ($p<0.05$ -Tablo 4.4.). Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası total kolesterol değerleri karşılaştırıldığında tedavi öncesi total kolesterol anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Lp(a) düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası hastaların sağlıklı grupla aralarında anlamlı bir fark yoktu. Ancak hastaların tedavi sonrası Lp(a) düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı düşüktü ($p< 0.05$). Yine klinik hipotroidili hastalarda Lp(a) düzeyleri tedavi sonrası tedavi öncesine göre anlamlı düşük bulundu ($p<0,05$).

Tablo 4.2. Tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) hasta-sağlıklı grupların serum sT3, sT4, TSH, Anti T, Anti M ortalama değerleri

		sT3 (pg/mL)		sT4 (ng/dL)		TSH (μ IU/mL)		Anti T (IU/mL)		Anti M (IU/mL)	
		TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS
HASTA	Hasta toplam n=52	2,60 $\pm$ 0,71 (b)	3,30 $\pm$ 0,50 (a)	0,96 $\pm$ 0,30 (b)	1,32 $\pm$ 0,13 (a)	24,01 $\pm$ 32,32 (b)	1,97 $\pm$ 0,84 (a,b)	978 $\pm$ 2855 (b)	1306 $\pm$ 4504 (b)	942 $\pm$ 2795 (b)	790 $\pm$ 1513 (b)
	Klinik hipotiroidi n=17	1,94 $\pm$ 0,73 (c,b)	3,23 $\pm$ 0,50 (a)	0,62 $\pm$ 0,15 (c,b)	1,30 $\pm$ 0,12 (a)	54,46 $\pm$ 42,80 (c,b)	2,02 $\pm$ 0,88 (a)	1759 $\pm$ 4772 (b)	2847 $\pm$ 7650 (b)	2155 $\pm$ 4710 (c,b)	1449 $\pm$ 2409 (c,b)
	Subklinik hipotiroidi n=35	2,96 $\pm$ 0,38 (b)	3,33 $\pm$ 0,50 (a)	1,13 $\pm$ 0,20 (b)	1,33 $\pm$ 0,13 (a)	9,22 $\pm$ 4,03 (b)	1,94 $\pm$ 0,83 (a)	599 $\pm$ 1026 (b)	557 $\pm$ 1062 (b)	353 $\pm$ 429 (b)	470 $\pm$ 617 (b)
SAĞLIKLI	Sağlıklı n=30	3,43 $\pm$ 0,37		1,30 $\pm$ 0,15		1,60 $\pm$ 0,60		<10		<5	

- a. Tedavi öncesi değerinden anlamlı farklı ($p < 0,05$)
b. Sağlıklı grup değerinden anlamlı farklı ($p < 0,05$)
c. Subklinik grup değerinden anlamlı farklı ($p < 0,05$)

Tablo 4.3. Tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) hasta ve sağlıklı grupların serum MDA, NO, GSH, ABTS, TAR ortalamaları ve standart deviasyonları

		MDA (nmol/mL)		NO (μ mol/L)		GSH (mMol/L)		ABTS (mmol Trolox equivalent/L)		TAR (mmol Trolox equivalent/L)	
		TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS
HASTA	Hasta toplam n:52	7.7 $\pm$ 2.3 (b)	8.8 $\pm$ 3.1 (a,b)	47 $\pm$ 27	56 $\pm$ 26 (a)	0,36 $\pm$ 0,14 (b)	0,52 $\pm$ 0,16 (a,b)	1,66 $\pm$ 0,61	1,72 $\pm$ 0,67	1,48 $\pm$ 0,18	1,51 $\pm$ 0,15
	Klinik hipotiroidi n:17	7.75 $\pm$ 2.25 (b)	9.2 $\pm$ 3.6 (b)	42 $\pm$ 20	58 $\pm$ 27 (a)	0,33 $\pm$ 0,10 (b)	0,51 $\pm$ 0,15 (a,b)	1,77 $\pm$ 0,69	1,72 $\pm$ 0,56	1,51 $\pm$ 0,15	1,54 $\pm$ 0,10
	Subklinik hipotiroidi n:35	7.65 $\pm$ 2.35 (b)	8.6 $\pm$ 2.85 (b)	49 $\pm$ 30	55 $\pm$ 26	0,38 $\pm$ 0,15 (b)	0,53 $\pm$ 0,17 (a,b)	1,61 $\pm$ 0,58	1,73 $\pm$ 0,73	1,46 $\pm$ 0,19	1,49 $\pm$ 0,17
SAĞLIKLI	Sağlıklı	5.75 $\pm$ 4.25		47 $\pm$ 32		0,85 $\pm$ 0,38		1,79 $\pm$ 0,63		1,54 $\pm$ 0,12	

