

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA ESER ELEMENT
DÜZEYLERİNİN VE MALAT DEHİDROJENAZ, İZOSİTRAT DEHİDROJENAZ,
GLUTAMAT DEHİDROJENAZ ENZİM AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Pınar BURAK

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Biyoteknoloji Tezli Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ömer Faruk ÖZER

TEMMUZ 2021

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA ESER ELEMENT
DÜZEYLERİNİN VE MALAT DEHİDROJENAZ, İZOSİTRAT DEHİDROJENAZ,
GLUTAMAT DEHİDROJENAZ ENZİM AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Pınar BURAK
(185309001)**

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Biyoteknoloji Tezli Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ömer Faruk ÖZER

TEMMUZ 2021

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 185309001 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi, "Pınar BURAK", ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN VE MALAT DEHİDROJENAZ, İZOSİTRAT DEHİDROJENAZ, GLUTAMAT DEHİDROJENAZ ENZİM AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI" başlıklı tezini, aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Ömer Faruk ÖZER**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Şahbettin SELEK**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Hifa Gülru ÇAĞLAR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Teslim Tarihi : 24 Eylül 2021
Savunma Tarihi : 26 Temmuz 2021



Bismillahirrahmanirrahim
Yaratan Rabbinin adıyla oku. O, insanı ‘alak ‘dan yarattı. 96-ALAK Suresi 1,2.

Nizam Abim ve Sevgili Anneme,

ÖNSÖZ

Öncelikle insanlığa faydalı olacak bilgilerle sonuçlanan bu projeyi tamamlamayıp bize nasip eden Allah'a şükürler olsun.

Bugünlere gelmemi sağlayan, yoğun öğrencilik ve çalışma hayatım sırasında maddi-manevi hiçbir desteğini ve sevgisini esirgemeyen annem Gülistan BURAK; ilmin bilhassa tıbbın, biyolojinin ve kimyanın en hayırlı tefekkür, insanlığa hizmet vesilesi olduğunu, hayatımı dosdoğru bir yol üzerinde, "İnsana hizmet Allah'a ve İslam Ümmetine hizmettir." düsturunu inşa etmeme vesile olarak vazgeçmeksizin muhabetle yolumu aydınlatan rahmetli abim Nizam BURAK', ilim yolunda attığım her adımda bana destek olan kardeşlerime (11 tanesi de dahil), moral ve motivasyon kazanmamı sağlayarak içimi huzurla dolduran ve ferahlatan Dr. Hifa Gülru ÇAĞLAR ve elini omzundan hiç eksik etmeyen dostum kardeşim Rukiye Sündüz GANİ'ye gönülden teşekkür ederim.

Tez çalışmamın tüm aşamalarında fikir ve emekleriyle yardımlarını esirgemeyen, çalışkanlığı, bilime yaptığı hizmetler ve topluma sağladığı katkılarıyla her zaman örnek kabul ettiğim danışmanım Doç. Dr. Ömer Faruk ÖZER'e; çalışmamın her aşamasında danışabildiğim, bilgisi ve tevazusuyla örnek aldığım Hocam Prof. Dr. Şahbette SELEK maddi manevi fikirlerinden istifade ettiğim, gayreti ve bilimsel cesareti ve çalışmalarıyla örnek aldığım anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın en yorucu kısımlarını yardımları ve destekleriyle neşe ve huzurla geçirmemi sağlayan çalışma arkadaşlarım, Dr. Tuğçe YILDIZ'a, Dr. Vildan Betül YENİGÜN'e; hem hocam hem arkadaşım komşum yol arkadaşım olan Dr.Fatmanur KÖKTAŞOĞLU'na, araştırma laboratuvarımızın babacan çalışanı abimiz Mustafa KARABONCUK, rutin biyokimya laboratuvarımızın değerli çalışanı Tağı POLAT teşekkür ederim.

09.2019/19 no'lu proje ile çalışmaya verdiği destek için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine ve yardım ve destekleri için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsüne teşekkür ederim

Temmuz 2021

Pınar BURAK
(Genetik Mühendisi)

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Pınar Burak

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	iv
BEYAN	vv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
SEMBOLLER	ix
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xii
ÖZET	xiii
SUMMARY	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tiroid Bezi Anatomisi, Fizyolojisi ve Hücresel İşlevi	3
2.1.1 Tiroid hormonlarının etki mekanizması	3
2.1.2 Tiroit bezi anatomisi ve hücresel işlevi	4
2.1.3 Tiroit hormonlarının fizyolojisi ve iyot mekanizması	6
2.2 Tiroit Fonksiyon Bozuklukları	7
2.2.1 Hipotiroidi, hastalık mekanizması, semptomları ve tedavi yöntemleri	7
2.2.2 Hipertiroidi, hastalık mekanizması, semptomları ve tedavi yöntemleri	9
2.2.3 Tiroit otoimmünitesi	10
2.2.4 Tiroit otoimmünitesinde genetik faktörler	11
2.2.5 Tiroit otoimmünitesinde çevresel faktörler	12
2.2.6 Tiroit fonksiyon bozuklukları kontrolü	12
2.3 Tiroidin Otoimmün Hastalıkları	13
2.3.1 Hashimoto tiroiditi otoimmün hastalık mekanizması	13
2.3.2 Graves hastalığı otoimmün hastalık mekanizması	14
2.3.3 Tiroit otoantikorları	14
2.3.4 Malat dehidrojenaz	15
2.3.5 İzositrat dehidrojenaz	16
2.3.6 Glutamat dehidrojenaz	16
2.4 Tiroit Hastalıkları ile Eser Element İlişkisi	18
2.4.1 Tiroid fonksiyon bozuklukları ve çinko eser element ilişkisi	19
2.4.2 Tiroid fonksiyon bozuklukları ve bakır eser element ilişkisi	21
2.4.3 Enzim Aktivitesi Ölçümü	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1 Yöntem	23
3.1.1 Çalışma yeri ve zamanı	23
3.1.2 Araştırma evreleri ve hasta popülasyonu seçimi	24
3.1.2.1 Numune dahil edilme kriterleri	24
3.1.2.2 Numune dışlama kriterleri	25

3.1.3 Çalışmada numunenin toplanma aşamaları.....	25
3.2 Gereç	27
3.2.1 Araştırmada kullanılan cihazlar, kimyasallar ve sarf malzemeleri	27
3.3 Araştırmada Kullanılan Kitler ve Çalışma Prensipleri	29
3.4 Araştırmanın İstatiksel Analizi	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	38
KAYNAKLAR	40
EKLER	48
ÖZGEÇMİŞ.....	52



KISALTMALAR

α-KG	: α -ketoglutarat
AST	: Aspartat aminotransferaz
AST	: Aspartat amino transferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
$C_2H_3NaO_2$: Sodyum asetat
$CaCl_2$: Kalsiyum klorür
CK	: Kreatinin kinaz
CO_2	: Karbondioksit
CRP	: C-reaktif protein
(D)-2HG	: (D)-2-hidroksiglutarat
DNA	: Deoksiribonükleik asit
GGT	: γ -glutamil transferaz
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol
IDH	: İzositrat dehidrogenaz
K_2HPO_4	: Potasyum fosfat
KCl	: Potasyum klorür
L	: Litre
LDH	: Laktik dehidrogenaz
L2HGD	: (L)-2-hidroksiglutarat dehidrogenaz enzimi
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol
M	: Molar
$MgCl_2$: Magnezyum Klorür
$MgSO_4$: Magnezyum Sülfat
μg	: Mikrogram
μl	: Mikrolitre
ml	: Mililitre
μM	: Mikromolar
mM	: Milimolar
$MnCl_2$: Mangan klorür
$MnSO_4$: Mangan sülfat
NADH+H	: Nikotinamid adenin dinükleotit
NADPH+H	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
$NaSO_4$: Sodyum sülfat
Nm	: Nanometre
NMDA	: N-Metil-D-aspartik asit
RNA	: Ribonükleik asit
RPM	: Revolutions per minute
Tkol	: Total kolesterol
TSH	: Tiroid uyarıcı hormon
TRH	: Tiroptropin salgılatıcı hormon
TRE	: Thyroid response element
U	: Enzim ünitesi

SEMBOLLER

°C : Derece santigrat



TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1 : Hipotiroidi sınıflandırması.....	8
Tablo 2.2 : Tirotoksikozun klinik belirti ve bulguları.....	10
Tablo 3.1 : Araştırmada kullanılan cihazlar, kimyasallar, sarf malzemeleri ve markaları.	27
Tablo 4.1 : Hashimoto hasta grubu korelasyon değerlendirmesi.....	34



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1.	: Tiroid bezinin yapısı ve işlevi	4
Şekil 2.2	: Tiroid hormonu mekanizması	5
Şekil 2.3	: Tiroid hormonu fizyolojisi ve iyot mekanizması.....	6
Şekil 2.4	: Tiroid uyarıcı hormon (TSH), T3 ve T4 mekanizması.....	8
Şekil 2.5	: Hipotiroidi hücresel mekanizması	9
Şekil 2.6	: Trikarboksilik asit siklüsü.....	18
Şekil 2.7	: Reaksiyon sırasında artan ve azalan bileşenler.....	22
Şekil 4.1	: Serum çinko seviyeleri ortanca değerinin gruplar arasında karşılaştırması	32
Şekil 4.2	: Serum IDH aktivite düzeyleri ortanca değerlerinin karşılaştırılması. ..	32
Şekil 4.3	: Serum MDH aktivite düzeyleri ortanca değerlerinin karşılaştırılması	33
Şekil 4.4	: Serum TAS aktivite düzeyleri ortanca değerlerinin karşılaştırılması...	33
Şekil 4.5	: Serum TOS aktivite düzeyleri ortanca değerlerinin karşılaştırılması...	33
Şekil 4.6	: Serum GLDH aktivite düzeyleri ortanca değerlerinin karşılaştırılması	34
Şekil 4.7	: Serum CU aktivite düzeyleri ortanca değerlerinin karşılaştırılması.....	34
Şekil 4.8	: Serum MDH aktivite düzeyleri korelasyon değerlerinin karşılaştırılması	35
Şekil 4.9	: Hashimoto hasta grubu ortanca değerlendirmesi.....	35
Şekil 4.10	: Serum IDH aktivite düzeyleri korelasyon değerlerinin karşılaştırılması.. ..	35
Şekil 4.11	: Serum GLDH aktivite düzeyleri korelasyon değerlerinin karşılaştırılması	36
Şekil 4.12	: Hashimoto hasta grubu Cu ortanca değerlendirilmesi	36
Şekil 4.13	: Serum GLDH aktivite düzeyleri korelasyon değerlerinin karşılaştırılması	36

TİROİD FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN VE MALAT DEHİDROJENAZ, İZOSİTRAT DEHİDROJENAZ, GLUTAMAT DEHİDROJENAZ ENZİM AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Tiroit bir iç salgı bezidir. Hormonlar vücuttaki birçok işlevi salgılar ve düzenler. Bu nedenle hormonların eksikliği veya artması hastanın yaşamında çok ciddi komplike şikayetlere neden olabilir. Tiroit bezi fonksiyonları, genel vücut sağlığı açısından da çok önemlidir. Yapılan araştırmalara göre tiroid hormon seviyesindeki bir dengesizliğin diğer organ ve sistemlerin işleyişini olumsuz etkilediği gözlemlenmiştir. Ayrıca kilo verememe, halsizlik, aşırı kilo verme veya kısa sürede aşırı kilo alma gibi şikayetlerle ortaya çıkan tiroid hormonundaki düzensizliklerin kişinin yaşam kalitesini olumsuz etkilediği bilinmektedir.

Başka bir çalışmada dünyada yaklaşık 200 milyon kişinin tiroit hastalığı olduğu ve ülkemizde tiroit hastalıklarının her 10 kişiden 3'ünü etkilediği bilinmektedir. Ayrıca tiroit hastalıklarının kadınlarda daha sık görüldüğü gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda Türkiye'de endemik guatr prevalansının %10-30 arasında olduğu Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Rehberi'nin 2019 raporunda bildirilmiştir. Sonuç olarak toplumda tiroit hormonu fonksiyon bozuklukları %5 sıklıkta görülmekte ve sıklığın yaşla birlikte arttığı bilimsel verilerle desteklenmektedir .

Hipotiroidizm tedavi edilmezse daha ciddi komplikasyonlara ve hatta hasta için hayati tehlike oluşturan durumlara neden olabilir. Hipotiroidizmin komplikasyonları, düşük metabolizma, kalp hızı, kalp yetmezliği, yaşamı tehdit eden depresyon ve koma gibi hayati risklere neden olarak hastaların komaya girmesine neden olabilir .

Tiroid hormonları vücutta bazal metabolizmanın sağlanmasında başlıca rolü oynarlar. Krebs (TCA) siklüsü de vücutta enerji metabolizmasının merkezinde yer almaktadır. Bu açıdan TCA döngüsündeki enzimlerin düşüklüğünün veya yüksekliğinin tiroid fonksiyon bozukluklarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca çinko, bakır gibi eser elementler TCA enzimlerinin ve tiroid hormonlarının çalışmasında kofaktör olarak yer almaktadır.

Biz çalışmamızda hipo ve hipertiroidili hasta gruplarında çinko ve bakır düzeylerini ve TCA'nın hız kısıtlayıcı enzimlerinden olan Malat dehidrojenaz, İzositrat dehidrojenaz ve Glutamat dehidrojenaz enzim aktivitelerini ötiroid kontrol grubuyla karşılaştırarak tiroid hastalıklarının tanısında bu parametrelerin yararlı olup olmayacaklarını araştırmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Tiroid Fonksiyon Bozukluğu, bakır, çinko, Malat Dehidrojenaz (MDH), İzositrat Dehidrojenaz (IDH), Glutamat Dehidrojenaz (GLDH), Graves Hastalığı, Haşimato Hastalığı

INVESTIGATION OF TRACE ELEMENT LEVELS AND MALATE DEHYDROGENASE, ISOCITRATE DEHYDROGENASE, GLUTAMATE DEHYDROGENASE ENZYME ACTIVITY IN PATIENTS WITH THYROID FUNCTION DISORDERS

SUMMARY

The thyroid is an endocrine gland. The hormones it secretes, it regulates many functions in the body. In case of deficiency or excess, it can cause very serious discomfort and complaints in patients life. Thyroid gland functions are also very important for general body health. Because the imbalance in the level of thyroid hormone negatively affects the functioning of other organs and systems. The thyroid hormone, irregularities which occur with complaints such as fatigue, weight loss, and inability to lose weight, also reduce the quality of life of the person

Approximately 200 million people are known that in the world have thyroid disease and this disease affects 3 out of every 10 people in Turkey. It is also stated that thyroid diseases are more common in women. The prevalence of endemic goiter in Turkey has been revealed in the 2019 report of the Thyroid Diseases Diagnosis and Treatment Guidelines. Functional disorder of the thyroid is seen with a frequency of 5% in the population and its frequency increases with increasing aging

Thyroid disease unknown pathogenesis that awaits prevention or novel forms of treatment. However, hypothyroidism can cause more serious complications and even be life-threatening. Serious complications of hypothyroidism include the following. Metabolism and heart rate low enough to cause patients to enter a coma cause vital risks such as heart failure, severe, life-threatening depression, and death.

Thyroid hormones play a major role in maintaining basal metabolism in the body. The Krebs (TCA) cycle is also at the center of energy metabolism in the body. In this respect, it is thought that low or high enzymes in the TCA cycle may be associated with thyroid dysfunctions. In addition, trace elements such as zinc and copper take place as cofactors in the work of TCA enzymes and thyroid hormones.

The aim of our study, we aimed to investigate whether these parameters will be useful in the diagnosis of thyroid diseases by comparing the zinc and copper levels and the activity of Malate dehydrogenase, Isocitrate dehydrogenase and glutamate dehydrogenase enzyme activities, which are rate-limiting enzymes of TCA, in hypo and hyperthyroid patient groups with the euthyroid control group.

Keywords: Thyroid Dysfunction, copper, zinc, Malate Dehydrogenase (MDH), Isocitrate Dehydrogenase (IDH), Glutamate Dehydrogenase (GLDH), Graves Disease, Hashimoto Disease

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışmada, tiroit hormon bozukluğunda en sık görülen Graves ve Haşimato Tiroidi hastalıklarında total serum Eser Element Düzeylerinin ve Malat Dehidrojenaz, İzositrat Dehidrojenaz ve Glutamat Dehidrojenaz Enzim Aktivitelerinin ölçülmesi ve bu parametreler arasındaki olası ilişkileri her iki grupta karşılaştırarak kontrol grubundan da elde edilecek veriler ile bu iki ayrı hasta grubu arasındaki farklılık ve benzerliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Tiroid hastalıkları arasında en sık görülen Graves's ve Hashimoto Tiroidi hastalığının kronik dönemde oluşturduğu komplikasyonlar nedeniyle iyi tedavi edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle erken tanı ve doğru tedavi büyük önem taşımaktadır. Mevcut literatürde tiroid hormon bozukluğu ile Eser Element Düzeylerinin ve Malat Dehidrojenaz, İzositrat Dehidrojenaz ve Glutamat Dehidrojenaz Enzim ilişkisi bulunan çalışmalar kısıtlı olup, her iki grubu kendi kriterlerine göre ayrı ayrı değerlendirmek ve farklılıklarla, benzerlikleri araştırarak literatürle ilgili alanlara katkı sağlanacaktır.

Klinik rutin biyokimya laboratuvarlarında hastalıkların teşhisi, ciddiyetlerinin belirlenmesi, erken evre ayırıcı tanı, takip tedavisi ve asemptomatik bir hastalığı ortaya çıkarmak için biyolojik materyallerde laboratuvar analizlerinin yapılmasının ne kadar önemli olduğu bilinmektedir.

Hastalıkların tanısı, ayırıcı tanısı ve takibinde yapılan biyokimyasal testlerin sayısı ve niteliği her geçen gün artmakta, biyokimyasal analizler de artık manuel metotlarla değil, büyük oranda ileri teknolojilerin kullanıldığı otomatik analizörler aracılığıyla ve otomasyon sistemleri kullanılarak yapılmaktadır. TCA döngüsü enzimlerinin ölçümü için şu anda kullanılan teknikler pratik ve kolay ulaşılabilmekten uzaktır.