- a. Tedavi öncesi değerinden anlamlı farklı (p< 0,05)
b. Sağlıklı grup değerinden anlamlı farklı (p< 0,05)
c. Subklinik grup değerinden anlamlı farklı (p< 0,05)

Tablo 4.4. Tedavi öncesi (TÖ), tedavi sonrası (TS) hastalarda ve sağlıklılarda AKŞ, T. Kol., Lp(a) düzeyleri

		AKŞ (mg/dl)		T. Kol. (mg/dl)		Lp(a) (mg/dl)	
		TÖ	TS	TÖ	TS	TÖ	TS
HASTA	Hasta toplam n:52	86 ±10	89 ±7	192 ±38 (b)	186±31 (a)	19 ±15	17 ±13 (a)
	Klinik hipotiroidi n:17	81 ±11 (c,b)	89 ±8 (a)	206 ±38 (b)	192±33	21 ±13	19 ±13 (a)
	Subklinik hipotiroidi n:35	89 ±7	89 ±7	186 ±37	183±30	18 ±16	16±13
KONTROL	Sağlıklı n:30	90 ±6		178 ±19		19 ± 28	

- a. Tedavi öncesi değerinden anlamlı farklı ($p < 0,05$)
b. Sağlıklı grup değerinden anlamlı farklı ($p < 0,05$)
c. Subklinik grup değerinden anlamlı farklı ($p < 0,05$)

Hastalarda tedavi öncesi MDA düzeyleri anlamlı yüksekti. Tedavi sonrası bu yükseklik devam ettiği gibi tedavi öncesine göre daha da yükseldi. Hastaların MDA yüksekliği ile uyumlu olarak tedavi öncesi GSH düzeyleri anlamlı düşük bulundu ve hastaların tedavi sonrası GSH düzeyleri yükseldi ancak kontrole göre düşük kaldı. Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası NO, Total antioksidan kapasiteleri açısından bir anlamlılık bulunamadı. Hasta grubunda ve klinik hipotiroidi grubunda tedavi öncesi total kolesterol değerleri anlamlı yüksekti. Hasta grubunda tedavi sonrası total kolesterol düzeyleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak düştü ve subklinik ile kontrol grubun değerlerine yaklaştı. Klinik grubun tedavi sonrası değerleri de anlamlı olmamakla beraber düştü. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Lp(a) düzeylerinde bir anlamlılık bulunamadı ancak tedavi öncesine göre hasta grubunda ve klinik grupta tedavi sonrası düzeyleri anlamlı olarak düştü, subklinik ile kontrol grubun değerlerine indi.

TARTIŞMA

Hipotiroidizmde oksidan stres ve buna organizmanın verdiği cevap ile ilgili çeşitli araştırmacılar tarafından birbirinden farklı ve hatta taban tabana zıt sonuçlar elde edilmiştir. Hipotiroidizmde lipit peroksidasyonun azaldığını belirten (7,95) yayınların aksine hipotiroidizmde oksidatif stresin arttığına dair sonuçlara ulaşan (23,96) ve değişmediğini söyleyen (97,98) çalışmalar da mevcuttur.

Hipotiroidizmde oksidatif harabiyetin az olmasına sebep olarak hipometabolik durumu gösteren çalışmalara (5,7,8) karşılık olarak hipotiroidili hastalarda lipit peroksidasyonunun daha fazla olduğunu iddia eden çalışmalar bunun sebebini hipotiroidili hastaların LDL'lerinin ötiroidili hastalara kıyasla oksidasyona daha duyarlı olmalarına bağlamaktadırlar (16,17,99).

Tiroid hormonları ve analoglarının fizyolojik sınırlarda olmak kaydıyla Cu^{+2} 'nin indüklediği LDL oksidasyonu üzerine koruyucu etki göstermesi gibi birkaç değişik mekanizmayla serbest radikalleri ortadan kaldırma kapasitesine sahip oldukları belirtilmektedir (100). Bizim çalışmamızda klinik ve subklinik hipotiroidili hasta grubunun sağlıklı gönüllü deneklere ve tedavi sonrası hasta grubuna göre tiroid hormonlarının düzeylerinin düşük olması, tiroid hormonlarının serbest radikal süpürücü (scavenging) aktivitelerini gösterememelerinden dolayı MDA düzeylerinin yüksek olmasıyla sonuçlanmıştır. Hidroperoksitlerin eliminasyonu ve ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu gibi birçok biyolojik aktivitede rol alan ve organizmada yaygın bulunan bir tripeptid olan GSH'ın da klinik ve subklinik hipotiroidili hasta grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde düşük olması MDA'nın yüksekliği ile uyum göstermektedir. Hipotiroidili ratların karaciğer ve böbrek dokularında GSH düzeyleri açısından herhangi bir değişiklik gözlemlemeyen çalışmalara (101) karşın Das ve Chainy (97) hipotiroidili ratların hepatosit mitokondrilerinde GSH'ı artmış olarak rapor etmişlerdir.