Çalışmamızda tiroit hormon bozukluğu, serbest T₃, serbest T₄ ve TSH hormon seviyesi gibi Graves ve Haşimato Tiroidi hastalığının tanı kriterleri arasında Eser Element Düzeylerinin ve Malat Dehidrojenaz, İzositrat Dehidrojenaz, Glutamat Dehidrojenaz Enzim aktivite seviyelerinin rutin biyokimya parametreleri arasında olmasını

hedeflemek, tanıyı hızlandırmada daha pratik, kolay ve yardımcı bir unsur olabileceği ön görölmektedir. Böylece sağlık ve tıbbi alanda yeni ufuklar açılması açısından önem arz etmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tiroit Bezi Anatomisi, Fizyolojisi ve Hücresel İşlevi

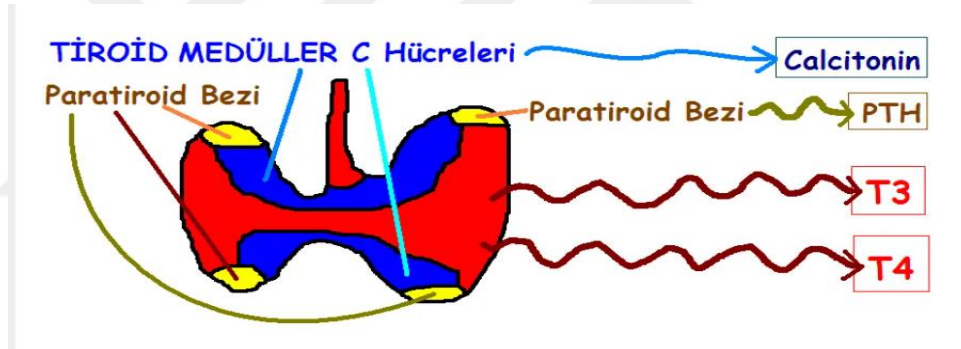
2.1.1 Tiroid hormonlarının etki mekanizması

Tiroid hormonu endokrin sisteminin en büyük organıdır. Tiroid dokusunun beyinden sonra en fazla kanlanan doku olduğu bilinmektedir. İlk kez Ernest Starling hormon kelimesi kullanılmış ve kimyasal haberciler olarak tanımlanmıştır. Hormun sözcüğü “uyarmak, harekete geçirmek” anlamlarına gelmektedir. Hormunlar organizmalarda enerji üretimi, tüketimi, büyüme, gelişme, üreme, ve aynı zamanda bazı metabolik olayların salgılanmasını ve vücudun sağlıklı olarak fonsiyonlarını gerçekleştirmelerini sağlayan kimyasal habercilerdir [1]. Tiroid hormonları az miktarda salgılanmasına karşın kuvvetli etkilere sahiptir. Böylece hormonlar vücudumuzdaki salgı bezlerinden salgılanarak kan yoluyla diğer dokulara taşınır ve tüm sistemler üzerinde etkilerini gösterirler. Hormonlar endokrin sistemde dokular arası haberleşmeyi sağlayan moleküllerdir. Ayrıca hormonlar taşıdıkları hücreye nasıl davranması gerektiğini bildirirler. Bu nedenle hormonlar bir tür haberci olarak görev yaparlar [2].

Tiroid bezi bir endokrin bezidir. Salgıladığı hormonlar sayesinde vücuttaki birçok fonksiyonu düzenler. Tiroid hormonları organların gelişmesinde, vücudun büyümesinde ve metabolizmanın enerji tüketimi gibi homeostatik denge mekanizmalarının kontrolünde çok yönlü rol oynamaktadır [3]. Tiroit hormonları hipotalamusun ön hipofiz lob lokasyonunda glikoprotein ailesinde bulunur ve amino asit yapılı hormonlardır. Adenohipofiz hormonu olan tiroit bezi tirootropin salgılatıcı hormon (TRH) sekresyonunu düzenleyen hormonlardır. Hipotalamik hormonlardan arasında yer alan tiroit hormonları vücuda ait istihbaratın çok önemli bir bölümünü oluşturmaktadırlar [4].

Tiroid hormonlarının salgıladığı aktif T₃ ve T₄ hücre membranını importinler olarak bilinen bir grup aminoasitliğinde geçer böylece tiroid hormonları hem nükleus dışı yapılarda özellikle mitokondride reseptörleri hemde nükleusda tanımlanmış nükleer reseptörlerde bulunmaktadır [5].

bilinmektedir. Ek olarak, tiroid hormonları amino asit tirozinin iyotlu türevleridir, bu nedenle tiroid hormonları biyolojik aktivite için eser elementler iyot ve tiroglobulin gerektirir [8]. Tiroglobulin, tiroisitlerin GER'sinde sentezlenen MA660 kDa'lık büyük iyotlu ve glikozillenmiş bir proteindir. Tiroglobulin, her biri potansiyel bir iyodinasyon noktasına sahip -155 tirozin kalıntısı içeren iki alt birimden meydana gelir. Tiroid foliküler hücrelerinden tiroksin (3,5,3,5'-I-tetra-iyototironin-T₄) ve daha az miktarda triiyototironin (3,5,3'-I-triyyototironin - T₃) oluşur. Tirozin kolloid şeklinde tiroksin (T₄), triiyototironin (T₃) olarak depolanmış halindedir. Tiroid bezinden ana üretilen T₄ hormonudur. T₄ yeterli iyot alımı varsa üretimi sağlanır böylece T₄ periferde T₃ çevrilir. Bununla birlikte T₃ 3 kat daha fazla aktiviteye rolü vardır. Ayrıca dekarboksilasyon ve deiyodinasyon işlemlerinden sonra iodo-tironamin (T₁) ve Tironamin (T₀) meydana gelir. Tiroid hormonunun salgıladığı diğer aktif hormon parafoliküler hücrelerinde kalsitonindir. Kalsitonin salgılanması kandaki kalsiyum miktarının azalmasında ve artmasında görev alır [9].



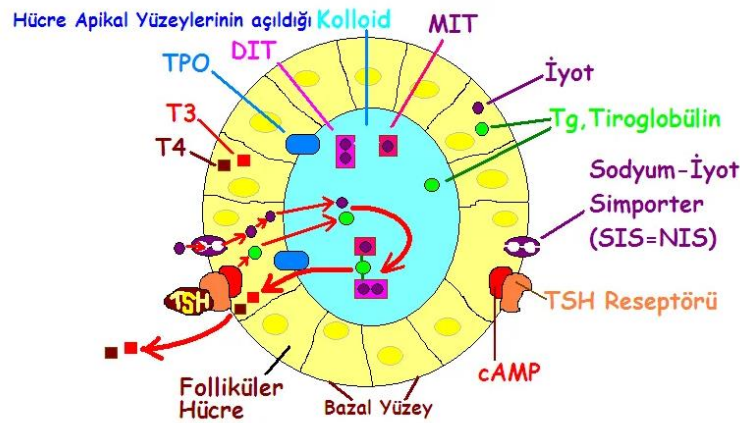
Şekil 2.2 : Tiroit hormonu mekanizması [12].

Tiroid bezini uyaran ve düzenli olarak çalışmasını sağlayan hormona tiroid stimulating hormone (TSH) nin kandaki seviyesi arttığı takdirde bu hormon hipotalamus üzerinde tyrotropin realising hormone (TRH) hücreleri durdurur ve TRHnin salınmasını engeler dolayısıyla TRH hipofize gönderilmediği takdirde hipofizdeki TSH üreten hormonların etkisi azalır. Tirotropin (TSH) glukoprotein yapılı , α ve β subünitlere ayrılır [10].

Ayrıca araştırmalar tiroit hormonlarının gestasyonel yaşın 11-12. haftalarında fetal TSH uyarısı ile tiroid hormonu sentez ve salgılanması başladığı bilimsel verilerle ispanlanmıştır [11,12].

2.1.3 Tiroid hormonlarının fizyolojisi ve iyot mekanizması

Tiroksin (T₄) dört adet iyot atomu alan amino asitten oluşur ve TSH ın % 90 kısmını oluşturur. T₄ molekülündeki dört iyot ,toplam ağırlığının %66 sını oluştururken T₃ deki üç iyot ağırlığın % 58 ,ini oluşturmaktadır. Tiroglobulindeki tirozin rezidüleri fenolik halkası iyotlanarak MIT, DIT ve bunların bağlanmasıyla T₃ veT₄ oluşur. Böylece DIT+MIT→r T₃ aktivitesi <1, MIT+DIT → T₃ aktivitesi >300, DIT+MIT→ T₄ aktivitesi >100 oluşur. Tiroksin tiroit hormonunun dokudaki etkisinden sorumludur. Triiyodotironin (T₃) kimyasal moleküler yapı olarak tiroksine benzer, ancak molekül başına bir iyot atomu daha azdır ve TSH'nin %10'unu oluşturduğu bilinmektedir.Bununla birlikte %1den az etkisi bulunan Reverse T3 bulunur [13,14]. Tiroid hormonlarının yapısında diğer bir önemli rol oynayan iyot metabolizmasıdır. Tiroid fonksiyonları ve nörolojik gelişim için iyodun yeterli miktarda alınması gerekir. İyot vücudumuza yiyecek, sularla iyodit veya iyodat formunda girer ve etki gösterir [15]. Dünya Sağlık Örgütü iyot alımı ve yaş ile ilgili değerlendirmelerine göre günlük iyot alımı erişkin 150 µg,gebelik ve laktasyonda 200 µg, 1-6 yaşları arasında 90 µg, 7-12 yaşları arasında 120 µg olarak belirtilmiştir. İyot alımı günlük 50 µg altına indiğinde tiroid bezi hipertrofiye uğrar ve guatr gelişir. Sonuç olarak iyot eksikliğinde T₄ ün T₃ e dönüşümü, TSH düzeyi, T₄ / T₃ oranı böylece MIT/DIT oranları artış göstermektedir [16].



Şekil 2.3 : Tiroid hormonunu fizyolojisi ve iyot mekanizması (13).

Bunun yanında aşırı iyot alımı, iyot tutulumu, organifikasyonu, hormon salınımı evrelerini baskılar ve tiroid kan akımını azalmasına neden olur. Sonuç olarak aşırı iyot alımı TSH yükselir ve tiroid bezi büyür ve hipertirodi bununla beraber radyoiyot tutulumu azaldığında hipotiroidi gelişir. İyotmekanizmasının çalışma prensibinde üç

ana havuzda toplandığı ekstrasellüler havuzve hormon havuzunda iyot sabit bulunduğu tespit edilmiştir. Tiroid havuzu 5000-10000 µg olarak bulurunur ve hergün 60-80 µg iyot T₄ / T₃ üretimi ve salgılanmasında kullanılmaktadır [17].

2.2 Tiroid fonksiyon bozuklukları

2.2.1 Hipotiroidi hastalık mekanizması, semptomları ve tedavi yöntemleri

Hipotiroidi hastalık belirtileri tiroid hormon depoları tamamen boşalınca ortaya çıkar ve hasta üzerinde kalıcı etki bırakabilir [14,15]. Tiroid hormonundaki foksiyon bozukluğu devam ederse önce TSH yükselir ve subklinik hipotiroidi olarak adlandırılan evre başlamış olur. Bundan sonrada T₄ düşer ve hipotiroidi ikinci evresi başlar. Bununları takiben serum T₃ düşmesi ve TSH yükselmesi hastalığın ilerdiğini hipotiroidin klinik olarak belirlenmesinde önemli rol alır [18].

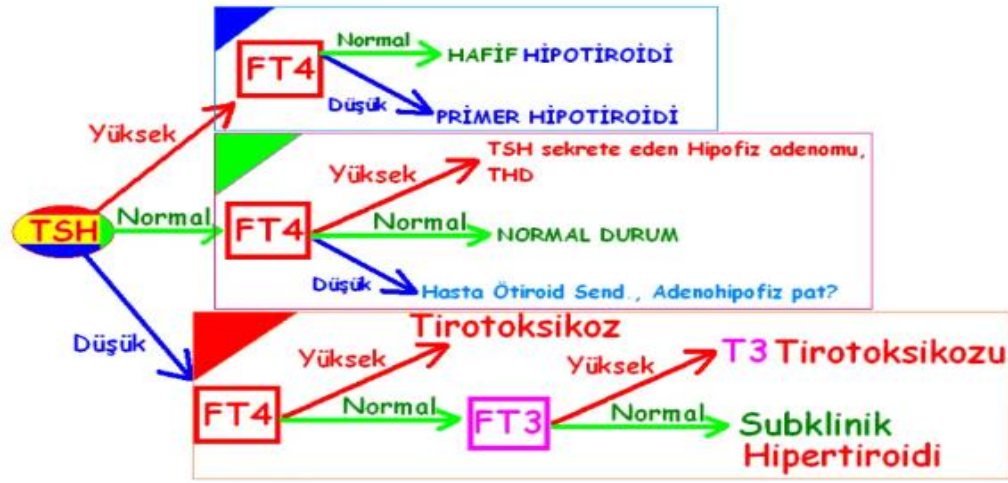
Ayrıca çocuklarda görülen hipotiroidide büyüme hızı gerileyerek cüceliğe neden görülmüştür. Ancak subperiostal kemik büyümesi devam ederek ve orantısız olarak kalınlaşmış kemik oluşumu meydana gelir [19].

Hipotiroidi fonksiyon bozukluklarında kolesterol, fosfolipid ve trigliserid artışının karaciğer yağlanmasına neden olduğu saptanmıştır [20].

Yapılan çalışmalarda hasta bulgularında hipotiroidizmde bazal metabolizmanın yavaşlaması ,kalp hızında yavaşlama, soğuya karşı duyarlılık, uyku hali ve, soluk ten, kilo artışı, deri ve saç kuruluğu,kabızlık ve hiperkolesterolemi,güçsüzlük, ,anemi,bradikardi,miksödem,kas tonusunda azalma olur, mental etkinlikte azalma ,terlemenin azalması ,laringeal nedeniyle ses kalınlaşır, plazma lipid düzeyi yükselimesi görülmektedir [21]. Hipotiroidide görülen bazal metabolizma yavaşlaması, diğer tiroid hormonlarına bağımlı olan metabolik aktivitelerin yavaşlamasına neden olduğu görülmüştür [22].

Hipotiroidi hastalarında ayırıcı tanının en önemli sorunu başlangıç yaşına süresine ve şiddetine göre oldukça değişiklik göstermesi geç teşhise neden olmaktadır [22,23]. Bundan dolayı öncelikle rutin biyokimya laboratorlarında birincil hipotiroidi yüksek serum tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve serbest tiroksin (s T₄) seviyelerinin ölçülmesi ayırıcı tanı belirlenmesinde gereklidir. Bu nedenle hem T₄ hem de T₃'ü en güçlü şekilde bağlayabilen TBG'dir, böylece T₄ ve T₃'ün proteine bağlanmayan kısmına Serbest

denir ve bunlar aktif hormon kısımlarıdır. T4 çok uzun süre serumda kalırken, T3 çok kısa süre bu formda kalabilme özelliği vardır [24].



Şekil 2.4 : Tiroid uyarıcı hormon (TSH),T3 ve T4 mekanizması [25].

Hasta serumlarında TSH yükselir ve sonra T₄ düşer ve aşikâr hipotiroidi evresi başlar. Bununla beraber serumda anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) veya antitiroglobulin (Anti- Tg) antikor pozitifliği saptanması hipotiroidin sebebini otoimmün hastalık tiroidit olarak tanı belirlenmesinde önemli rol oynar. Hastaların teşhisinin hipotiroidide saptanabilecek diğer önemli laboratuvar sırasıyla; CK (kreatinin kinaz) yükseklikleri, aspartat aminotransferaz (AST), total kolesterol (Tkol), laktik dehidrogenaz (LDH), düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol (LDL-kolesterol), C-reaktif protein (CRP), yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol (HDL-kolesterol) düşüklüğü, hiponatremi, anemiye neden olduğu saptanmıştır [26,27].

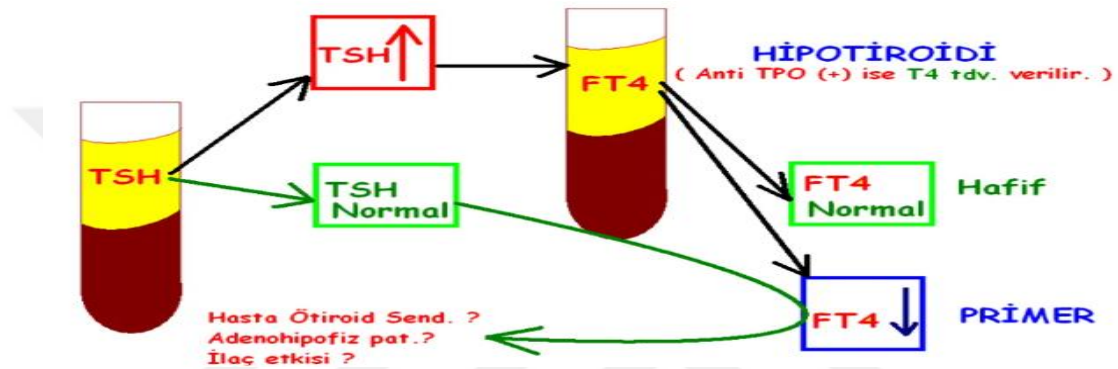
Tablo 2.1 : Hipotiroidi sınıflandırması.

Hipotiroidi sınıflandırması	
Normal	TSH 0.5- 4.0-4.5 mIU/L (gebelik hariç)
Subklinik hipotiroidi	TSH>4.0-4.5 mIU/L, sT4 normal
Aşikâr hipotiroidi	TSH>10.0 mIU/L ve düşük sT4

Bununla birlikte düzelme destrüksiyonun hızına ve süresine bağlı olarak hipotiroidi hastaları 9-12 ay kadar sonra bile TSH normalin üst sınırına yakın bir ötiroidizm geliştirebildikleri görülmüştür [28]. Yapılan araştırmalarda erken tanı ve doğru tedavi desteğiyle %80 -90 hastada tiroideki destrüksiyon düzelir ve iyileşme döneminde tiroid fonksiyonları normale döndüğü ve hastalara tiroid hormonu dışardan verildiğinde önemli derecede iyileşme ve şikayetlerde azalma olduğu belirtilmiştir [29]. Tablo 1 de hipotiroidi hastaları sınıflandırması TSH>10.0 mIU/L tedavi edilmesi

gereken değerler belirtilmiştir. Hasta değerleri $4.0-4.5 > TSH > 10.0 mIU/L$. Ayrıca Gebe/gebelik planlayanların, ovulatuvar disfonksiyonu/infertilitesi olanların, tiroid otoantikoru pozitif olanların (Anti-TPO veya Anti-tg) ve TSH değerleri yükselenlerin kılavuzlara göre tedavi protokolüne dahil edilmesi uygun görölmektedir. [30].

TSH yüksekliği serumda doğrulandıktan ve ölçüm yöntemi ile ilgili sorun olmadığından emin olduktan sonra başlanması birçok tanı, tedavi ve takip klavuzlarında önerilmektedir [31].



Şekil 2.5 : Hipotiroidi hücresel mekanizması [32].

Hipotiroidi kesin tanı belirlenmiş hastaların tedavisinde ilk seçenek hormon replasmanı tedavisi olan oral Levotiroksin (L-Tiroksin) sodyum ilacıdır [33]. Hormon replasmanı eksik veya yetersiz olan birseyi yerine koyma tedavisidir ve dozu hastanın kilosuna göre ayarlanır. Burda amaçlanan hedef serum TSH değerine ulaşılana kadar 6-8 haftada bir TSH kontrolü yapılarak salgılanmasını düzenli olarak üretimini sağlamaktır. TSH aktivite seviyesine ulaşıldıktan sonra 6-12 ayda bir TSH ölçümü yeterlidir, yaş, koroner arter hastalığı veya aritmi varlığı gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak belirlenir [34].

2.2.2 Hipertiroidi hastalık mekanizması, semptomları ve tedavi yöntemleri

Tirotoksikoz vücuttaki tiroid hormonu fazlalığı anlamına gelir ve aslında bu tanım tiroid bezinden aşırı hormon üretimi olan durumları ifade eder [35]. Tirotoksikoza neden oluşturan durumlar Tablo 3'te listelenmiştir.

Yapılan çalışma verileri tirotoksikoz meydana gelmesini birçok metabolik sisteme etki ettiğini göstermektedir. En sık nedenleri arasında hipertiroidi nedenli tirotoksikoz, hipertiroidi nedenli olmayan tirotoksikoz yer almaktadır [36].

Tirotoksikoz tanısında hastanın tanısı belirlenmeden önce anamnez, klinik bulgular ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi önemlidir [37].

Hastaların tanısı koyulmadan önce en önemli sorunlardan bazılarında hastalardaki şikayetler özellikle yaşlı hastalarda çok belirgin olmamasından kaynaklanmaktadır [38]. Hastalara rutin sağlık taraması ve ameliyat öncesi değerlendirme gibi nedenlerle yüksek tiroid hormon düzeyleri ölçülmesi hastalık ileri evrelere gelmeden tedavi edilmesini mümkün kılmaktadır [39]. Böylece tirotoksikoz şüphesi olan hastalarda öncelikle aşağıdakiler uygulanmalıdır; Temel testler serbest T4 (fT4), T3 ve TSH'dir (T3'ün toplam formunun tercih edilmesi önerilir). TSH baskılanırsa (<0.5 mIU/ml), ancak FT4 ve/veya T3 normal bulunursa bu duruma "subklinik hipertiroidizm" meydana gelir. Berberinde TSH düşük, T3 ve T4 hormonları artmış ise hastada "aşikar (klinik) hipertiroidi" saptanmasını sağlar. Genellikle, fT4 yükselirse, T3 de yükselme olduğu izlenmektedir. Serbest T4 incelemesi etkinlik açısından tercih edilecekse kesin tanı ve gerekli tedavi adımlarının atılması için önemli bilinmektedir [40].

Tablo 2.2: Tirotoksikozun klinik belirti ve bulguları.

Belirtiler	Bulgular
Sinirlilik	Taşikardi veya atrial aritmi
Halsizlik	Sistolik hipertansiyon
Güçsüzlük	Sıcak, nemli cilt
Terlemede artış	Canlı bakı, kapak tertaksiyonu
Sıcak intoleransı	Tremor
Tremor	Hiperrefleksi
Hiperaktivite	Kas güçsüzlüğü
Çarpıntı	
İştah değişimi	
Kilo değişimi	
Yumuşak dışkılama	
Menstrüel düzensizlikler	

Hasta muayenelerinde tiroid bezinin diffüz büyümesi, Graves hastalığı veya sessiz tiroidit, subakut tiroidit, hassasiyet, nodüler guatr, ele gelen nodüller, oftalmopati varlığı (canlı bakış ve kapak retraksiyonu dışındaki göz bulguları) Graves lehine alınmalı ve gerekli tiroid fonksiyon testleri (FT4, T3 ve TSH) tirotoksikoz, tiroid otoantikorları (öncelikle AntiTPO), nükleer tıp tetkikleri ve tiroid ultrasonografisi detaylı incelemesi yapılmalıdır. Böylece hastalıklarda ilaç seçimi, seçilen ilaçla tedavi süresi, hastayı kalıcı tedaviye yönlendirme, kalıcı tedavi için yöntem seçimi gibi

birçok faktör açısından farklılıklar olduğu için ayırıcı tanının zamanında yapılması önem arz etmektedir. Ek olarak tanı netleşmeden, hastalık belirtileri tespit edilmeden antitiroid ilaçlara başlanması önerilmez [41].

Başlangıçta hipertiroidili hastaların iyot kısıtlaması ile takip edilmesi önerilmektedir. Özellikle zayıflama amacıyla alınan iyotlu tuz, kabuklu deniz ürünleri, iyot içeren vitamin karışımları, deniz yosunu tabletleri gibi ürünler konusunda hasta uyarılması gerekmektedir. Hastada tomografi ve koroner anjiyografi gerekiyorsa işlem mümkünse ertelenmeli, gerekirse antitiroid dozu artırılarak hasta yakından izlenmesi uygun görülmektedir. Ayrıca yapılan araştırmalarda Graves hastaları sigaranın oftalmopati riskini artırıcı etkisi olduğu saptanmıştır [42].

2.2.3 Tiroid otoimmünesi

Tiroid otoimmune mekanizmalar başlıca en önemlilerinde biri graves hastalığının dermopati, oftalmopati ve hipertiroidisinde, Hashimoto tiroiditinde, neonatal Graves hastalığında neonatal hipotirodinin bazı formlarında, postpartum tiroidite ve ağrısız subakut lenfositik tiroiditte etkili olmaktadır [43].

Otoimmune hastalık mekanizmalarında makrofazlar yabancı madde veya neoplastik hücreleri alır ve sindiriler böylece hücre yüzeylerinde MHC gen kompleksinin HLA-DR alanı tarafından kodlanan sınıf II proteinleri ile ilişkili peptid fragmanlar meydana gelir [44]. Bu kompleks yapıya CD4 yardımcı T hücresi tarafından tanınır ve IL-2 gibi sitokinler salınmasıyla meydana gelir [45]. Meydana gelen sitokinler T hücre aktivasyonunu ve bölünmesini artırarak beraber Hashimoto tiroiditinde antitiroid immun yanıt tiroid antijenlerine özel yardımcı T hücre aktivasyonu başlamış olur [46]. Bu süreci başlattığına dair tam kanıtlanmamış teoriler bulunmaktadır [47]. Yardımcı T hücre uyarıldığında antikor sentezleyen B hücreleri de uyarılır. Antikor varlığı bölgesel değişiklik gösterir. Örneğin, tiroid antikor varlığı Amerikada genel popülasyonun %10 ,60 yaş üzerinde ise %25 olarak bulunmaktadır. Antikor pozitif postmenopozal kadınlarda subklinik hipotiroidi %10, aşikar hipotiroidi ise %0.5 olarak saptanmaktadır [48].

2.2.4 Tiroid otoimmünesi genetik faktörler

Son yıllarda yapılan çalışmalarda Hashimoto tiroiditi ve postpartum tiroiditinde HLA-DR3, HLA-DR4 ve HLA-DR5 genleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak literatürde etnik farklılıklar tanımlanması ile ilgili yeteri kadar güncel çalışma

bulunmamaktadır. Bundan dolayı Hashimoto tiroiditi ile ilgili genetik faktörlerin belirlenmesi ve buna uygun olarak takip ve tedavi metotlarının geliştirilmesi ve literatür çalışmalarının ilerlemesi için yapılan her çalışma önem arz etmektedir [49].

2.2.5 Tiroid otoimmünesi çevresel faktörler

Antikor pozitifliği sigara içenlerde içmeyenlere göre daha sık bulunmaktadır. Sigaradaki tiyosiyanat ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Diyet ile yeterli iyot alımı olanlarda otoimmün tiroidit daha sık görülmektedir [50].

2.2.6 Tiroid fonksiyon bozuklukları kontrolü

TRH hipotalamusta sentezlenen bir tripeptiddir. Nörotransmitter olarak diğer santral sinir sistemi alanlarında da bulunur. TSH Tiroid bezinde Gprotein-adenilsiklaz -cAMP yolunu ve fosfolipaz C yolunun her ikisini de kullanarak fonksiyon gösterir [51].

Tiroid hormonu reseptörleri için 2 gen bulunmaktadır: tiroid reseptör α (TR α) kromozom 17 de lokalize özellikle beyinde yoğun olarak yer alır. Tiroid reseptör β (TR β) karaciğer dokusunda yoğun olarak bulunur kromozom 3 de lokalize olarak bulunur. Aynı zamanda kalp kası (TR α 1, TR α 2, TR β 1, TR β) iki reseptör içerir, böylece reseptörler DNA üzerinde 3 bölgeye bağlanabilir; Ligandın bağlandığı aminoterminal kısım, DNA'nın bağlandığı kısım, ligandın bağlandığı karboksiterminal alan meydana gelir. Sonuç olarak TR α 2 ye T3 bağlanmaz. Bütün bunlar ek olarak yapılan çalışmalar tiroid hormon reseptörleri T3 olmadan da DNA'daki hormon bağlanma kısmına TRE (hormone response element) bağlanabilme özelliğine sahip olduğunu göstermektedir [50,51].

Tiroid hormonlarının birçok moleküler ve metabolik sistem üzerindeki etkileri T3 genomik etkisi, vücut ve sistemler üzerindeki etkileri saatler hatta günler sürebildiği izlenmektedir. Yapılan güncel çalışmalar genomların aktivasyonu ile doku büyümesinde, ısı üretiminde, beyin olgunlaşmasında ve oksijen tüketiminde etkin rol oynadığı görülmüştür. Ek olarak tiroid reseptörleri β -adrenerjik reseptörleri arayarak ve/veya Na-K-ATPase aktivitesini artırarak etki ettiği görülmüştür [52].

Kardiyovasküler ve Sempatik sisteme etkisi tiroid hormonları kalbin diyastolik tonusunu artırarak sarkoplazmik retikulum Ca-ATPaz transkripsiyonunu artırarak etki eder. Sempatik sistem de kalp kası, iskelet kası, yağ dokusu ve lenfositleride β -adrenerjikreseptör sayısını artış sağlayarak etkisini gösterir [53].

Solunum sistemine etkisine respiratuvar merkezinin hipoksi ve hiperkapniye yanıtını düzenlenmesinde rol alır. Bununla birlikte hematopoetik sisteme, Gastrointestinal, iskelet sistemi, Nöromüsküler sisteme, Lipid ve karbomhidrat metabolizmasına etkisi olduğu bilinmektedir. Endokrin sisteme etkiside birçok hormonların ve farmakolojik ajanların metabolik etkisini döngüsünde hızlandırmasında görev aldığı bilinmektedir [54].

2.3 Tiroidin otoimmün hastalıkları

2.3.1 Hashimoto tiroiditi otoimmün hastalık mekanizması

Hashimoto tiroiditi (HT), başlangıçta bir asırdan fazla bir süre önce tanımlanan ancak hala tam olarak tanımlanamayan etyopatogenezi olan tiroid bezinin kronik bir enflamasyondur. [54,55]. Artık en yaygın otoimmün hastalık en yaygın endokrin bozukluk ve ayrıca hipotiroidizmin en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir. Serum tiroid antikor pozitifliği ve guatr ile karakterize yapıları nadir vakalarda tiroidi uyaran bloke eden antikorların aralıklı varlığıyla hipotiroidi hipertrioidiye dönüştürme özelliği olduğu saptanmıştır. [56]. Hashimoto hastalığının hem fizyolojik hemde anatomik olarak sert ,simetrik.bombeli, ağrısız guatr belirtileri gösterir. Bununla beraber antikor pozitifliği örneğin Anti-TPO %90 ve anti Tg pozitifliği %20-50 hastada gözlenir ve boyun ultrasonu, sintigrafi iyot tutulumunu göstererek tanıya doğrulamakta yardımcıdır [57].

Hashimoto tedavisinde en önemli basamak tiroid hormon replasmanı , ilk 6 ayda yerine koyma tedavisini TSH baskılama tedavisi uygulanarak büyümüş olan guatr bezi küçülmesi sağlanır.Hastalarda yapılan laboratuvar testlerinde serbest T3ve T4 yüksektir. TSH ise düşük veya uygunsuz olarak normal veya hafif yüksek gözlemlenebilir. Ayırıcı tanıda tiroid peroksidaz (Anti TPO) ve Tiroglobülin (Anti-Tg) serumda seviyeleri yükseklik görülür [58].

Günümüzde en yaygın otoimmün hastalık olarak kabul edilen Hashimoto tiroiditi (HT), yüzyılı aşkın bir süre önce ağırlıklı olarak kadınları etkileyen belirgin bir lenfoid guatr olarak tanımlanıyordu. Bu klasik forma ek olarak, birkaç başka klinikopatolojik antite artık HT terimi altına dahil edilmiştir: fibröz varyant, IgG4 ile ilişkili varyant, juvenil form, Hashitoksikoz ve ağrısız tiroidit (sporadik veya doğum sonrası). Tüm formlar, patolojik olarak, her varyantta spesifik özellikler tanınabilmesine rağmen, tiroid folikülleri arasındaki interstisyumda başta lenfositler olmak üzere hematopoietik

mononükleer hücrelerin infiltrasyonu ile karakterize edilmektedir [57,58]. Tiroid hücreleri atrofiye uğrar veya Hürthle hücresi adı verilen mitokondri açısından zengin daha cesur bir foliküler hücre tipine dönüşür. Çoğu HT formu sonuçta hipotiroidizme dönüşür, ancak sunum sırasında hastalar ötiroid ve hatta hipertiroid olabilir. HT tanısı, uygun klinik özelliklere sahip bir hastada tiroid antijenlerine (başlıca tiroperoksidaz ve tiroglobulin) karşı dolaşan antikorların ve tiroid sonogramında azalmış ekojenitenin gösterilmesine dayanır. Tedavi semptomatik kalır ve gerektiğinde hipotiroidizmi düzeltmek için sentetik tiroid hormonlarının verilmesine dayanır. Guatr, çevredeki servikal yapılarda belirgin bir kompresyona neden olacak kadar büyük olduğunda veya tiroid bezinin bazı bölgeleri, sitolojisi iyi huylu olarak tespit edilemeyen bir nodülün özelliklerini taklit ettiğinde cerrahi yapılır. HT, önleme veya yeni tedavi biçimlerini bekleyen, patogenezi bilinmeyen karmaşık ve sürekli genişleyen bir hastalık olmaya devam etmektedir [59].

2.3.2 Graves hastalığı otoimmün hastalık mekanizması

En sık rastlanan tirotoksikoz nedenlerinden meydana gelen tiroit otoimmune hastalıklarındandır. Yapılan araştırmalar sonucunda %60-90 tüm tirotoksikozlularını tümünü oluşturur. Dolaşımda bulunan otoantikorlardan kaynaklanan hipertiroidi bulguları ortaya çıkar. Tiroid hormonlarını uyaran immunoglobülinler tiroitropin reseptörlerine bağlanarak aktive ettiği bilinmektedir [60].

2.3.3 Tiroit otoantikorlar

Güncel yaklaşımlar sonucunda, otoimmün tiroid hastalıklarının kesin tanısını belirlemede Anti-TPO ve Anti-Tg Tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sadece tiroid otoantikorlarının rutin ölçümü bağlı kalınarak kesin tanı belirlemede önerilmemektedir. TSH hormon seviyesinin yüksekliği ve kronik otoimmün tiroiditten şüpheleniliyorsa serum anti-TPO ve anti-Tg düzeylerinin ölçülmesi kesin tanıyı belirlemede önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Böylece Anti-TPO ve anti-Tg, Hashimoto tiroiditinde %95-100 pozitif ve Basedow-Graves Hastalığında %60-90 pozitifdir sonucu kesin tanının doğrulanmasını sağlamaktadır [61]. Yapılan bazı çalışmalarda normal popülasyonda ve otoimmün olmayan tiroid hastalıklarında da düşük titrede bulunabileceği ihtimalide olduğu saptanmıştır. Böylece Otoimmün tiroid hastalığı ve anti-TPO pozitifliği olan hastaların hemen hepsinde anti-Tg seviyelerinin yüksek olacağından bu antikorun tanıya ana tanı parametresi olarak değerlendirilmesi

önerilmez. Ayrıca tiroid kanseri takibinde tiroglobulin takibi ile Anti-Tg istenmesi önem arz eder. Çünkü tekrarlayan düşükleri olan ve doğurganlık beklentisi olan kadınlarda anti-TPO yüksek saptanması önemli bir belirteç adayı olduğunda göstermektedir [62].

2.3.4 Malat dehidrojenaz (MDH)

Malat Dehidrojenaz, MDH, (L-Malate: NAD oksidoreduktaz) 1910 yılında Thunberg, Batelli ve Stern tarafından keşfedilmiştir. Enzim hayvanlarda, bitkilerde ve mikroorganizmalarda bulunur. Sitrik Asit döngüsünün bir bileşeni olarak büyük miktarda mitokondri ve sarkozomda bulunmaktadır. Ökaryotik hücrelerde, malat dehidrojenaz 2 izoforma sahiptir: MDH1 ve MDH2. MDH1 sitosolik ve ATP oluşumunda kullanılmak üzere malatı mitokondriye taşıyan malat-aspartat mekiğine katılırken, MDH2 bir mitokondriyal enzimdir ve sitrik asit döngüsünün bir parçasıdır [63].