LDL'nin T_4 için apolipoprotein B-100 üzerinde lokalize üç ayrı bağlanma bölgesi vardır. T_4 'ün normal düzeyleri antioksidan etkilerinden dolayı LDL'yi oksidasyona karşı koruyucu etki gösterebilmektedir.

Hipotiroidizm LDL reseptörünün aktivitesinin azalmasına ve dolayısıyla hiperkolesteroleminin oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Böylece hipotiroidizmde görülen yüksek kolesterol/protein oranları LDL partiküllerinin artmış oksidasyonuna katkıda bulunmaktadır.

Total kolesterol ve lipoprotein (a) gibi bir kısım parametrelerini bizim çalışmamızda da doğruladığımız gibi hipotiroidili hastalarda ötiroidililere nispetle, LDL-K, VLDL-K ve apolipoprotein B değerleri yüksek bulunmakta, hipotiroidili hastalar ötiroid duruma getirildiklerinde ise tüm bu değerler normal sınırlar içine geri dönmektedirler (102,103).

Tiroid hücrelerinin kullandığı enerjinin ana kaynağı muhtemelen serbest yağ asitleridir ve tiroid hücrelerinden sızan serbest radikaller serbest yağ asitleri ile reaksiyona girdiğinde lipit peroksidasyonu başlar.

T₄ ve T₃'ün in vitro olarak LDL oksidasyonunun "lag periyodu"nu artırarak lipit peroksidasyonunda zincir kırma tarzında antioksidan aktivite gösterdikleri ancak özellikle her iki bileşiğin proteinlere bağlandıklarında bu antioksidan aktiviteyi göstermede başarısız oldukları belirtilmektedir (3).

Hipotiroidili hastalar artmış lipit peroksidasyonu ve düşük LDL antioksidan konsantrasyonları açısından değerlendirildiğinde hipertiroidili hastalar, tedavi alan hipotiroidili grup ve sağlıklı deneklere göre ara davranış göstermektedirler: hipotiroidililerde lipit peroksidasyonu ve LDL antioksidan konsantrasyonları hipertiroidililere göre daha az iken kontrol grubuna göre daha yüksektir (20).

Tiroid hormonları mitokondrial oksidatif metabolizmanın düzenlenmesinde A vitamini, E vitamini ve β -karoten gibi vitaminler ile proteinlerin sentez ve degradasyonunda, dokuların katekolaminlere duyarlılığında ve antioksidan enzim düzeylerinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar.

Hipertiroidizmle karakterize hipermetabolik durumda mitokondride serbest radikal üretimi hızlanır ve antioksidan defans sistemindeki değişiklikler indüklenirken (6,7), hipotiroidizmde görülen metabolik supresyonda bu durumun tersine serbest radikal üretiminde azalma ve lipit peroksidasyonunun hızlanmasına karşılık dokuların korunduğu gözlenmesine rağmen (6,9) koroner kalp hastalığı ve ateroskleroz için hipotiroidizmin önemli bir risk faktörü olduğu görülmektedir (13).

Hipotiroidili hastalarda LDL'nin E vitamini içeriği kontrol grubuna göre düşük iken LDL'nin β -karoten içeriği yüksektir (20). Bu durumun tiroid hormonlarının eksikliğinde β -karoten'in A vitaminine dönüşümünün blokajından kaynaklandığı sanılmaktadır (104). Bununla birlikte in vivo olarak uzun süreli yüksek doz β -karoten'in alınımı LDL'yi Cu^{+2} 'nin indüklediği oksidasyona karşı korumamaktadır (105,106).

Hiperkolesterolemik hastalar yalnızca daha yüksek LDL konsantrasyonlarına sahip oldukları için değil aynı zamanda azalmış hücrel reseptör sayısına ve plazmadan LDL'nin daha az uzaklaştırılabilmesine bağlı olarak nispeten daha yaşlı LDL'lere sahiptirler (107). Hipotiroidizm LDL reseptörünün aktivitesinde azalmaya, bu yüzden de hiperkolesterolemiye sebep olur (108). Böylece hipotiroidizmdeki yaşlı LDL'ye ilaveten yüksek kolesterol/protein oranı bu partiküllerin kolayca okside edilebilmelerine neden olur (109).

Tiroid hormonlarının dokulardaki lipid peroksidasyonu üzerine etkisini inceleyen araştırmacılar oldukça farklı sonuçlara ulaşmışlardır. Venditti ve ark. ları (98) hipotiroidili ratların kas dokuları, kalp ve karaciğerlerindeki MDA düzeylerini kontrollerden farksız olarak tayin etmişlerdir. Diğer yandan aynı araştırmacılar hipertiroidili ratların karaciğer ve kalplerindeki MDA düzeylerini kontrol grubuna ve hipotiroidili gruba göre anlamlı yüksek bulurlarken, kas dokusunda herhangi bir fark tespit edememişlerdir. Yılmaz ve arkadaşları hipotiroidili ratların böbrek, kas ve tiroiddeki MDA düzeylerini kontrol grubunu oluşturan hayvanlara göre farksız bulmuşlardır. Buna karşılık yaşlı hayvanların beyin ve kalp dokularındaki MDA düzeylerinin genç hayvanlara nispetle oldukça yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (23). MDA düzeylerinin yaşlandıkça kalp (110) ve beyinde (111) arttığı görülmektedir.