Malat dehidrojenaz (MDH) enzimi mitokondride enerji eldesinde kullanılan Krebs döngüsü enzimlerindedir. Krebs döngüsü enerji üretiminin merkezi olması sebebiyle hücre homeostazının korunmasında önemli bir role sahiptir. Buna dayanarak, Krebs döngüsünün kusurlarının kanserden, nörolojik ve metabolik bozukluklara kadar değişen çeşitli patolojilere neden olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında invazif yöntemlerle teşhis konulan hastalıklarda alternatif biyobelirteç yaklaşımlarının geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır [64].

MDH aktivitesi, Alzheimer hastalığı gibi bazı nörodejeneratif hastalıklarda artar ve serumdaki anormal MDH aktivitesi, ciddi karaciğer hasarı için (örn. Hepatoselüler karsinom) teşhis aracı olarak kullanılabilir [65].

MDH'nın, mitokondri ve sitoplazmada sırasıyla %10 ve %90 oranında lokalize olduğu gösterilmiştir [66]. Genellikle, serumda bulunan enzim aktivitesi, ekstramitokondri formudur, ancak ciddi hücresel hasarda, mitokondriyal form serumda da tespit edilebilir. ALT gibi, MDH de doku hasarını gösteren serum içine salınan periportal bir enzimdir [67].

2.3.5 İzositrat dehidrojenaz (IDH)

İzositrat dehidrojenaz enzim aktivitesindeki değişikliklerin başta karaciğer hasarı olmak üzere beyin glioma tümörlerinin tanı ve takibinde kullanılan çok yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip bir parametre olduğu bilinmektedir. Rutin biyokimya

laboratuvarlarında izositrat dehidrojenaz enzim aktivitesi ölçümünü mümkün kılan pratik bir yöntem bulunmamaktadır. Enzim aktivitesinin ölçümünün mevcut yöntemlerle mümkün olmayışı, ulaşılabilir ve kolay uygulanabilir bir metot geliştirilmesini önemli kılmaktadır [68]. Ön çalışmalarımızda çok iyi sonuçlar aldığımız IDH enzim aktivite ölçüm kiti çeşitli malignitelerin ve karaciğer parankim harabiyeti ile seyreden hastalıkların teşhisinde ve tedavi izleminde kullanıma uygun hale getirilecektir. Özellikle karaciğer parankim hasarında rutin biyokimya laboratuvarlarında kullanılan parametrelere (AST, ALT, GGT) göre daha güvenilir olduğuna dair literatür ve kitabi bilgiler bulunmaktadır [69].

İzositrat dehidrojenaz (IDH), ökaryotik organizmalarda izositratın alfa-ketoglutarata dekarboksilasyonunu gerçekleştiren enzimdir. İnsanda IDH 1,2 ve 3 olmak üzere 3 farklı IDH enzimi tanımlanmıştır. IDH 1 ve 2 NADP⁺- bağımlı iken IDH3 NAD⁺-bağımlı olup mitokondriyal kökenli allosterik bir enzimdir ve trikarboksilik asit döngüsünün düzenlenmesinde anahtar rol alır [70].

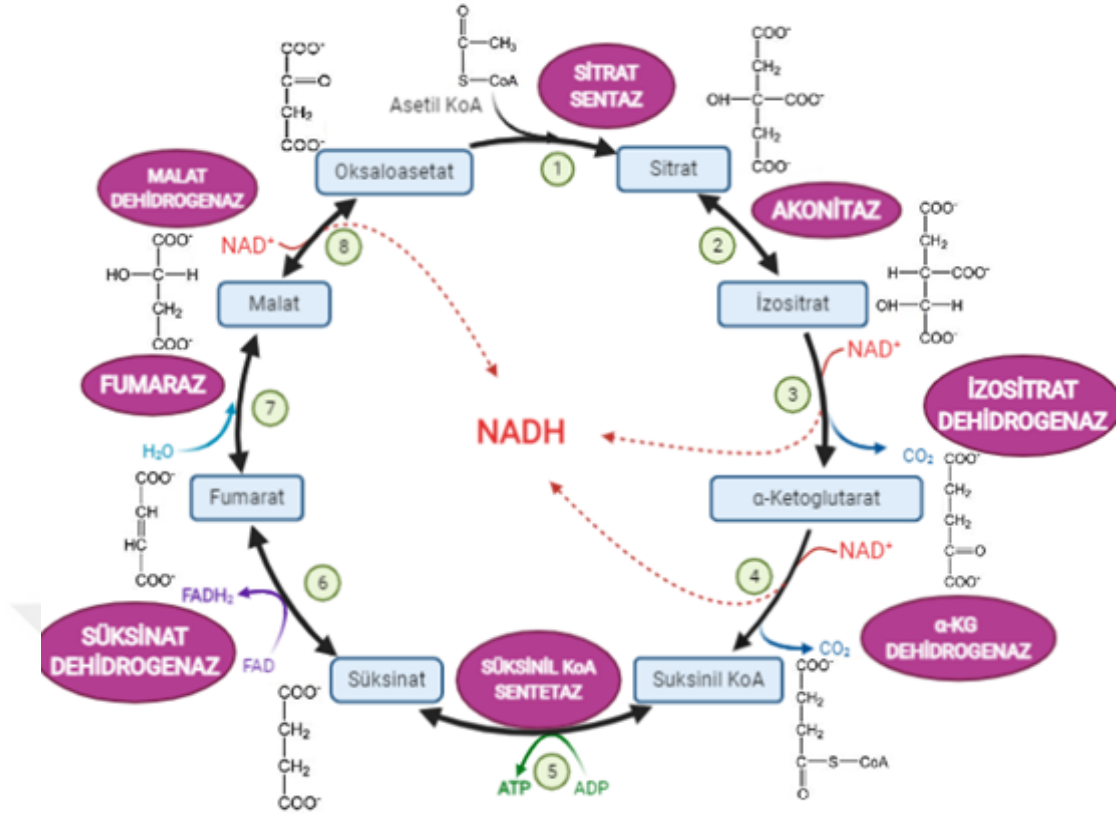
İzositrat dehidrojenaz (IDH) enzimi hem mitokondri hem de sitoplazmada bulunan α -ketoglutarat oluşturmak üzere izositratın oksidatif dekarboksilasyonunu katalize eden bir enzimdir. Mitokondriyel olan izoformu TCA döngüsünün bir parçası olarak enerji metabolizmasının ana elemanlarından birini oluşturur [71]. NADP kullanan sitoplazmik izoformu ise glutamin metabolizması, lipogenez ve hücrel redoks durumunun düzenlenmesi dahil olmak üzere birçok hücrel metabolik fonksiyonlarda rol oynar [72]. Bu enzimin fonksiyonunda meydana gelecek değişikliklerin başta gliomalar olmak üzere. Akut myeloid lösemi, kolanjiokarsinoma, kartilojenik tümörler gibi birçok kanser türünün başlangıcında rol oynadığı düşünülmektedir [73]. IDH-2 enziminin aktivitesinde değişikliklerin tespiti meme kanseri hastalarında biyobelirteç olarak kullanılabilmesi ve sitotoksik ilaç tedavisinin etkinliğini belirlemek ve hasta serum numunelerinde kemoterapi ilaç yanıtını izleme amacıyla kullanılabilmesini öneren çalışmalar bildirilmiştir [74].

2.3.6 Glutamat dehidrojenaz (GLDH)

Glutamat Dehidrojenaz TCA döngüsüne, nükleotit ve yağ asidi biyosentezine ve kanser hücrelerinde redoks dengesinde rol alan enzimdir. Glutamat Dehidrojenaz enzimi glutamatu α -ketoglutarata (α - KG) dönüştürerek TCA döngüsünde kullanılmasını sağlar [75]. Onkogenik yolların aktivasyonu ve tümör oluşumu, dokuya bağımlı glutamin metabolizması tarafından düzenlenir.

Glutamin metabolizmasının düzenlenmesi ve takibi kanser tanı ve tedavisinde kombine olarak kullanılabilir. Glutamin; sentezlenebilir, esansiyel, amino gruplarının plazmada taşınmasında rol oynar, büyüme hormonu seviyesini artırır, özellikle bağırsak mukozası hücreleri bağımlıdır, pH dengesi için böbrek tarafından kullanılır, ayrılması halinde kanser hücrelerinin ölmesine neden olur (oncotarget) [76]. Yapılan araştırmalar glutamin metabolizmasının kanser hücrelerinin çoğalmasını sağlayan önemli bir metabolik fenotip olduğunu göstermektedir. Bunun nedeni GDH ATP üretimi ve makromolekuler sentezi için ATP ve ürün üretmesidir. Ayrıca, glutamin metabolik yolunda, kanser hücreleri ve stromal hücreler arasındaki etkileşim mevcuttur [77]. GDH aktivitesi, tiroid kanserleri tiplerinde farklılıklar göstermiştir, ancak, bu konuda çok fazla araştırma yapılması gerekiyor. Araştırmalar GDH metabolik aktivitesinin tiroid kanseri alt tiplerinde yüksek ekspresyon, hemde yüksek metabolic aktivite göstermektedir [78]. Araştırmalar GDH metabolik aktivitesinin tiroid kanseri alt tiplerinde yüksek ekspresyon, hemde yüksek metabolic aktivite göstermektedir.

Tiroid hormonları hücrelerin büyümesi, homeostazisi, farklılaşması ve metabolizması üzerine genomik ve genom dışı etkileri olan önemli hormonlardır [79]. Tiroid hormonları hem fetal hem postnatal dönemde normal beyin gelişiminin ve fonksiyonlarının sağlanmasında rol alır [80].



Şekil 2.6 : Trikarboksilik asit siklüsü

TCA döngüsünün kontrol enzimlerinden meydana gelecek bir inhibisyon tüm TCA döngüsünü ve dolayısıyla da mitokondriyel ATP üretiminin durmasına neden olacaktır [75]. Enzimleri kodlayan gende gerçekleşecek biallelik bir mutasyonun, tek yönlü çalışan bir enzim olması sebebiyle, enzim üzerinde neomorfik aktivite değişikliği yaparak hücrede karsinogenez geliştirmesinden enzimlerinin inhibe ederek hücreyi apoptoza sürükleyeceği düşünülmektedir [81].

2.4 Tiroid hastalıkları ile eser element ilişkisi

Organizma organik ve inorganik maddelerden meydana gelmektedir. Yapılan birçok çalışmada insan vücudunda çok düşük miktarlarda bulunan eser elementler inorganik maddeler arasında yer aldığı desteklenmektedir. Çalışmalarda eser elementlerin biyolojik sistemlerde enzim bileşenleri veya hücre içinde gerçekleşen kimyasal reaksiyonlarda katalizör görevi gördüğünü desteklemiştir. Bu nedenle birçok elementin yetersiz seviyede veya aşırı seviyede alınması birçok hastalığa neden olabileceği saptanmıştır [82].

Eser elementler hem insan hem de birçok fizyolojik mekanizmada önemli rol oynamaktadır. Tiroit hormonları üzerinde eser elementler etkilidir. Ayrıca yapılan araştırmalarda eser element konsantrasyonunun tiroid hormonu dokularında yüksek seviyelerde olduğu gözlemlenmiştir. Bakır, çinko eser elementlerinin tiroid hormonlarının metabolizması üzerinde etkileri vardır [83].

Demirden sonra insan vücudunda en çok bulunan ikinci eser element çinkodur. Canlı organizmalarda bilinen 300'den fazla enzimin kofaktörüdür [84]. Çinko, karbonhidrat, protein, lipid ve nükleik asit metabolizması, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogenezde görev alan, biyolojik membranın ve iyon kanallarının stabilitesini ve bütünlüğünü koruyan, tüm organlar, dokular ve vücut sıvılarında bulunan biyolojik bir eser elementtir [85]. Metabolizmanın düzenli çalışması ve gelişmesinde ana aşamalar olan üreme sağlığında, gelişme, büyüme ve hatta hücreler arası iletişimde vazgeçilmez bir unsur olan çinko eser elementinin eksikliği, yaraların geç iyileşmesine kadar birçok sorunu da beraberinde getirdiği klinik bulgularla desteklenmiştir [86]. Öncelikle merkezi sinir sistemi olmak üzere insan gelişimi için gerekli olan ana element olan çinko eser element bakırın hem fazlalığı hem de eksikliği organizmayı olumsuz etkileyebilmektedir [87].

Eser element metabolizmasında bilinen en iyi etkileşim çinko ve bakır arasındaki antagonistik etkidir. Antagonizm bir elementin başka bir besin elementinin emilimi üzerine olumsuz etki yapması olarak tanımlanmaktadır [88]. Bu yüzden hastalıkların teşhisinde bu iki eser elementin beraber değerlendirilmesi önem arz etmektedir [89].

2.4.1 Tiroid fonsiyon bozuklukları ve çinko eser element ilişkisi

Vücut için gerekli olan ve ana eser element olan çinko, canlılığın çoğalmasında, canlılığın artmasında, genetik önemi ve bağışıklık fonksiyonlarının sürdürülmesinde önemli rolü olan bir element olma özelliğine sahiptir [90]. Çinko organizmada esasıyla bir elementtir ve günlük olarak sağlık için belirli bir sağlığın devamlılığına sahip olmamız için gereklidir [91]. Temel elementlerden biri olan demir'den sonra insanlarda ikinci element olarak önemli bir yere sahiptir. Çinkonun 65.38 g/mol atom ağırlığına ve +2 değerlik değerine sahiptir [90,91].

Bir yetişkinin ideal vücut ağırlığına göre dokularda, organlarda ve sıvılarda çinko düzeyi toplamda 1.4-2.3 g olarak bulunur. Çalışmalar erişkin sağlıklı bireylerde 1-2 mg olan Zn⁺² değerinin büyük bir kısmının pankreasta bulunduğunu desteklemektedir [92]. Pankreas, prostat ve epitel dokularının yanı sıra gözün saç, retina ve koroid kısmı,

meni, beyinde nöronlarda nörotransmitter (%10-16), böbrek, kemik (%20-30), çizgili kas (60) %), meni ve karaciğer. Ancak saç dokularındaki Zn'nin metabolik fonksiyonlara katılmadığı gözlemlenmiştir [93]. Sağlıklı erişkinlerde günlük Zn ihtiyacı 12-15 mg olarak belirlenmiştir. Erişkinlerin serumunda 60-100 µg/dL olarak bulunduğu gözlenmiştir. Çinko elementinin özellikle et ve süt ürünleri, tahıllar ve deniz ürünlerinde bulunduğu tespit edilmiştir [94].

Çinko besinler yoluyla vücudumuza girer, oniki parmak bağırsağından %15-30 oranında emilerek aktivite gösterir. Yaklaşık %70'inin feçesle, az bir miktarının ise safra ve idrarla atıldığı bilinmektedir. Erişkinlerde 10-15 mg/gün alınan normal çinko düzeyinin karşılaştırılmasında idrarla atılan çinko miktarı 0,3-0,6 µg/gün olarak bulunmuştur [95]. Ayrıca yapılan çalışmalarda terle atılan çinko miktarının idrarla atılan miktarla aynı düzeyde olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca çinko metabolizmasından sorumlu ana organlar karaciğer ve karaciğer enzimleridir [96].

Birçok çalışmada çinkonun enzimlerde aktif bölgeye sıkıca bağlı olduğu ve katalitik bölgelerde önemli bir anahtar olduğu bulgularıyla belirlenmiştir. Ayrıca çinko moleküler zar ve kanallarda stabilite sağlar ve bütünlüğün oluşmasında önemli rol oynar. Ancak plazmada %30-40'ı α-makroglobuline sıkıca bağlı olarak taşınır. Zn'nin %60-70'inin albümine gevşek bir şekilde bağlandığı gözlemlenmiştir. Normal erişkinlerde çinko eritrositlerde %75-88, plazmada %12-22 ve lökositlerde %3 olarak bulunur. Ayrıca serumdaki çinko konsantrasyon seviyesi, plazma seviyesinden % daha yüksektir. %16 oranında daha yüksek olmasının nedeninin hemoliz, pıhtılaşma sırasında trombosit hücrelerinin parçalanması ve plazmada biraz daha fazla seyrelme nedeniyle olduğu bilinmektedir [97]. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda çinkonun protein redoks aktivitesi olmadığı için sağlam/dayanıklılığa bağlıdır. Çinkoya benzer moleküler etki gösteren demir ve bakır elementleri dışında çinkonun canlılarda sadece +2 valansta bulunduğu için indirgenme veya oksidasyona uğramadığı araştırmalarla desteklenmiştir [98].

Yapılan güncel çalışmalara göre çinkonun birçok metabolik aktivitede önemli aşamalarında rol oynadığı saptanmıştır. Özellikle karbonhidratlar ,lipidler, proteinlerin sentezi ve metabolizmasının yanı sıra nükleik asit sentezi, gen ekspresyonu, embriyogenez, üreme, sistemi ve gibi hayati fonksiyonlarda önemli etki ettiği tespit edilmiştir [99]. Yapılan diğer çalışmalarda Karbonhidratların ana moleküler yapısında çinkonun tespit edilmiş sonraki diğer çalışmalar enzim 1940 yılında en az 200 enzimin çinko içerdiğini saptanmıştır.Çinkoelementinin eksikliğinde enzimlerin fonksiyonel

bozukluklarının olduğu gösterilmiştir [100]. Çalışmalarda çinko elementinin 300'den fazla enzimin önemli moleküler yapısal ana parçası olduğu alkalın fosfataz, alkol dehidrojenaz, DNA, RNA polimeraz polimeraz, süperoksit dismutaz, glutamik, , karboksipeptidaz AB, aldolaz, amilaz, laktik ve malik dehidrojenaz gibi transkripsiyon faktörlerinde de bulunur, proteinaz ve fosfolipaz önemli rol aldığı bulgularla desteklenmiştir [101]. Ayrıca eritrositlerdeki karbonik anhidraz enzimi çinkodan zengin olduğu için plazmadaki çinko miktarından 10 kat fazladır saptanmıştır [102].

2.4.2 Tiroid fonsiyon bozuklukları ve bakır eser element ilişkisi

Birçok protein için kofaktör olan bakırın insan metabolizmasında absorpsiyonu duodenum ve mideden sağlanır. Bakır plazmada %90-95 olarak α 2-globuline bağlı seruloplazmin şeklinde bulunmaktadır. Aminoasit histidin ve albümine bağlı olarak karaciğere ulaşır. Serumda serbest bakır 10-15 μ g/dL; total bakır yetişkinlerde 65-140 μ g/dL olarak bulunur. Erişkin bir bireyde günlük Cu alım miktarı 2-5 mg düzeyindedir. Bakırın %32'lik kısmı olan 0.6-1,6 mg kadarı absorbe edilirken, 0.5-1,3 mg kısmı safrayla atılmaktadır. 0.1-0.3 mg barsaklara geçişi direkt sağlanırken, çok az miktarı (0.01-0.1 mg) idrar yoluyla ve eser miktarda terle atılım gerçekleştirdiği bilinmektedir [103].

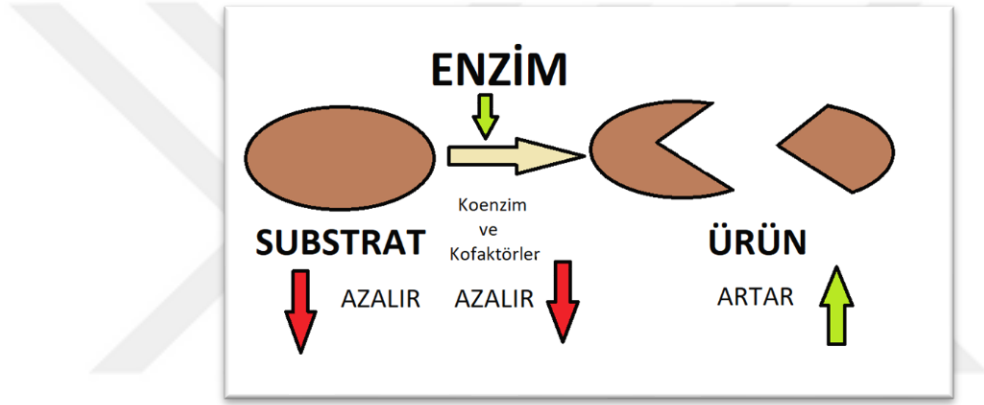
Yapılan birçok güncel çalışmada bakır elementinin çok sayıda proteinin kofaktörü olduğu ve insan metabolizmasında mide duodenum emilimi tarafından sağlandığı tespit edilmiştir. Ayrıca bakır, moleküler yapısında α 2-globuline bağlı seruloplazmin olarak plazmada %90-95 olarak bulunduğu bilinmektedir. Bakır elementi aktivitesini histidin ve albümin amino asitlerine bağlanarak karaciğere ulaşır ve fonsiyonlarının karaciğerde gösterir [104]. Plazmada serbest bakır 10-15 μ g/dL; toplam bakır miktarı sağlıklı bireylerde 65-140 μ g/dL olarak bulduğu bilinmektedir. Normal sağlıklı bir kişilerde günlük Cu alım miktarı 2-5 mg olarak belirlenmiştir. Bununla beraber ortalama olarak %32 olan bakırın 0.6-1.6 mg'ı emilirken, 0.5-1.3 mg'ı safra kesesi yoluyla vücutta atılımı sağlanır. Cu 0.1-0.3 mg'ın direk olarak bağırsaklara geçtiği, çok küçük bir kısmının (0.01-0.1 mg) ise idrar ve eser miktarda ter yoluyla vücutta tahliye edilir [105].

Birçok çalışmada Cu elementinin vücutta hemen hemen tüm dokularda lokalize ettiği bilinmektedir. Normal sağlıklı bireylerde ortalama olarak toplam 80 mg bulunduğu tespit edilmiştir. Buna ek olarak bakırın 8 mg'ı karaciğerde bulunduğu ve önemli oranda rol aldığı saptanmıştır. Vücutumuzdaki birçok organda, metabolik aktivite ve

moleküler yapılarında önemli rol alır. Özellikle böbrekteki ,beyin, kalp bakır miktarları, kemik ve kastaki bakır seviyelerine göre daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir.Aynı zamanda vücuttaki kitle oranında kemik ve kas yüksek miktarda olduğu için vücudun %50 bakırın içerdiği bilinmektedir [106].

2.4.3 Enzim aktivitesi ölçümü

Enzim aktivitesinin ölçümü substratın fizikokimyasal özelliklerini ürününkilere göre ölçülebilir bir şekilde ayırt edebilmesi etrafında tasarlanır [84]. Bir enzimin aktivitesi ölçülmek istendiği takdirde reaksiyona giren substrat konsantrasyonunun azalması, reaksiyon sonucu oluşan ürün konsantrasyonunun artışı veya reaksiyon sırasında tüketilen koenzim veya kofaktör konsantrasyonunun azalmasından yararlanılır.



Şekil 2.7 : Reaksiyon sırasında artan ve azalan bileşenler.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Yöntem

3.1.1 Çalışma yeri ve zamanı

Tez çalışması Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi bünyesinde 12.11.2019-21.05.2021 tarihleri arasında yürütülmüştür. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Rektörlüğü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12/07/2019 ve 11773 sayılı belge ile onaylanmıştır

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran hipertiroidi, hipotiroidi, Graves ve Hashimoto hastalık kesin tanı kriterleri ile uyumlu ve tanısı olan hasta serumlarıyla yapılan çalışmaların neticesinde elde edilmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen bulgular Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Biyokimya rutin laboratuvarında otomatize klinik kimya analizöründe kullanılarak bulgular saptanmıştır.

Bu tez çalışmasında yapılan deneysel çalışmalar Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Araştırma Merkezi ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Rutin Biyokimya Laboratuvarı'nda 12.11.2019-21.05.2021 tarihleri arasında yapılmıştır.Yapılan çalışma, 09.2019/19 tarihli 5224 sayılı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi ve 12/07/2019 ve 11773 sayılı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu izni alındıktan sonra çalışmaya başlanılmıştır. Hastanemiz bünyesinde çalışmalarını sürdüren rutin biyokimya laboratuvarına tez çalışması için yetkili olan Endokrinoloji hekimi tarafından kan alma birimine yönlendirilen aday hastalardan gelen ve istenen testler çalışılıp sonucu verildikten sonra atılacak serum örnekleri kullanılarak çalışma sonuçlandırılmıştır.

3.1.2 Araştırma evreleri ve hasta popülasyonu seçimi

3.1.2.1 Numune dahil edilme kriterleri

Bu tez çalışması etik kurul kararıyla belirlenen kriterler doğrultusunda üç grup arasında gerçekleştirilmiştir.

- 50 Erkek ve 50 bayandan oluşan sağlıklı grup
- 29 Erkek ve 25 bayandan oluşan T3, T4 ve TSH hormon seviyesine göre Hipertiroidizm (Graves hastalığı) tanısı olan hastalar
- . 25 Erkek ve 27 bayandan oluşan T3, T4 ve TSH hormon seviyesine göre Hipotiroidizm (Haşimoto hastalığı) tanısı olan hastalar

20-65 yaş arasında; 29 erkek, 25 kadın toplam 54 Graves hastası ve 29 erkek, 25 kadın toplam 54 Hashimoto hastası ile 50 erkek, 50 kadından oluşan ötiroidik sağlıklı gruplar arasında çalışma yapılmıştır. İlk tanı ve daha önce tiroid veya herhangi bir hormon tedavisi almamış olan hasta numuneleri ile çalışılmıştır. Kanser, hepatit, diyabet, hipertansiyon gibi kronik hastalık tanıları ve gebe olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmada Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar arasından yeni kesin tanı almış yüksek T3, T4 ve TSH parametreleri olan, klinisyene sonuç verildikten sonra tıbbi atık olarak imha edilecek hasta numuneleri kullanılmıştır. Okumalar Abbott Architect Auto-Analyser c8000 ile çalışılmıştır. Bu sonuçlara göre hipertiroidi olmak üzere iki farklı hasta grubu oluşturulması planlanmıştır. Serbest T3, T4 ve TSH hormon düzeyleri referans aralığında olan ilaç kullanmayan, kanser, tansiyon, diyabet gibi hastalıkları olmayan sağlıklı erişkin bireylerin örneklerinden ötiroid kontrol grubu oluşturulmuştur. Ayrıca her iki grubun örneklerinden Anti tiroid peroksidaz (Anti-TPO), anti tiroglobulin (Anti-Tg), Tiroid Stimulating Immunoglobulin (TSI), aspartate aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), Laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin kinaz (CK), Zn, Cu, malat dehidrogenaz (MDH), izositrat dehidrogenaz (IDH) ve glutamat dehidrogenaz (GLDH) parametrelerinin düzeyleri ölçülmüştür. Proje için gerekli olan etik kurul ve hastane izni alınmıştır.

Çinko-bakır, IDH, MDH ve GLDH parametreleri ve standartları için Mega Tıp Rel Assay Diagnostic tam otomatize ölçüm kitleri tercih edilmiştir. Çinko miktarı, otomatize klinik kimya analizöründe kolorimetrik ölçümle 548 nm'de hesaplanma

sonuçlandırma çalışması yapılmıştır. Ayrıca 2-(5-bromo-2-piridilazo)-5-(N-nprofil-N-3-sulfoprofilamino) fenol (5 BrPAPs), çinkonun şelatörü olup, kırmızı-menekşe renk oluşumun olduğu izlenmiştir. Hasta grubundaki çinko ölçümlerinden önce, otoanalizöre kalibratör, konsantrasyon ve kontrol standartları sisteme uygun olan ve tez çalışması kriterlerini desteklemek tanımlanması yapılmıştır

Bakır elemen düzeyi, kolorimetrik yöntemle otoanalizörde ölçümleri sağlanmaktadır. Bununla beraber çinko elemnti gibi bakırın da şelatörü 4-(3,5-Dibromo-2piridilazo)-N-etil-N-(3-sulfoprofil)anilin (3,5-DiBr-PAESA) olup, 572 nm'de mavi rengini oluşturduğu izlenmiştir. Serumda veya plazmadaki bakır düzeyinin ölçümünden önce bakır kiti için kalibratör ve kontrol standartları sisteme uygun olan ve tez çalışması kriterlerini desteklemek tanımlanması yapılmıştır.

Ek olarak önemli karaciğer enzimleri belirteçleri olan ALT, AST, CK ve LDH aktivite ölçümleri Abbott Architect kitleri ile ölçümleri sağlanmıştır. Otoimmünite belirteç antikoru olan Anti TPO, Anti Tg antikoru ölçümler immünotürbidometrik yöntemle oto-analizör yapılan ölçümlerle tespit edilmiştir.

MDH enzim aktivitesi ölçümü için abcam marka (ref no: ab 183305) ve GLDH enzim aktivite ölçümü Sigma-Aldrich marka (ref no:MAK099-1KT) ticari kiti ile yapılmıştır.

3.1.2.2 Numune dışlama kriterleri

Bu tez çalışmasında etik kurulun belirlediği kabul ve dışlama kriterlerine uyumlu olarak nörolojik, akut anemi, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer, romatoid artrit, , böbrek, Diabetik hastalığı gibi herhangi bir hastalık sebebiyle ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışlama kriterleri olarak kabul edilmiştir. Ek olarak hepatit ve tansiyon tanısı, kanser ya da kanser öyküsü olan, bulunan bireyler ile, , antipsikotik, insülin ve antioksidan, serum lipit düşürücü ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca Gebe bireyler veya gebelik şüphesi olan ve gestasyonel diyabet öyküsü olan bayanlar ve ayrıca yaş aralığına uygun olmayanlar, çocuk ve bebekler çalışmada dışlama kriterlerine yer almıştır.

3.1.3 Çalışmada numunelerin toplanma aşamaları

Çalışmadaki hasta ve kontrol örnekleri Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Tıbbi Biyokimya laboratuvarına proje tez çalışması için yönlendirilen çalışma grubu hasta kanlarından elde edilmiştir. Toplanan örnekler çalışma başlamadan hastane yetkilileri tarafında resmi olarak beyan edilen Hastane

çalışma grubu kanı toplama izni alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir. Ayrıca proje için etik kurullara ve kurallara uygun şekilde ve hasta mahremiyetine dikkat edilerek toplanması sağlanmıştır. Çalışma grubunun numunelerinin toplanması işlemi Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ana Bilim Dalı tarafından onaylanmıştır.

Çalışma grupları kan örnekleri 10-12 saatlik açlıktan sonra, yetişkin hastalardan temin edilmiştir. Toplanması amaçlanan çalışma grupları kan tüpleri ile çinko ve bakır parametrelerinin çalışılması da göz önünde bulundurularak, jelsiz biyokimya tüpleri kullanılmıştır. Aynı zamanda çalışmanın nitelikli olarak sonuçlandırılması için önemli bir basamağı olan bu aşama bilgi işlem, kan alma, rutin biyokimya laboratuvarı ve endokrin polikliniği bölüm ve birimleriyle ortak yürütülerek titizlikle sonuçlandırılmıştır.

Çinko ve bakır eser elementlerin doğru tayini için jel içerikli sarı kapaklı tüplerin jel kısmı eser miktarda çinko, bakır ve bazı eser elementler ihtiva ettiği bilindiği için çalışmada kullanılmamıştır. Bunun yerine jeli oluşturan maddeler arasındaki çinko ve bakır, yüksek rpm santrifüj işleminde eser miktarda da olsa seruma karışıp interferans neden olmaktadır. Sonuçlara yansıtacak olan interfere durumu hasta sonucunun netlik ve kesinlikten sonuç tespitini engelineceğinden tercih edilmemiştir.

Böylece çalışma gruplarında jelsiz tüpler 10 mL BD Vacutainer CAT Activator Tube REF 367896 kırmızı kapaklı tüpler çalışma süresi boyunca kullanılmıştır.

Çalışma gruplarında çinko ve bakır parametreleri için bir adet kırmızı kapaklı jelsiz tüp, hormon parametreleri için ise adet EDTA içerikli sarı kapaklı tüpler titizlikle kullanılmıştır.

Tiroit otoimmünite antikor testi tayini çalışma prensibi gereği tam kan ile gerçekleştirildiğinden dondurulup saklanması ve tekrar işleme alınması biyokimyasal yapıyı ve aktivitesini olumsuz yönde etkilediği için örnekler alındıkların gün çalışılmıştır. Bu sebebler doğrultusunda otoimmünite antikor parametre numunenin alındığı gün çalışılmış ve kesin tanı olarak sonuçlandırılmıştır. Çalışma gruplarında kullanılan jelsiz tüpler 10 dk 3000 rpm ile santrifüj işlemi yapılmıştır. Numunelerin hormon düzeyi ve biyokimya parametreleri de aynı gün otoanalizör biyokimya cihazında kullanılarak sonuçlandırılmıştır. Bu deneysel çalışmalar doğrultusunda elde edilen serum örneklerinin numaralandırma ile kayıt işlemleri yapıp excel dosyalarında depolanmıştır. Alınan serum örnekleri 2ml ependroflara çinko ve bakır parametreleri çalışmasının yapılacağı güne kadar -80 °C standart saklama koşulları

altında muhafaza edilerek depolanmıştır. Tez çalışması deneysel çalışmaları yapılacağı günde 24 °C oda ısısında çözdürülüp analiz işlemleri yapılmıştır. Aynı standart prosedürler kontrol grubu kriterlerine uyumlu hasta örnekleri için de yapılmıştır.

3.2 Gereç

3.2.1 Araştırmada kullanılan cihazlar, kimyasallar ve sarf malzemeler

Tablo 3.1: Araştırmada kullanılan cihazlar, kimyasallar, sarf malzemeleri ve markaları.

Cihaz/Kimyasal	Marka
Otomatik pipetler	CAPP, Almanya; Eppendorf, Almanya.
Distile su cihazı	Millipore Co., ABD
Ultra saf su cihazı	Sartarius Stedim Biotech, Almanya
Otoklav	Nüve Steamart, Türkiye
Hassas terazi	Daihan, Kore
Santrifüj	Hettich, Almanya; Nüve Steamart, Türkiye
Vorteks	Stuart, İngiltere
Isıtıcı blok	Denville Scientific, ABD
Buz makinesi	Scotsman, İtalya
Buzdolabı (+4°C)	Beko, Türkiye
Derin dondurucu (-20°C, -80°C)	Uğur, Türkiye; Haier, Çin
pH metre	Hanna Instruments, ABD
Manyetik ısıtıcı karıştırıcı	Stuart, İngiltere
Orbital çalkalayıcı	Benchmark, ABD
İnkübatörlü çalkalayıcı	Benchmark, ABD
Isıl döngüleyici (PCR cihazı)	Bio-Rad, ABD; Sacem, Türkiye
Etüv	Nüve, Türkiye
Çeker ocak	Vortice, İspanya
Yatay jel elektroforez sistemi	Major Science, ABD
pH Metre	Hanna Hi2211
Santrifüj	Nüve NF1200R
Manyetik Karıştırıcı	Stuart CB162
Otoanalizör	ABBOTT ARCHITECT c8000 ve c16000
-80 °C soğutucu	Haier
Saf su arıtma	New Human UP
Otomatik pipet	Gilson, Axypet
Pipet ucu	IsoLab (5000, 1000, 200, 20 µL)
Cam sarf malzemeler	Isolab
Vorteks	Dlab MX-S
Jel görüntüleme sistemi	Fusion Fx7, Fransa

Tablo 3.1 (devamı) : Araştırmada kullanılan cihazlar, kimyasallar, sarf malzemeleri ve markaları.

Cihaz/Kimyasal	Marka
Spektrofotometre	Schimadzu UV-1800 240V, Japonya
pH-metre	Milwaukee, Mi 151, Rocky Mount, ABD
Otomatize klinik kimya analizörü	Abbott Architect c8000 ve c16000i (Illinois, ABD)
Kuvartz küvet	ISOLAB Laborgeraete GmbH, Wertheim Almanya
Liyofilizatör	Labconco, ABD
Sonikatör	Qsonica, ABD
LB broth ve agar	Sigma-Aldrich, Almanya
Ampisilin	Sigma-Aldrich, Almanya
Zeocin	Invitrogen, ABD
Agaroz	Invitrogen, ABD
Kloramfenikol	Invitrogen, ABD
Etidyum bromür	EMD Millipore, Almanya
LB broth ve agar	Sigma-Aldrich, Almanya
Sodyum dodesil sülfat (SDS)	Sigma-Aldrich, Almanya
DNA jel yükleme boyası	New England Biolabs, İngiltere
Absolüt Etanol	Sigma-Aldrich, Almanya
Metanol	Sigma-Aldrich, Almanya
İzopropanol	Sigma-Aldrich, Almanya
Sodyum asetat	Sigma-Aldrich, Almanya
Tris bazı	Thermo Fisher Scientific, ABD
α – ketoglutarik asit	Sigma-Aldrich, Almanya
NADPH	Sigma-Aldrich, Almanya
β -Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat	Sigma-Aldrich, Almanya
Sodyum klorür	Sigma-Aldrich, Almanya
Bovin Serum Albumin	Sigma-Aldrich, Almanya
Tween 20	Sigma-Aldrich, Almanya
Glisin	Thermo Fisher Scientific, ABD
Coomassie blue boyası R250	Interchim, Fransa
N,N,N',N2-tetrametilen- diamin (TEMED)	Sigma-Aldrich, Almanya
Hidroklorik asit	Sigma-Aldrich, Almanya
Absolüt Etanol	Sigma-Aldrich, Almanya
LB broth ve agar	Sigma-Aldrich, Almanya
Ampisilin	Sigma-Aldrich, Almanya
Zeocin	Invitrogen, ABD
Agaroz	Invitrogen, ABD

Tablo 3.1 (devamı) : Araştırmada kullanılan cihazlar, kimyasallar, sarf malzemeleri ve markaları.