Hipotiroidizm organizmayı serbest radikallerin indüklediği harabiyete karşı antioksidan defans sisteminin dışındaki mekanizmalarla da korumaktadır (98). Hipotiroidizmde lipid peroksidasyon ürünü olan lipofuscin granülleri gözlemlenmiş ve lipid peroksidasyonunun kardiak fonksiyonları etkilediği rapor edilmiştir (112). Çalışmamızda subklinik ve klinik hipotiroidili hastaların serumlarında tespit ettiğimiz MDA yükseklikleri Yılmaz (23),

Venditti (98) ve Asayama (7)'nin yapmış oldukları çalışmaların sonuçlarıyla uyum göstermektedir.

Çalışmamızdaki hasta grubunun Hashimoto tiroiditli olması sebebiyle inflamatuvar durumun göz ardı edilmemesi gerekir. İnflamasyonla seyreden hastalıklarda serbest radikal üretiminde ve lipid peroksidasyonunda bir artış olduğunu biliyoruz (113). Hastalardaki tedavi öncesi MDA düzeylerinin yüksekliği ve tedavi sonrası tiroid hormonlarının normalleşmesine rağmen MDA yüksekliğinin sürmesi inflamatuvar sürecin devamıyla ilgili olabilir.

NO düzeylerinin hasta ve kontrol grupları arasında fark göstermemesi, vasküler regülasyon, immünite ve nörotransmisyon gibi önemli fizyolojik ve biyokimyasal olaylarda görev alan bir messenger molekül olan NO'nun karmaşık ve henüz bütünüyle aydınlatılamamış metabolizmasından kaynaklanabilir; yine de NO ile ilgili bulduğumuz sonuçlar izaha muhtaçtır.

Bizim çalışmamızda TAR ve ABTS parametreleri hasta ve kontrol grupları arasında fark göstermezken bu bulguların aksine kontrollerle karşılaştırıldığında hipotiroidili grubun antioksidan kapasitesinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu söyleyen çalışmalar da mevcuttur (114). Bu tezat durum, bahsedilen çalışmada oksidan parametreleriyle tiroit hormonları arasında bulunan zayıf korelasyonla izah edilebilir; zira bizim çalışmamızda subklinik ve klinik hipotiroidili hasta gruplarında tiroit hormonlarının düşüklüğü ile GSH'nın azalması ve MDA'nın artması arasında sıkı bir ilişki vardır. Ayrıca total antioksidan kapasiteyi ölçtüğümüz bizim çalışmamızın Resch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi tek bir spesifik antioksidan maddenin veya enzimin değerlendirildiği çalışmalara üstünlüğü olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

İşbu çalışmada göstermiş olduğumuz gibi subklinik ve klinik hipotiroidili hastaların kontrol grubu ve tedavi sonrası hipotiroidili grup ile karşılaştırıldığında total antioksidan kapasitelerinin değişmemiş olmasına rağmen bir bütün olarak hipotiroidili hasta grubunun MDA değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olması, bizlere hipotiroidizmin hastaların oksidan stresle başa çıkmak için organizmalarının geliştirmiş olduğu savunma sistemini bozmadığını buna karşılık oksidan yükün fazlalığının lipid peroksidasyonuna yol açtığını düşündürmekte ve tedaviye eklenecek antioksidan(lar)ın hastaların tedavi sürecine katkıda bulunacağını düşündürmektedir.

Nitekim son yıllarda E vitamininin yağda çözünen majör antioksidan olması dolayısıyla plazma ve membranlardaki lipidleri peroksidatif harabiyete karşı koruyabilmesinden hareketle E vitamini uygulanan hipotiroidili hastalarda lipid peroksidasyonunun anlamlı düzeylerde düştüğü rapor edilmektedir (22). E vitamininin bunu hem 5'-monodeionidaz'ı serbest radikal atağından koruyarak indirekt olarak T_3 düzeylerini artırmak hem de T_4 ün T_3 'e ekstratiroidal dönüşümünde endojen kofaktör olan GSH düzeylerini artırarak T_3 düzeylerinin artmasına katkıda bulunmak suretiyle sağladıkları belirtilmektedir.