Cihaz/Kimyasal	Marka
DNA jel yükleme boyası	New England Biolabs, İngiltere
Coomassie blue boyası R250	Interchim, Fransa
Akrilamid	Sigma-Aldrich, Almanya
N,N'-metilbisakrilamid	Sigma-Aldrich, Almanya
Metanol	Sigma-Aldrich, Almanya
Sodyum sitrat	Sigma-Aldrich, Almanya
Sitrik asit	Sigma-Aldrich, Almanya
Tris baz	Sigma-Aldrich, Almanya
Tris HCl	Sigma-Aldrich, Almanya
Triton-X 100	Sigma-Aldrich, Almanya
Etilen glikol	Sigma-Aldrich, Almanya
Gliserol	Sigma-Aldrich, Almanya
ProClin 900	Sigma-Aldrich, Almanya
Sodyum azid	Sigma-Aldrich, Almanya
İzositrat	Sigma-Aldrich, Almanya
Magnezyum klorür	Sigma-Aldrich, Almanya
Magnezyum sülfat	Sigma-Aldrich, Almanya
Mangan sülfat	Sigma-Aldrich, Almanya
Mangan klorür	Sigma-Aldrich, Almanya
Tergitol	Sigma-Aldrich, Almanya
Aseton	Sigma-Aldrich, Almanya
Teepol	Sigma-Aldrich, Almanya
Tween-80	Sigma-Aldrich, Almanya
Gliserol	Sigma-Aldrich, Almanya
Etanolamin	Sigma-Aldrich, Almanya
Sodyum sülfat	Sigma-Aldrich, Almanya
Potasyum klorür	Sigma-Aldrich, Almanya
Kalsiyum klorür	Sigma-Aldrich, Almanya
Potasyum bikarbonat	Sigma-Aldrich, Almanya
Potasyum fosfat	Sigma-Aldrich, Almanya
Lityum klorid	Sigma-Aldrich, Almanya
YPD Broth	Bio Base, ABD
Yeast nitrogen base	Invitrogen, ABD
Yeast ekstrat	Sigma-Aldrich, Almanya
Trypton	Sigma-Aldrich, Almanya
Etilendiamintetraasetik asit (EDTA)	Sigma-Aldrich, Almanya
Amonyumpersülfat (APS)	Sigma-Aldrich, Almanya

3.3 Araştırmada Kullanılan Kitler ve Çalışma Prensipleri

Çalışma grupları serumları için ARCHITECT c16000 otoanalizörü ile uyumlu Abbot Diagnostic ölçüm kitleri kullanılırken; çinko-bakır parametreleri ve standartları için Mega Tıp Rel Assay Diagnostic tam otomatize ölçüm kitleri kullanılmıştır.

Hormon testi düzeyi tayini için kemiluminesans immün ölçümü prensibiyle çalışan otomatize ticari kitler kullanılarak sonuçlar belirlenmiştir.

Çinko element düzeyi otomatize klinik kimya analizöründe kolorimetrik ölçümle 548 nm'de hesaplanarak sonuçlar tespit edilmiştir. Bunun beraber 2-(5-bromo-2-piridilazo)-5-(N-nprofil-N-3-sulfoprofilamino) fenol (5 BrPAPs), çinkonun şelatörü olup, kırmızı-menekşe renk oluşumunu izlenmiştir. Çalışma grupları örneklerinde çinko ölçümlerinden önce, otoanalizöre kalibratör ve kontrol standartları tanımlama işlemleri yapılmıştır.

Bakır düzeyi tespiti için, kolorimetrik yöntemle otoanalizörde ölçülmektedir. Bakırın şelatörü 4-(3,5-Dibromo-2piridilazo)-N-etil-N-(3-sulfoprofil)anilin (3,5-DiBr-PAESA) olup, 572 nm'de mavi rengini izlenmiştir. Serum veya Plazmadaki bakır düzeyinin ölçümünden önce bakır kiti için kalibratör ve kontrol standartları uygulanmıştır.

3.4 Araştırma İstatiksel Analizi

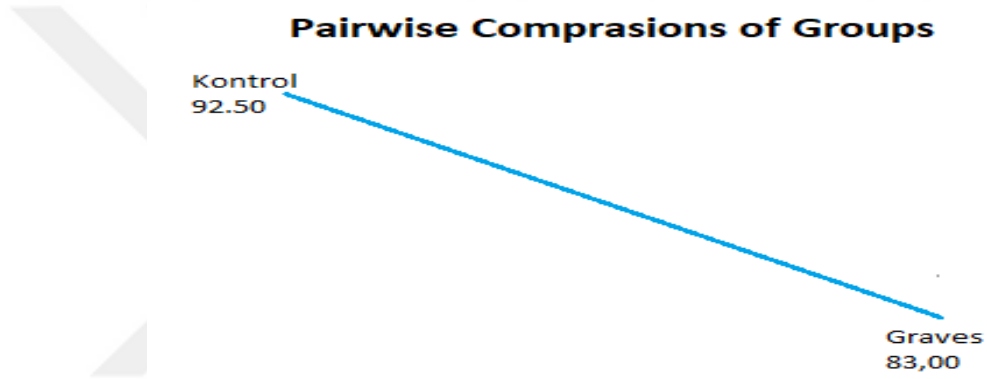
Veri sonuçları IBM SPSS Statistics v.22.0 windows programıyla analiz edilerek sonuçlar elde edilmiştir. Değişkenler arası ilişki için Pearson korelasyon kat sayısı dikkate alınarak hesaplanmıştır. İstatiksel analizlerde dikkate alınan $p < 0.05$ olup, istatistiksel anlamlı olarak kabul edilerek bulgular sonuçlandırılmıştır. Dağılımın homojenliği Kruskal-Wallis testi ile sonuçlar tespit edilmiştir. Elde edilen verilerin analizinde non-parametrik testler uygulanması çalışmamın özgünlüğü bakımında önem arz ettiği için tercih edilmiştir. Çalışmada yer alan üç grup arası karşılaştırmada anova tek yönlü varyans analizi yapılarak elde edilmiştir. Çalışmaya dahiil edilen gruplar arası ortalama değerlendirme paired-t testi ile değerlendirilmiş ve ortanca \pm SD hesaplaması yapılarak veriler elde edilmiştir. Aynı zamanda üç grup arası karşılaştırma pairwise anova testi ile işleme bulguları tespit edilmiştir. Çalışma grublarında yer alan yaş ve cinsiyetin parametreler üzerindeki etkisini ihmal etmek için kovaryans analizi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

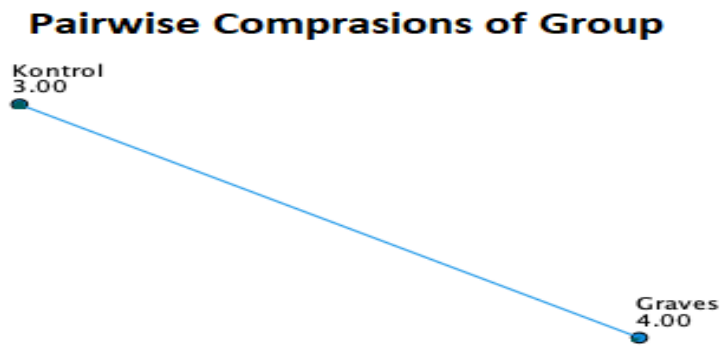
Çalışmada FT3, FT4, TSH, Anti-TPO, Anti-Tg, TSI, AST, ALT, LDH, CK, Zn, Cu, TOS, TAS, GLDH, IDH, KATALAZ, NTHIOL, TTHIOL, MDH, MPO seviyeleri değerlendirildiğinde 54 Graves ve 54 Hashimoto hasta grubu olmak üzere toplam 108 kişi anlamlı ortanca ve korelasyon bulunduğunu tespit edilmiştir. Bu doğrultuda demografik değerlendirme dikkate alındığında, bireylerin genel yaş ortalaması $44 \pm 13,85$ olarak saptanmıştır. Buna göre hastaların yaş ortalaması $44,5 \pm 13$. Olarak tespit edilmiştir. Çalışmadaki çalışmada yer alan hastaların yaş ortalaması değerlerinin korele olması analizler, değerlendirmeler ve öneriler açısından anlamlı olmuştur.

Graves hasta grubunda TAS seviyesi ile çinko ve izositrat dehidrogenaz enzim aktivitesi negatif korelasyon göstererek anlamlı görülürken (sırasıyla $r:-0.374$; $p:0.005$, $r: -0.398$, $p:0.005$) glutamat dehidrogenaz ile pozitif korelasyon gözlenmiştir ($r:0.423$, $p:0.002$). Graves hasta grubunda önemli tanı parametresi olan Anti Tg ile bakır arasında yüksek seviyede pozitif korelasyon anlamlı ($r: 0,163$; $p:0.000$) gözlenmiştir. Ayrıca karaciğer böbrek kaslarında önemli belirteç olarak bilinen ALT ve AST serum aktiviteleri kontrol grubundan önemli derecede yüksek olup enzimleriyle GLDH, IDH ve MDH pozitif anlamlı korelasyon (sırasıyla GLDH $r:0,577$; $p:0.000$, IDH $r:0,301$; $p: 0.006$, MDH $r:0,399$; $p: 0.008$) görülmüştür. Bununla beraber vücutta hemen her hücrede tespit edilen LDH enzim ile oksidatif parametresi olan TAS, TOS (TAS $r:-0,334$; $p:0.004$, TOS $r:0,302$; $p:0.007$) anlamlı negatif korelasyonu böylece LDH enzim ile Krebs döngüsü enerji metabolizmasında önemli rol oynayan enzimleri olan IDH, MDH, (IDH $r:0,356$; $p:0.002$, MDH $r:0,608$; $p:0.000$, Katalaz $r:0,532$; $p:0.000$) ile oksidatif stress parametresi TOS, MPO, total thiol, Native Thiol ve antioksidan Katalaz ile pozitif ve negatif anlamlı korelasyon (TOS $r: 0,646$; $p:0.000$, MPO $r:0,674$; $p:0.000$, TTHIOL $r:0,377$; $p:0.008$, Native Thiol $r:0,774$; $p:0.000$) görülmüştür. Aynı hasta grubunda malat dehidrogenaz enzim aktivitesi ile myeloperoksidaz enzim aktivitesi arasında pozitif korelasyon ve anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($r:0.383$, $p:0.004$). Hasta ve sağlıklı kontroller arasında MDH, TTHIOL, NTHIOL, GLDH, CU

seviyesi yüksek derecede anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.001$). Ayrıca hasta ve sağlıklı kontroller arasında IDH enzim aktivite düzeyleri anlamlı olarak farklı bulundu. Tüm sonuçları değerlendirdiğimizde hem oksidatif stress, antioksidan enzimlerinin, Krebs döngüsü enzimlerinin ve karaciğer enzimlerinin değerlerinin korele olması analizler, değerlendirmeler ve öneriler açısından anlamlı sonuçlar elde ettiğimizi desteklemiştir. Böylece elde edilmiş olan her parametre arasındaki anlamlı korelasyon sonucu oksidan/antioksidan dengesi; serbest radikallerin hücrede birikmesi oksidatif strese ve hücre hasarıyla sonuçlanması ve hücre reaktif oksijen türlerinde artışın hipertriodi ve otoimmün hastalık olan Graves hastalığı gibi birçok hastalıkların patogenezinde rol oynadığı bilgisine ulaşılmıştır. Graves hastalarında hücre hasarı önlemedeki rolü sürekli olarak araştırılmasında önemli olduğunu göstermektedir.

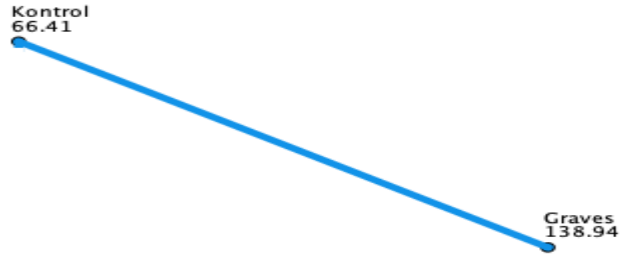


Şekil 4.1: Serum çinko seviyeleri ortanca değerinin gruplar arasında karşılaştırması. Hasta ve sağlıklı kontroller arasında IDH enzim aktivite düzeyleri anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.001$).



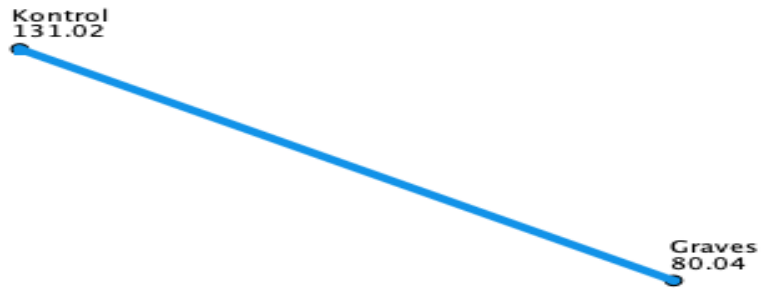
Şekil 4.2: Serum IDH aktivite düzeyleri ortanca değerlerinin karşılaştırılması.

Pairwise Comparisons of GRUP



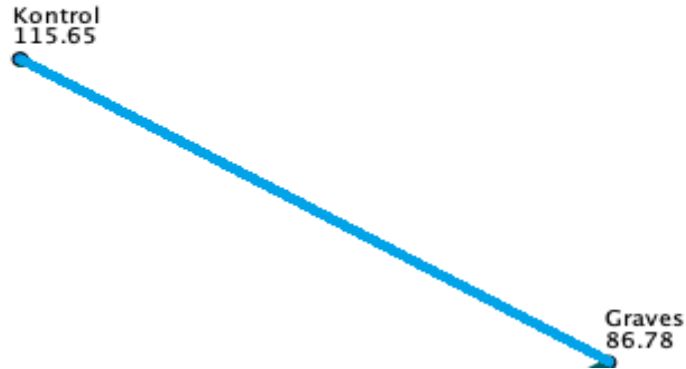
Şekil 4.3: Serum MDH aktivite düzeyleri ortanca değerlerinin karşılaştırılması.

Pairwise Comparisons of GRUP



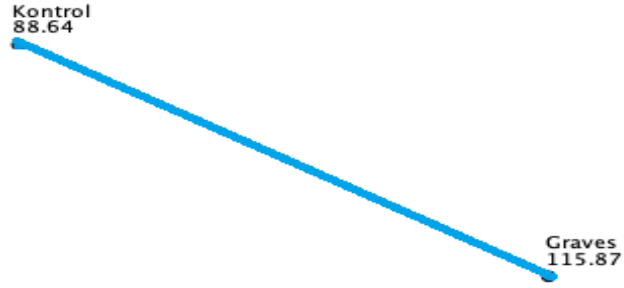
Şekil 4.4: Serum TAS aktivite düzeyleri ortanca değerlerinin karşılaştırılması.

Pairwise Comparisons of GRUP



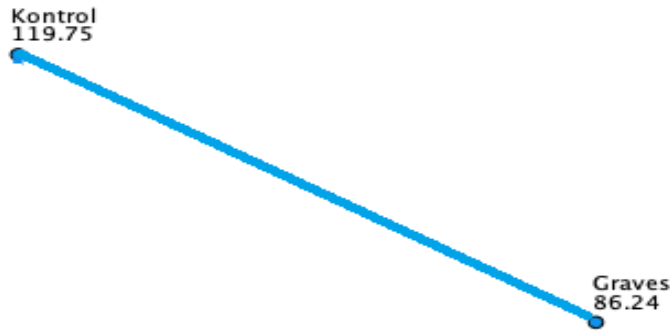
Şekil 4.5 : Serum TOS aktivite düzeyleri ortanca değerlerinin karşılaştırılması.

Pairwise Comparisons of GRUP



Şekil 4.6: Serum GLDH aktivite düzeyleri ortanca değerlerinin karşılaştırılması.

Pairwise Comparisons of GRUP



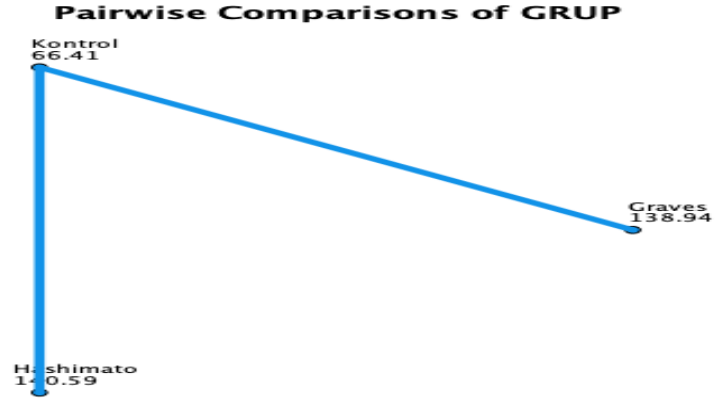
Şekil 4.7: Serum CU aktivite düzeyleri ortanca değerlerinin karşılaştırılması.

Bu araştırmada yer alan hashimato hasta grubunda AST, ALT ve LDH ile TAS, TOS, KATALAZ anlamlı pozitif ve negatif (AST r: 0,670; p:0.000, LDH r:0,570; p:0.000, TASr:0,354;p:0.009,TOS,r:0,778;p:0.000,KATALAZ r:0,566; p:0.000)korelasyon gözlemlenmiştir.