Tüm bu bilgi ve bulgular ışığında denebilir ki: hastaların hipotiroidi tedavisine teşhisten hemen sonra zaman geçirmeksizin başlanmalı ve tiroid disfonksiyonunun geleneksel tedavisine ilaveten bilhassa aterosklerozdan ve kalbin antioksidanlar açısından zayıf olması, ayrıca postmitotik karakterinden dolayı doku harabiyetini tamirde zayıf olması bakımından kalp hastalıklarından koruyucu etkileri düşünülerek antioksidanlar mutlaka değerlendirmeye alınmalıdır.

Yapılması gereken bu tip çalışmaların sayısının artırılarak hipotiroidideki tedavi şemasının daha bilimsel ve sağlıklı zeminlere oturtulmasını sağlamaktır.

KAYNAKLAR

1. Toran-Allerand CD. Normal development of hypothalamic- pituitary- thyroid axis. Werner's the thyroid. Philadelphia- Lippincott, 1986; 7-23.
2. Halliwell B, Gutteridge JM. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. Lancet 1984; 231 (8391): 1396-1397.
3. Halliwell B, Gutteridge JMC, editors. Free radicals in biology and medicine. Third ed. Oxford : Oxford Science Publications; 2000; 617-624.
4. Brody EJ. The destructive potential of free oxygen radicals. International herald tribune. 1988; 2: 2-4.
5. Asayama K, Kato K. Oxidative muscular injury and its relevance to hyperthyroidism. Free Radic Biol Med. 1990; 8: 293-303.
6. Pereira B, Rosa LF, Safi DA, Bechara EJ, Curi R. Control of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in rat lymphoid organs by thyroid hormones. J Endocrinol 1994; 140: 73-77.
7. Asayama K, Dobashi K, Hayashibe H, Megata Y, Kato K. Lipid peroxidation and free radical scavengers in thyroid dysfunction in the rat: a possible mechanism of injury to heart and skeletal muscle in hyperthyroidism. Endocrinology. 1987; 121: 2112-2118.
8. Swaroop A, Ramasarma T. Heat exposure and hypothyroid conditions decrease hydrogenperoxide generation in liver mitochondria. Biochem J. 1985; 226: 403-408.
9. Paller MS. Hypothyroidism protects againts free radical damage in ischemic acute renal failure. Kidney Int. 1986; 29: 1162-1166.
10. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med. 1989; 320: 915-924.
11. Steinbrecher UP, Zhang H, Loughheed M. Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis. Free Radic Biol Med. 1990; 9: 155-168.
12. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. J Clin Invest. 1991; 88: 1785-1792.
13. Staubb JJ Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marguardt K, Burckhardt D, Girard J, Weintraub BD. Spectrum of subclinical and overt

hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin and thyroid reserve and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med*. 1992; 92: 631-642.

14. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990; 88: 631-637.

15. Althaus B, Staub J, Leche A, Oberhansli A, Stahelin H. LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 28: 157-163.

16. Hanna AN, Titterington LC, Lantry LE, Stephens RE, Newman HA. Thyronines and probucol inhibition of human capillary endothelial cell-induced low-density lipoprotein oxidation. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 1627-1633.

17. Hanna AN, Feller DR, Witiak DT, Newman HAI. Inhibition of low density lipoprotein oxidation by thyronines and probucol. *Biochem Pharmacol* 1993; 45: 753-762.

18. Benvenga S, Chanmann HJ, Robbins J. Localization of the thyroxine binding sites in apolipoprotein B-100 of human low-density lipoproteins. *Endocrinology* 1990; 127: 2241-2246.

19. Gredilla R, Lopez Torres M, Portero-Otin M, Pamplona R, Barja G. Influence of hyper- and hypothyroidism on lipid peroxidation, unsaturation of phospholipids, glutathione system and oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mice skeletal muscle. *Mol Cell Biochem* 2001; 221: 41-48.

20. Costantini F, Pierdomanico SD, De Cesare D. et al. Effect of thyroid function on LDL oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 732-737.

21. Guerrero A, Pamplona R, Portero-Otin M, Barja G, Lopez Torres M. Effect of thyroid status on lipid composition and peroxidation in the mouse liver. *Free Radic Biol Med* 1999; 26: 73-80.

22. Sarandöl E, Taş S, Dirican M, Serdar Z. Oxidative stres and serum paraoxonase activity in experimental hypothyroidism: effect of vitamine E supplementation. *Cell Biochem Funct* 2005; 23: 1-8.

23. Yılmaz S, Ozan S, Benzer F, Canatan H. Oxidative damage and antioxidant enzyme activities in experimental hypothyroidism. *Cell Biochem Funct* 2003; 21: 325-330.

24. Larsen Pr, Davies TF, Hypothyroidism and Thyroiditis William's Textbook of Endocrinology, 10 th Edition, Saunders, 2002; 423.
25. Ross SD, 2003, upto Date, endocrinology, www.updte.com. Subclinical hypothyroidism.
26. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 1996; 335: 99-107,
27. Costa A, Torchio B, Zoppetti G, Feyless E. What is meant today by Hashimoto's Thyroiditis? J Endocrinol Invest 1989; 12: 355-356,
28. Davies TF, Amino N. A new classification for human autoimmune thyroid disease. Thyroid 1993; 3: 331-333,
29. Singer PA. Thyroiditis. In: Manuel of Endocrinology and Metabolism. Edited by Lavin N.2nd . A little Brown Co, Boston, 1994; 357-366.
30. Singer PA. Thyroiditis Med Clin North Am 1991; 75: 61-77.
31. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM. The incidence of thyroid disorders in community: a twenty year follow up of the Whickham Survery. Clin Endocrinol 1995 ; 43: 55-68.
32. Katz SM, Vickery AL Jr. The fibrous variant of Hashimoto's thyroiditis. Hum Pathol 1974; 5: 161-170.
33. Endo T, Kaneshige M, Nakazato M, Kogai T, Saito T, Onaya T. Autoantibody against thyroid iodide transporter in the sera from patients with Hashimoto's thyroiditis possesses iodide transport inhibitory activity. Biochem Biophys Res Commun 1996; 228: 199-202.
34. Tunbridge WMG, Brewis M, French JM. Natural history of autoimmune thyroiditis. BMJ 1981; 282: 258-262.
35. Geul KW, Van Sluisveld ILL, Grobde DE. The importance of thyroid microsomal antibodies in the development of elevated serum TSH in middle-aged women: association with serum lipits. Clin Endocrinol 1993; 39: 275-280.
36. Fukata S, Kuma K, Sugawara M. Relationship between cigarette smoking and hypothyroidism in patients with Hashimoto's thyroiditis. J Endocrinol Invest 1996.; 19: 607-612.
37. Southorn PA, Powis O:Free radical in medicine. I.Chemical nature and biological reaction. Mayo Clin Proc 1993; 63: 381-389

38. Fessendes RJ, Fessendes JS, Logue MW (Çeviri:T.UYAR) Organik kimya Ankara: Güneş kitabevi, 2001; 241-274.
39. Cheeseman KH, Slater TF: An introduction to free radical biochemistry. Brit Med Bull 1993; 49(3): 481-493
40. Niwa Y, Ishimoto K, Kanoh T. Induction of superoxide dismutase in leucocytes by paraguat:Correlation with age and possible predictor of longevity. Blood 1990; 76: 835-841.
41. Curello S, Ceconi C, Curgnomi A. Improved Proadereufor determining glutathionic in plazma as an index of myocardial oxidative stres. Clin chem 1987; 33:1448-50
42. Slater.T.F. Free radical mechanism in tissue injury. Biochem J. 1984; 222: 115.
43. Gutteridge JM: Lipit peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clinical Chemistry 1995; 41(12 Pt 2): 1819-1828.
44. Stahl W..Sies H: Reactive Oxygen Spesies.Biochemistry of Oxidative Stres.2002 <http://www.uniduesseldorf.de/~www./Medfak/PhysiolCHEM/fialds/oxygen.html>
45. Uysal M:Serbest radikaller,lipit peroksitleri ve organizmada prooksidan dengeyi etkileyen koşullar. Klinik Gelişim 1998; 11:336-341
46. Halliwell B:Reactive oxygen species in living sistems. Source, biochemistry and role in human disease. Am J Med 1991; 91(Supple 3C): 14-22
47. Akkuş İ.:Serbest Radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya:Mimoza yayınları,1995; 5-10
48. Epstein H.F. Oxygen derived free readicals in postischemic tissue injury. The New England Journal of Medicinei, 1985; 312(3):159-163.
49. Sles H. Oxidative stress: From basic resarch to clinical applicaton. Am J med 1991; 91: 3C31-3C385.
50. Lance J, Blake D. Oxygen free radicals: Their relevance to disease processes In:Cohen RD,Lewis B,Alberti KGMM. The metabolic and molecular basis of acquired disease.Balliere yindall, London 1990; 189-212.
51. Bayındır O:Nitrik Oksit İzmir:Ege Üniversitesi Yayınları. 1996; 1-15
52. Davies MG, Fulton GJ, Hagen PO:Clinical biology of nitric oxide. Br J Surg 1996; 83(7): 1010-1011