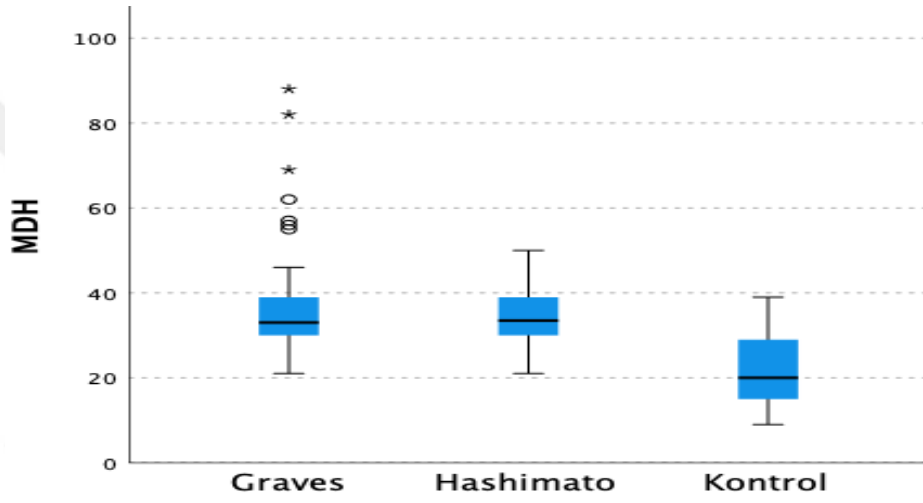
Hashimato hastlarında IDH, GLDH, MDH ile ALT, AST, LDH yüksek seviyede anlamlı korelasyon (IDH r:0,345; p:0.000, GLDH r: 0,607; p:0.000, MDH r: 0,428p:0.001, ALT r: 0,667p:0.000, ASTr: 0,345 p:0,003, LDH r:0,486 p:0.000) bulunmuştur.

Tablo 4.1: Hashimato hasta grubu korelasyon değerlendirilmesi.

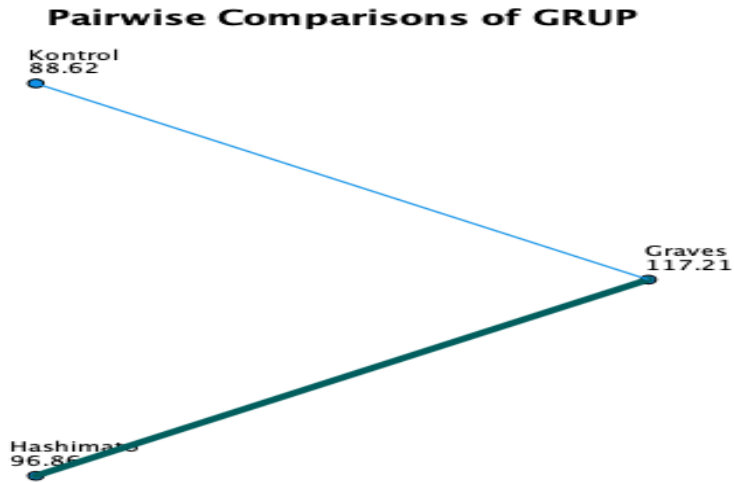
	ALT	AST	LDH	IDH	MDH	GLDH
ALT	1	0,570**	0,315**	0,667*	0,428**	0,499*
AST	0,570**	1	0,590**	0,345**	0,425**	0,778**
LDH	0,315**	0,590**	1	0,486**	0,425**	0,607**
IDH	0,667**	0,345**	0,486**	1	0	0,504**
MDH	0,428**	0,425**	0,425**	0	1	0
GLDH	0,499**	0,778**	0,607**	0,507*	0	1



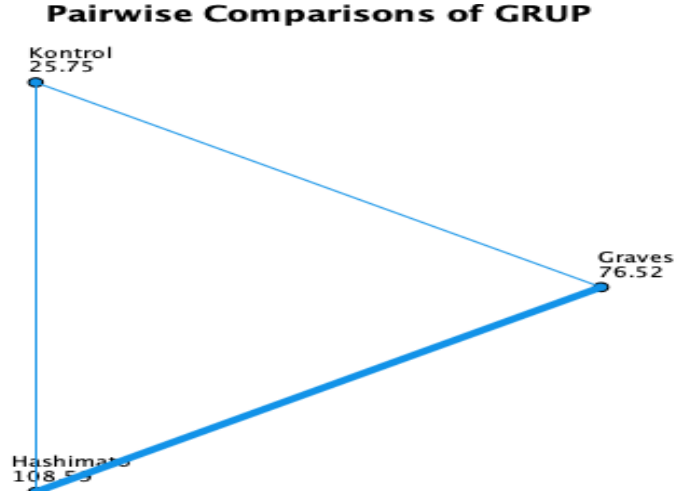
Şekil 4.8: Serum MDH aktivite düzeyleri korelasyon değerlerinin karşılaştırılması.



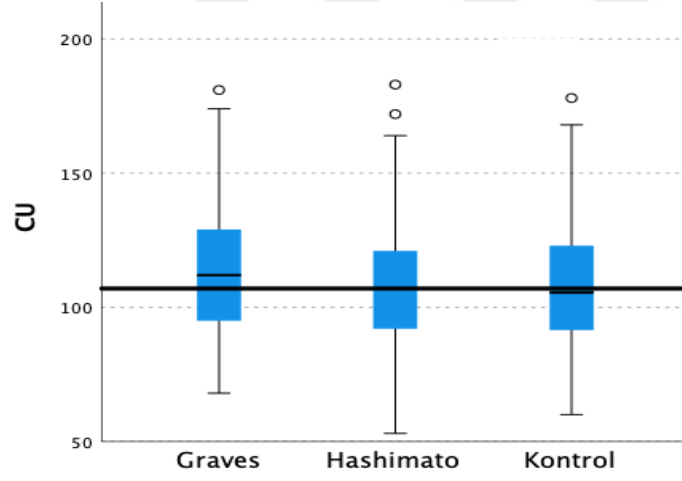
Şekil 4.9: Hashimato hasta grubu MDH ortanca değerlendirilmesi



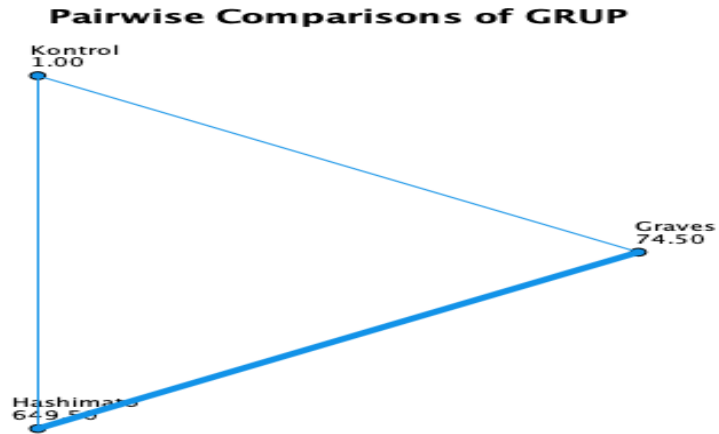
Şekil 4.10: Serum IDH aktivite düzeyleri korelasyon değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 4.11: Serum GLDH aktivite düzeyleri korelasyon değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 4.12: Hashimato hasta grubu CU ortanca değerlendirmesi



Şekil 4.13: Serum GLDH aktivite düzeyleri korelasyon değerlerinin karşılaştırılması.

Tiroit foksiyon bozukluğu hastalıklarında ve otoimmune Graves ve hashimato hasta profileri ile bu çalışmada analizlerle örtüşen ve literatürdeki veriler ilede desteklenerek sonuçlar sağlanmıştır. Bu sonuçlara dogrultusunda genel ortalama değerlendirilmesinde Graves ve Hashimato hastalarının, ortanca ve korelasyon normal olan kontrol grubuna göre ileri yüksek değerler olması anlamlı ALT, AST, LDH ile anlamlı MDH, IDH, GLDH korelasyon olduğu saptanmışve bulgularlada desteklenmiştir.

Ek olarak çalışma grubu ve kontrol grubuna göre ileri düzeyde anlamlılıkta MDH, IDH, GLDH, CU,ZN seviyelerinde yükseklik varken ALT,AST,LDH seviyeleri dūřüktür. ALT, AST, LDH hemde MDH, IDH,GLDH,CU,ZN benzer etki göstermesindeki fonksiyonu ve mitokondri sayısının artmasına katılmasının bu neticelere sebep olduğu literatür alışmalarıylada desteklenmektedir. Yapılan literatüre verileri ve çalışmamız sonucunda elde edilen analiz sonuçlar dogrultusunda Graves ve Hashimato hastalarda önemli seviyede MDH, IDH, GLDH, CU, ZN yüksekliği ön plana çıkarken, kontrol hastalarında anlamlı ALT, AST,LDH dūřüklüęünün önemli tanı belirteçleri olduğunu desteklemektedir. Graves ve Hashimato hastalarında ise ALT, AST, LDH dūřüklüęü ve MDH, IDH, GLDH, CU,ZN yüksekliği dikkate değer bir şekilde netlik kazanan bulgular sağlamaktadır.

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada Gravesve Hashimoto hastaları ile ötiroidik sağlıklı kontrol grubu arasında eser elementlerden çinko ve bakır, TCA siklüsü enzimlerinden malat dehidrojenaz, izositrat dehidrojenaz ve glutamat dehidrojenaz enzim aktivitelerini ve oksidatif durum değerlendirmesi amacıyla da total antioksidan status (TAS), total oksidan status (TOS) seviyeleri arasında anlamlı fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Bulgularımıza göre kontrol grubuyla hastaların serum çinko seviyeleri anlamlı derecede farklıydı. Çinkonun tiroid hormon metabolizması üzerinde deiyodinaz enzimlerinin aktivitesini, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) sentezini düzenleme, tiroid hormone sentezinde görevli transkripsiyon faktörlerinin sentezlenmesi, modüle ederek tiroid hormonlarının metabolizmasında önemli bir rol oynar [107]. Bu sebeple Tiroid hormone düzeyi yüksek olan Gravesve hashimoto hastalarında bu eser elementin seviyesi kullanıma bağlı düşecektir.

Bizim bulgularımıza göre hasta ve sağlıklı gruplar arasında serum IDH enzim aktivitesi farklıydı. Czyzewska ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı çalışmada bizim bulgularımızın aksine hipotiroidinin karaciğer ve kalp dokusunda IDH enzim aktivitesinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir. Tiroid hormone replasmanı ile bu seviyenin düştüğü bildirilmiştir [107,108].

Preklinik dönemdeki kontrollerin tiroid ve otoimmune hastalıkları komplikasyonlarını ve erken ölüm riski durumunu azaltabileceği yapılan literatür çalışmaları verileri ile desteklemektedir. Bu anlamda kişilerin ALT, AST, LDH, Anti-TPO, Anti-Tg, TSI ve TAS, TOS MDH, IDH, GLDH, CU, ZN parametrelerini rutin bir şekilde takip ettirmelerinin önemi saptanmıştır.

Bu sonuçlar doğrultusunda tiroid ve otoimmune erken tanı dönemindeki hastaların erken tedavi edilmesi, önemli bir halk sağlığı problemi olan otoimmune hastalıkların maliyetleri de düşüreceği tespit edilmiştir. Otoimmune hastalıkların dünya genelinde artan prevalansı düşünüldüğünde, hastalığın oluşum öncesi belirti ve sinyallerini ifade eden ALT, AST, LDH, Anti-TPO, Anti-Tg, TSI ve TAS, TOS MDH, IDH, GLDH,

CU, ZN üzerine daha fazla araştırma yapılması literatüre çalışmalarında ileri dönük tanı tedavi takip diğer metabolik hastalıklarla olan anlamlı kolerasyonu ve önemli moleküler belirteç aday olmaları göz önüne alınarak bilime ve canlı yaşamının devamlılığı konusunda önemli adımlar atılmasına ve değerli çalışmalar yapılmasına öncelik oluşturacak araştırmalar niteliğini taşımaktadır.



KAYNAKLAR

- [1] **Milette, F., Lehoux, J., Bellabarba, G.** (2015). Relationship between Hepatic Malate Dehydrogenase and Thyroid Hormones in the Chicken during Embryogenesis and Neonatal Period. *The Endocrine Society*,108(1),0013-39974.P
- [2] **Czyewskai U., Tylicki A.** (2012). A Changes of activity and kinetics of certain liver and heart enzymes of hypothyroid and T3 -TREATED RATS. *J Physiol Biochem*,68(5), 345-351.P
- [3] **McGrowder D.A., Fraser YP., Gordon L., Crawford T. V., Rawlins J. M.** (2011). Serum creatine kinase and lactate dehydrogenase activities in patients with thyroid disorder. *Nigerian Journal of Clinical Practice*,14 (4), 444-457.P
- [4] **Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu (2019)**,Ankara, Türkiye Klinikleri, 2019.978-605-4011-37-7
- [5] **Vanderpump MP, Tunbridge W M.***The epidemiology of thyroid diseases.* **Bravermann LE, Utiger RD, editors**(2000). Werner and Ingbar's the thyroid: Aundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 467-73.
- [6] **Jarlov AE, Nygaard B, Hegedus L, Hartling SG, Hansen JM**(1998). *Observer variation in the clinical and laboratory evaluation of patients with thyroid dysfunction and goiter.* *Thyroid*, 8:393-8.
- [7] **Mooradian A. D. , Deebaj and Wong N.C. W.** (1991) *Age-related alterations in teh response of hepatic lipogenic enzymes to altered tyroid states in the rat.* *Journal of Endocrinology*,. 128,79-84109-115.
- [8] **Pangora J.A, Weinstein M, Devetak M.C, Soto R.J** (1974)*Red cell zinc and re cell zinc metalloenzymes in hyperthyroidisim.* *Acta Endocrinologica.* 76(8): 645-656)
- [9] **Zhang B, Tornmalm J, Widengren J, Vakifahmetoglu-Norberg H, Norberg E.**(2017). *Characterization of the role of the malate dehydrogenases to lung tumor cell survival.* *Journal of Cancer*,. 8(11):2088.
- [10] **Ozer J, Ratner M, Shaw M, Bailey W, Schomaker S.**(2008) *The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity.* *Toxicology*;245(3):194-205.
- [11] **Żelewski M, Świerczyński J.**(1991). *Malic enzyme in human liver: Intracellular distribution, purification and properties of cytosolic isozyme.* *European journal of biochemistry*,. 201(2):339-45.
- [12] **Erdal M, Sahin M, Hasimi A, Uckaya G, Kutlu M, Saglam K** (2008).*Trace Element Levels in Hashimoto Thyroiditis Patients with Subclinical Hypothyroidism,* *Biol Trace Elem Res.*123:1–7

- [13] **Przybylik E, Paweł M, Sylwia Z, Rymarz K, Hubalewska A.D**(2011). *Thyroid Disorders Assessments of Trace Elements, Clinical, and Laboratory Parameters*, Biol Trace Elem Res. 141:65–75
- [14] **Tasaki M, Hanada K, Hashimoto I**, (1993). *Analyses of Serum Copper and Zinc Levels and Copper/Zinc Ratios in Skin Diseases*, TheJournal of Dermatology,
- [15] **Chi HC, Chen SL, Liao CJ, Liao CH, Tsai MM, Lin YH, et al** (2012). *Thyroid hormone receptors promote metastasis of human hepatoma cells via regulation of Trail*. Cell Death Differ ;.19(11):1802– 14.
- [16] **Kim Hye Min, Lee Yu Kyung, Koo Ja Seung**(2016). *Expression of glutamine metabolism-related proteins in thyroid cancer*,Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine, Oncotarget, . 7,(33):53628-41.
- [17] **Burtis, C.A., E.R. Ashwood, and D.E. Bruns**,(1999). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3 ed. 1999. Clinical Chemistry.
- [18] **Bleeker, F.E., et al.**, (2009). *IDH1 mutations at residue p.R132 (IDH1(R132)) occur frequently in high-grade gliomas but not in other solid tumors* Hum Mutat, 2009. 30(1): p. 7-11.
- [19] **Hensley, C.T., A.T. Wasti, and R.J. DeBerardinis**,(2013). *Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities*. J Clin Invest.,123(9): p. 3678-84.
- [20] **Altman, B.J., Z.E. Stine, and C.V. Dang** (2016). *From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy*. Nature Reviews Cancer, 16(10): p. 619.
- [21] **ILouis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., & Cavenee, W. K.** (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*, 131(6), 803-820.
- [22] **Dang, L., Yen, K. & Attar, E. C.** (2016). IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics. *Annals of Oncology*, 27(4), 599-608.
- [23] **Al-Khallaf, H.** (2017). Isocitrate dehydrogenases in physiology and cancer: biochemical and molecular insight. *Cell Bioscience*, 7, 37.
- [24] **Arita, H., Narita, Y., Yoshida, A., Hashimoto, N., Yoshimine, T. & Ichimura, K.** (2015). IDH1/2 mutation detection in gliomas. *Brain Tumor Pathology*, 32(2), 79-89.
- [25] **Prilusky, J., Hodis, E., Canner, D., Decatur, W. A., Oberholser, K., & Martz, E.** (2011). Proteopedia: a status report on the collaborative, 3D web-encyclopedia of proteins and other biomolecules. *Journal of Structural Biology*, 175(2), 244-252.
- [26] **Ochoa, S.** (1948). Biosynthesis of tricarboxylic acids by carbon dioxide fixation; enzymatic mechanisms. *Journal of Biological Chemistry*, 174(1), 133-157.
- [27] **Bradshaw, P. C.** (2019). Cytoplasmic and Mitochondrial NADPH-Coupled Redox Systems in the Regulation of Aging. *Nutrients*, 11(3).

- [28] Mullen, A. R., Wheaton, W. W., Jin, E. S., Chen, P.-H., Sullivan, L. B., & Cheng, T. (2011). Reductive carboxylation supports growth in tumour cells with defective mitochondria. *Nature*, 481(7381), 385-388.
- [29] Menendez, J. A. & Lupu, R. (2007). Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. *Nature Review of Cancer*, 7(10), 763-777.
- [30] DeBerardinis, R. J., Mancuso, A., Daikhin, E., Nissim, I., Yudkoff, M., & Wehrli, S. (2007). Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 104(49), 19345-19350.
- [31] Wise, D. R., DeBerardinis, R. J., Mancuso, A., Sayed, N., Zhang, X. Y., & Pfeiffer, H. K. (2008). Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 105(48), 18782-18787.
- [32] Le, A., Lane, A. N., Hamaker, M., Bose, S., Gouw, A., & Barbi, J. (2012). Glucose-independent glutamine metabolism via TCA cycling for proliferation and survival in B cells. *Cell Metabolism*, 15(1), 110-121.
- [34] Knudson, A. G., Jr. (1971). Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 68(4), 820-823.
- [35] Núñez, F. J., Mendez, F. M., Kadiyala, P., Alghamri, M. S., Savelieff, M. G., & Garcia-Fabiani, M. B. (2019). IDH1-R132H acts as a tumor suppressor in glioma via epigenetic up-regulation of the DNA damage response. *Science Translational Medicine*. 11(479).
- [36] Gálvez, S. & Gadál, P. (1995). On the function of the NADP-dependent isocitrate dehydrogenase isoenzymes in living organisms. *Plant Science*, 105(1), 1-14.
- [37] D'Oto, A., Tian, Q. W., Davidoff, A. M. & Yang, J. (2016). Histone demethylases and their roles in cancer epigenetics. *Journal of Medical Oncology and Therapeutics*. 1(2), 34-40.
- [38] Ross, S. E. & Bogdanovic, O. (2019). TET enzymes, DNA demethylation and pluripotency. *Biochemical Society Transactions* 47(3), 875-885.
- [39] Liu, Y., Lang, F., Chou, F. J., Zaghloul, K. A. & Yang, C. (2020). Isocitrate Dehydrogenase Mutations in Glioma: Genetics, Biochemistry, and Clinical Indications. *Biomedicines*, 8(9).
- [40] Liu, A., Hou, C., Chen, H., Zong, X. & Zong, P. (2016). Genetics and Epigenetics of Glioblastoma: Applications and Overall Incidence of IDH1 Mutation. *Frontiers in Oncology*, 6(16).
- [41] Han, S., Liu, Y., Cai, S. J., Qian, M., Ding, J., ... & Larion, M. (2020). IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets. *British Journal of Cancer*, 122(11), 1580-1589.
- [42] Krell, D., Assoku, M., Galloway, M., Mulholland, P., Tomlinson, I. & Bardella, C. (2011). Screen for IDH1, IDH2, IDH3, D2HGDH and L2HGDH mutations in glioblastoma. *PLoS One*, 6(5), e19868.

- [43] **Akram, M.** (2014). Citric acid cycle and role of its intermediates in metabolism. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 68(3), 475-478.
- [44] **Chung, Y. H., Kim, J. A., Song, B. C., Song, I. H., Koh, M. S., ... & Lee, H. C.** (2001). Isocitrate dehydrogenase as a marker of centrilobular hepatic necrosis in the experimental model of rats. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 16(3), 328-332.
- [45] **Scheig, R.** (1996). Evaluation of tests used to screen patients with liver disorders. *Primary Care*, 23(3), 551-560.
- [46] **Burtis, C. A., Ashwood, E. R. & Bruns, D. E.** (1999). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 4 ed: Clinical Chemistry.
- [47] **Welsh, F. A.** (1972). Changes in distribution of enzymes within the liver lobule during adaptive increases. *J Histochemical Cytochemistry*, 20(2), 107-111.
- [48] **Guder, W. G. & Schmidt, U.** (1976). Liver cell heterogeneity. The distribution of pyruvate kinase and phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) in the liver lobule of fed and starved rats. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie*, 357(12), 1793-1800.
- [49] **Chung, Y. H., Jung, S. A., Song, B. C., Chang, W. Y., Kim, J. A., ... & Song, I. H.** (2001). Plasma isocitrate dehydrogenase as a marker of centrilobular hepatic necrosis
- [50] **Kim, M.J., et al.,**(2020). *Exploring the role of copper and selenium in the maintenance of normal thyroid function among healthy Koreans*. J Trace Elem Med Biol, **61**: p. 126558.
- [51] **Rasic-Milutinovic, Z., et al.,**(2017). *Potential Influence of Selenium, Copper, Zinc and Cadmium on L-Thyroxine Substitution in Patients with Hashimoto Thyroiditis and Hypothyroidism*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, **125**(2): p. 79-85.
- [52] **Nishiyama, S., et al.,**(1994). *Zinc supplementation alters thyroid hormone metabolism in disabled patients with zinc deficiency*. Journal of the American College of Nutrition, **13**(1): p. 62-67.
- [53] **Osborn, O. ve Olefsky, J. M. J. N. m.** (2012). The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. 18(3), 363.
- [54] **Linder, M. C. ve Hazegh-Azam, M. J. T. A. j. o. c. n.** (1996). Copper biochemistry and molecular biology. 63(5), 797S-811S.
- [55] **McCall, K. A., Huang, C.-c. ve Fierke, C. A. J. T. J. o. n.** (2000). Function and mechanism of zinc metalloenzymes. 130(5), 1437S-1446S.
- [56] **Ozturk, A., Baltaci, A. K., Mogulkoc, R., Oztekin, E. ve Kul, A. J. N. L.** (2005). The effects of zinc deficiency and testosterone supplementation on leptin levels in castrated rats and their relation with LH, FSH and testosterone. 26(5), 548-554.
- [57] **Underwood, E. J.** (1971). Trace elements in human and animal nutrition. Ed. 3. New York, USA, Academic Press, Inc.
- [58] **Cantürk, Z., Çetinarslan, B., Tarkun, I., Cantürk, N. Z., Özden, M. ve Duman, C. J. T.** (2003). Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. 13(10), 971-977.

- [59] **Handisurya, A., Pacini, G., Tura, A., Gessl, A. ve Kautzky-Willer, A. J. C. e.** (2008). Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical (SH) and overt hypothyroidism (OH). *69*(6), 963-969.
- [60] **Van Looij, M. A., Meijers-Heijboer, H., Beetz, R., Thakker, R. V., Christie, P. T., Feenstra, L. W.,Neurotology.** (2006). Characteristics of hearing loss in HDR (hypoparathyroidism, sensorineural deafness, renal dysplasia) syndrome. *11*(6), 373-379.
- [61] **Angelova, M., Asenova, S., Nedkova, V. ve Koleva-Kolarova, R. J. T. J. o. S.** (2011). Copper in the human organism. *9*(1), 88-98.
- [62] **Dhawan, D., M. Singh Baweja, and V. Dani,** (2007). *Zinc sulphate following the administration of iodine-131 on the regulation of thyroid function, in rats.* *Hell J Nucl Med*, **10**(3): p. 167-71.
- [63] **Czyzewska, U., et al.,** (2012). *Changes of activity and kinetics of certain liver and heart enzymes of hypothyroid and T 3-treated rats.* *Journal of physiology and biochemistry*, 2012. **68**(3): p. 345-351.
- [64] **McIver, B. and J.C. Morris,**(1998). *The pathogenesis of Graves' disease.* *Endocrinol Metab Clin North Am*, **27**(1): p. 73-89.
- [65] **Noli, L., et al.,**(2020). *Effects of thyroid hormone on mitochondria and metabolism of human preimplantation embryos.* *Stem Cells*, **38**(3): p. 369-381.
- [66] **Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ, Muller I, Ezra DG, Dayan CM, et al** (2020). New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves' orbitopathy. *Nat Rev Endocrinol* ,**16**:104–16.
- [67] **Diana T, Ponto KA, Kahaly GJ** (2020). Thyrotropin receptor antibodies and Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest* ,**40**618-020-01380-9
- [68] **Nicoli F, Lanzolla G, Mantuano M, Ionni I, Mazzi B, Leo M, et al.** (2020). Correlation between serum anti-TSH receptor autoantibodies (TRAbs) and the clinical feature of Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest*
- [69] **Abraham-Nordling M, Bystrom K, Torring O, Lantz M, Berg G, Calissendorf J, et al** (2011). Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol* ,**165**:899–905.
- [70] **Zaletel K, Gaberscek S, Pirnat E.** (2011). Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croat Med J* ,**52**:615–21
- [71] **Adam-Vizi, V., and Chinopoulos, C.** (2006). Bioenergetics and the formation of mitochondrial reactive oxygen species. *Trends Pharmacol. Sci.* **27**, 639–645.
- [72] **Aebi, H.** (1974). "Catalase," in *Methods of enzymatic analysis*. Editor H. U. Bergmeyer (New York and London: Academic Press), 673–677.
- [73] **Akiibinu, M. O., Ogundahunsi, O. A., and Ogunyemi, E. O.** (2012). Inter-relationship of plasma markers of oxidative stress and thyroid hormones in schizophrenics. *BMC Res. Notes* **5**, 169.
- [74] **Arneson, W. L., and Arneson, D. L.** (2013). Current methods for routine clinical laboratory testing of vitamin D levels. *Lab. Med.* **44**, e38–e42

- [75] **Asare, G. A., Tetteh, R., Amedonu, E., Asiedu, B., and Doku, D.** (2014). Toxicity, deficiency and dysmetabolism of trace elements in Ghanaian clinically stable schizophrenics. *Open Access Maced J. Med. Sci.* 2, 293–298
- [76] **Bolann, B. J., Rahil-Khazen, R., Henriksen, H., Isrenn, R., and Ulvik, R. J.** (2007). Evaluation of methods for trace-element determination with emphasis on their usability in the clinical routine laboratory. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 67 (4), 353–366.
- [77] **Chen, C.-S., Kuo, Y.-T., Tsai, H.-Y., Li, C.-W., Lee, C.-C., Yen, C.-F., et al.** (2011). Brain biochemical correlates of the plasma homocysteine level: a proton magnetic resonance spectroscopy study in the elderly subjects. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 19, 618–626.
- [78] **Diekman, M. J. M., van der Put, N. M., Blom, H. J., Tijssen, J. G. P., and Wiersinga, W. M.** (2001). Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 54, 197–204
- [79] **Erdamar, H., Demirci, H., Yaman, H., Erbil, M. K., Yakar, T., Sancak, B., et al.** (2008). The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clin. Chem. Lab. Med.* 46, 1004–1010.
- [80] **Kumari, S., Bahinipati, J., Pradhan, T., and Sahoo, D. P.** (2020). Comparison of test performance of biochemical parameters in semiautomatic method and fully automatic analyzer method. *J. family Med. Prim. Care* 9 (8), 3994–4000
- [81] **Petrulea, M., Adriana, M., and Ileana, D.** (2012). Oxidative stress and antioxidant status in hypo and hyperthyroidism. *INTECH 10*, 197–236.
- [82] **Shimbo, K., Kubo, S., Harada, Y., Oonuki, T., Yokokura, T., Yoshida, H., et al.** (2010). Automated precolumn derivatization system for analyzing physiological amino acids by liquid chromatography/mass spectrometry. *Biomed. Chromatogr.* 24 (7), 683–691.
- [83] **Song, Y., Driessens, N., Costa, M., De Deken, X., Detours, V., Corvilain, B., et al.** (2007). Roles of hydrogen peroxide in thyroid physiology and disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 3764–3773
- [84] **van Vliet, J., Oates, N. A., and Whitelaw, E.** (2007). Epigenetic mechanisms in the context of complex diseases. *Cell. Mol. Life Sci.* 64, 1531–1538
- [85] **Vural, H., Demirin, H., Kara, Y., Eren, I., and Delibas, N.** (2010). Alterations of plasma magnesium, copper, zinc, iron and selenium concentrations and some related erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with Alzheimer's disease. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 24, 169–173
- [86] **Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, Moretti C. .** (2014). Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update.*, 20: 884- 904.
- [87] **Smith AC, Robinson AJ. MitoMiner** (2016)., an update on the mitochondrial proteomics database., *Nucleic Acids Res.*; **44**
- [88] **Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al.** (1981)., Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature.*; **290**: 457- 465.

- [89] **Sterling K, Campbell GA, Taliadouros GS, Nunez EA.** (1984). Mitochondrial binding of triiodothyronine (T3). Demonstration by electron-microscopic radioautography of dispersed liver cells. *Cell Tissue Res.*; 236: 321- 325.
- [90] **Cvoro A, Bajic A, Zhang A, et al** (2016)..Ligand independent and subtype-selective actions of thyroid hormone receptors in human adipose derived stem cells. *PLoS One.*;11:016440
- [91] **Morrish F, Buroker NE, Ge M, et al** (2006). Thyroid hormone receptor isoforms localize to cardiac mitochondrial matrix with potential for binding to receptor elements on mtDNA. *Mitochondrion.* 6: 143-148.
- [92] **Weitzel JM, Iwen KA, Seitz HJ.** (2003). Regulation of mitochondrial biogenesis by thyroid hormone. *Exp Physiol.* 88:121-128.
- [93] **Kim J, Gosnell JE, Roman SA.** . (2020). Geographic influences in the global rise of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 16(1):17–29.
- [94] **Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al.** (2016) American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 26(1):1–133
- [95] **Khatami F, Payab M, Sarvari M, et al.** (2019) Oncometabolites as biomarkers in thyroid cancer: a systematic review. *Cancer Manag Res.* 11:1829–1841
- [96] **Guo S, Qiu L, Wang Y, et al.** (2014) Tissue imaging and serum lipidomic profiling for screening potential biomarkers of thyroid tumors by matrix-assisted laser desorption/ionization-fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 406(18):4357–4370
- [97] **hen F, Cai WS, Li JL, Feng Z, Cao J, Xu B.** (2015) The association between serum levels of selenium, copper, and magnesium with thyroid cancer: a meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* 167(2):225–235
- [98] **Zaletel K.** (2007) Determinants of thyroid autoantibody production in Hashimoto's thyroiditis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 3:217–223
- [99] **de Oliveira Maia M, Batista BAM, Sousa MP, de Souza LM, Maia CSC** (2019) . Selenium and thyroid cancer: a systematic review. *Nutr Cancer.* 1–9.
- [100] **Hocevar M, Auersperg M, Stanovnik L.** (1997) The dynamics of serum thyroglobulin elimination from the body after thyroid surgery. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1997;23:208–210
- [101] **McLachlan SM, Rapoport B.** (2004) Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid.* 14:510–520.
- [102] **Staii A, Kristina M, Todorova-Koteva K, Glinberg S, Jaume JC.** (2010) Hashimoto thyroiditis is more frequent than expected when diagnosed by cytology which uncovers a pre-clinical state. *Thyroid Res.*;3:11–18.
- [103] **Di Tomaso L, Battista S, Annarita D, Sciarra A, Morenghi E, Roncalli M. Cracking** (2010). spaces in Hashimoto thyroiditis are lymphatic and prelymphatic vessels. *Am. J. Surg. Pathol.* 34:1857–1861

- [104] **Luty J., Ruckemann-Dziurdzińska K., Witkowski J.M., Bryl E.**(2019) Immunological aspects of autoimmune thyroid disease-Complex interplay between cells and cytokines. *Cytokine*.116:128–133
- [105] **Brown R., Francis G.L.** (2011).Autoimmune thyroid disorders. *J. Thyroid Res.*:432890.
- [106] **Zaletel K., Gaberšček S.**(2011) Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Curr. Genom*.12:576–588.
- [107] **Trbojević B, Djurica S** (2005) Diagnosis of autoimmune thyroid disease. *Srp Arh Celok Lek.* 1:25-33.



EKLER

EK A: Hastane izin belgesi

EK B: Etik kurul onayı



EK A

Evrak Tarih ve Sayısı: 26/06/2019-4852



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi



Sayı : 97706721-900-
Konu : Etik Kurul

İLGİLİ MAKAMA

İlgi : Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk ÖZER'in, 26.06.2019 tarihli dilekçesi.

Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk ÖZER'in ilgil dilekçesi gereğince, "Tiroid Hastalarında Eser Element Düzeylerinin, Malat Dehidrojenaz, İzositrat Dehidrojenaz ve Glutamat Dehidrojenaz Enzim Aktivitelerinin Araştırılması" isimli çalışmayı Hastanemizde uygulama istemi Etik Kurul onayı ile beraber başvurması halinde Tıbbi Direktörlüğümüzce uygun bulunmuştur. Gereğini bilgilerinize arz ve rica ederim.

e-İmzadır
Prof.Dr. Fadullah AKSOY
Hastane Tıbbi Direktörü

EK B

Evrak Tarih ve Sayısı: 12/07/2019-11773



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 54022451-050.05.04-
Konu : Etik Kurul Kararı

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk ÖZER

02.07.2019 tarihinde yapılan Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında "Tiroid Fonksiyon Bozukluğu olan Hastalarda Eser Element Düzeylerinin ve Malat Dehidrojenaz, İzositrat Dehidrojenaz, Glutamat Dehidrojenaz Enzim Aktivitelerinin Araştırılması" başlıklı başvurunuz değerlendirilmiş olup karar yazısı ektedir. Bilgilerinize.

e-İmzalıdır
Prof.Dr. İsmail MERAL
Başkan

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42)
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tiroid Fonksiyon Bozukluğu olan Hastalarda Eser Element Düzeylerinin ve Malat Dehidrojenaz, İzositrat Dehidrojenaz, Glutamat Dehidrojenaz Enzim Aktivitelerinin Araştırılması
-----------------------	---

02.07.2019

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Adnan Menderes Bulvarı Vatan Caddesi 34093 Fatih/İstanbul
	TELEFON	(0212) 523 22 88 - 3238
	FAKS	(0212) 533 23 26
	E-POSTA	egaslan@bezmialem.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk ÖZER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Pınar Burak

Doğum Tarihi ve Yeri :

E-posta :

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** 2008-2015, Uluslararası Saraybosna Üniversitesi, Doğa Bilimleri ve Mühendislik Fakültesi, Genetik ve Biyomühendislik

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- 2015-2019 Uluslararası Hasta Koordinatörü, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, International Clinic
- 2019-2021 Araştırmacı, Beykoz Yaşam Bilimleri ve Biyoteknoloji Enstitüsü
- 2021-Halen Biyoloji öğretmeni, Milestone International School

YÜKSEK LİSANS TEZİNDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- **Burak P., Ozer OF.** (2021). Investigation of Levels of Trace Elements and Malat Dehydrogenase, Isocitrate Dehydrogenase, Glutamat Dehydrogenase Enzyme Activities in Graves Patients. *1th Hamidiye International Student Congress*, July 23-26, 2021 , Online, Turkey.