53. Stuehr DJ: Mammalian nitric oxide synthases. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1411: 217-230
54. Clancy R, Abramson SB: Nitric oxide: a novel mediator of inflammation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995; 210: 93-101
55. Lloyd-Jones DM, Bloch KD: The vascular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis. *Ann Rev Med* 1996; 47: 365-375
56. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL et al: Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986 Oct 23; 315(17): 1046-1051.
57. Freeman BA, Crapo JD: Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47(5): 412-426
58. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL et al: Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107(4): 526-545
59. Özdemir G: Reaktif oksijen partikülleri (ROP): Oksidan moleküller, serbest radikaller. *Roche Bilimsel Eserler Serisi*, 1993: 1-15
60. Cheesman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull* 1993; 49(3): 479-480.
61. Deby C, Pincemail J. Oxygen toxicity, free radicals, and defense mechanism. In Fünfgeld EW. *Rökan (Ginkgo Biloba)*. Recent results in pharmacology and clinic 1988; 56-70
62. Erdem M: Serbest radikaller. *T. Klin. Tıp Bilimleri Dergisi* 1992; 12: 201-207
63. Valenzuela BA, Crapo JD. Free radicals and tissue injury. *Lab. Invest* 1990; 48: 301-309
64. Freeman BA, Crapo JD. Free radicals and tissue injury. *Lab. Invest* 1982; 47: 412-426
65. Klebanoff ST. Oxygen metabolism and toxic properties of phagocytes. *Ann Int Med* 1980; 93: 480-489
66. Yalçın AS: Antioksidanlar. *Klinik gelişim II* 1998; 342-346
67. Winrow VR, Winyard PG, Morris CJ, Blake DR: Free radicals in inflammation: second messengers and mediators of tissue destruction. *Br Med Bull* 1993; 49(3): 506-522

68. Rangan U, Bulkley GB: Prospects for treatment of free radical-mediated tissue injury. *Br Med Bull* 1993; 49(3): 700-718
69. Bolann BJ, Ulvik RJ: Improvement of a direct spectrophotometric assay for routine determination of superoxide dismutase activity. *Clin Chem* 1991; 37(11): 1993-1999
70. Barber DA, Horris SR: Oxygen free radicals and antioxidants: a review. *Am Pharm* 1987; 174: 1103-1108
71. Marklund SL, Holm E, Hellner L: Superoxide dismutase in extracellular fluids. *Clin Chim Acta* 1982; 126(1)2: 41-51
72. Bannister JV, Bannister WH, Rotillio G: Aspects of the structure, function and applications of superoxide dismutase. *CRC Crit Rev Biochem* 1987; 22(2)2: 111-180
73. Sun Y: Free radicals, antioxidant enzymes and carcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 1990; 8(6)2: 583-589
74. Yuan YV, Kitts DD, Godin DV: Variations in dietary fat and cholesterol intakes modify antioxidant status of SHR and WKY rats. *J Nutr* 1998; 128(10): 1620-1630
75. Fridovich I: Super oxide dismutases. *Adv Enzymol* 1986; 58: 61-64
76. Greenwald RA: Superoxide dismutase and catalase as therapeutic agents for human diseases A. Critical Review. *Free Radic Biol Med* 1990; 8(2): 201-209
77. Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel J, Juny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in blood. *Clin Chem* 1995; 37(11)2: 1932-1937
78. ExPASy Molecular Biology Server: Enzyme nomenclature database. 2002 <http://www.expasy.ch/enzyme/>
79. Young SG, Parthasarathy S: Why are low-density lipoproteins atherogenic? *West J Med* 1994; 160(2): 153-164
80. Markey BA, Phan SH, Varani J, Ryan US, Ward PA: Inhibition of cytotoxicity by intracellular superoxide dismutase supplementation. *Free Radic Biol Med* 1990; 9(4): 307-314
81. Pleban PA, Munyani A, Beachum J: Determination of selenium concentration and glutathione peroxidase activity in plasma and erythrocytes. *Clin Chem* 1982; 28(2): 153-158

82. Dormandy TL: An approach to free radicals. *Lancet* 1983; 2(8357): 1010-1014
83. McElroy MC, Postle AD, Kelly FJ: Catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities of lung and liver during human development. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1117(2): 153-158
84. Obelenskaya MYu, Tschaikovskaya TL, Lebedava LM, Macewicz LL, Didenko LV, Decker K: Glutathione status of placentae from differently polluted regions of Ukraine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 71(1): 23-30
85. Meista A: Glutathione, ascorbate and cellular protection. *Cancer Res* 1994; 54(7 suppl): 1969-1975
86. Meista A: On the antioxidant effects of ascorbic acid and glutathione. *Biochem Pharmacol* 1992; 44(10): 1905-1915
87. Frei B, Stocker R, Ames BN: Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Nat Acad Sci* 1988; 85(24): 9748-9752
88. Esterbauer H, Jurgens G, Quehenberger O, Koller E: Autoxidation of human low density lipoprotein: loss of polyunsaturated fatty acids and vitamin E and generation of aldehydes. *J Lipid Res* 1987; 28(5): 495-509
89. Tanokol R: Antioksidan vitaminler: Hastalıkta ve sağlıkta önemleri. *Klinik gelişim* 1998; 1
90. Yagi K. Lipid peroxides in hepatic, gastrointestinal, and pancreatic diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1994; 366: 165-169.
91. Miranda KM, Espey MG, Wink DA: A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*. 2001 Feb; 5(1): 62-71
92. Sedlak J, Lindsay RH: Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem.* 1968 Oct 24; 25(1): 192-205.
93. Erel O, A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry* 2004; 37: 112-119.
94. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry* 2004; 37: 277-285.

95. Brzezinska-Sieboldzinska E. Influence of hypothyroidism on lipid peroxidation, erythrocyte resistance and antioxidant plasma properties in rabbits. *Acta Vet Hung* 2003; 51: 343-351.
96. Konukoglu D, Ercan M, Hatemi H. Plasma viscosity in female patients with hypothyroidism: effects of oxidative stress and cholesterol. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2002; 27(2): 107-113.
97. Das K, Chainy G. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defence system by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta*. 2001 Jul 27; 1537(1): 1-13.
98. Venditti P, Balestrieri M, Di Meo S, De Leo T. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *J Endocrinol*. 1997 Oct; 155(1): 151-157.
99. Faure M, Lissi EA, Videla A. Evaluation of the antioxidant properties of thyroid hormones and propylthiouracil in the brain-homogenate autoxidation system and in the free radical-mediated oxidation of erythrocyte membranes. *Chem Biol Interact*. 1991; 77(2): 173-185.
100. Oge A, Sozmen E, Karaoglu A.O. Effect of thyroid function on LDL oxidation in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Endocr Res*. 2004 Aug; 30(3): 481-489.
101. Tas S, Dirican M, Sarandol E, Serdar Z. The effect of taurine supplementation on oxidative stress in experimental hypothyroidism. *Cell Biochem Funct*. 2006 Mar-Apr; 24(2): 153-158.
102. Diekman T, Demacker PNM, Kastelein JJP, Stalenhoef, Wiersinga WM. Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 May; 83(5): 1752-1755.
103. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid*. 2002 Apr; 12(4): 287-293. Review.
104. Aktuna D, Buchinger W, Langsteger W, Meister E, Sternad H, Lorenz O, Eber O. [Beta-carotene, vitamin A and carrier proteins in thyroid diseases. *Acta Med Austriaca*. 1993; 20(1-2): 17-20. German.
105. Princen HM, van Poppel G, Vogelesang C, Buytenhek R, Kok FJ. Supplementation with vitamin E but not beta-carotene in vivo protects low density lipoprotein from lipid peroxidation in vitro. Effect of cigarette smoking. *Arterioscler Thromb*. 1992 May; 12(5): 554-562.

106. Gaziano JM, Hatta A, Flynn M, Johnson EJ, Krinsky NI, Ridker PM, Hennekens CH, Frei B. Supplementation with beta-carotene in vivo and in vitro does not inhibit low density lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis*. 1995 Jan 20; 112(2): 187-195.
107. Walzem RL, Watkins S, Frankel EN, Hansen RJ, German JB. Older plasma lipoproteins are more susceptible to oxidation: a linking mechanism for the lipid and oxidation theories of atherosclerotic cardiovascular disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995 Aug 1; 92(16): 7460-7464.
108. Hoogerbrugge N, Jansen H, Staels B, Kloet LT, Birkenhager JC. Growth hormone normalizes low-density lipoprotein receptor gene expression in hypothyroid rats. *Metabolism*. 1996 Jun; 45(6): 680-685.
109. Kleinvelde HA, Naber AH, Stalenhoef AF, Demacker PN. Oxidation resistance, oxidation rate, and extent of oxidation of human low-density lipoprotein depend on the ratio of oleic acid content to linoleic acid content: studies in vitamin E deficient subjects. *Free Radic Biol Med*. 1993 Sep; 15(3): 273-280.
110. Mooradian AD, Lung CC, Shah G, Mahmoud S, Pinnas JL. Age-related changes in tissue content of malondialdehyde-modified proteins. *Life Sci*. 1994; 55(20): 1561-1566.
111. Geremia E, Baratta D, Zafarana S, Giordano R, Pinizzotto MR, La Rosa MG, Garozzo A. Antioxidant enzymatic systems in neuronal and glial cell-enriched fractions of rat brain during aging. *Neurochem Res*. 1990 Jul; 15(7): 719-723.
112. Nakano M, Gotoh S. Accumulation of cardiac lipofuscin depends on metabolic rate of mammals. *J Gerontol*. 1992 Jul; 47(4): B126-129.
113. Winrow V R, Winyard P G, Morris C J, Blake D R. Free radicals in inflammation: second messengers and mediators of tissue destruction. *British Medical Bulletin* 1993; 9/3: 506-522.
114. Resch U, Helsel G, Tatzber F, Sinzinger H. Antioxidant status in thyroid dysfunction. *Clin Chem Lab Med*. 2002 Nov; 40(11): 1132-1134.