

**T.C.
TAKSİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ
(UZMANLIK TEZİ)**

KOORDİNATÖR: UZ.DR. İSMAİL EKİZOĞLU

**HİPERTİROİDİLİ KADIN HASTALARDA
VİTAMİN E DÜZEYLERİ**

DR. EDA ÇELİK GÜZEL

**TEZ DANIŞMANI
UZ.DR. ERHAN SAYALI**

AİLE HEKİMLİĞİ UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2007

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimi aldığım süre içerisinde Aile Hekimlerinin koordinasyonundan sorumlu olan Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. İç Hastalıkları Kliniği Şefi Uz.Dr. İsmail Ekizoğlu hocama, tez danışmanım II. İç Hastalıkları Kliniği Uz.Dr. Erhan Sayalı'ya başta olmak üzere, Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Uz.Dr. Tahsin Ayanoğlu'na, I. Cerrahi Kliniğindeki hocalarım, Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Uz.Dr. Sami Hatipoğlu'na, 4 aylık psikiyatri eğitimim süresince keyifli anlar paylaştığım Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 9.Psikiyatri Kliniği şefi Doç.Dr.Hüsnü Erkmen'e başta olmak üzere diğer bütün uzmanlara ve çalışma arkadaşlarıma ayrıca her türlü konuda fikirlerini aldığım ve bana her zaman destek olan sevgili eşime ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1.FİZYOLOJİ ve BİYOKİMYA	6
2.2.TANI YÖNTEMLERİ	14
2.3.TİROTOKSİKOZ VE HİPERTİROİDİZM	18
2.4.E VİTAMİNİ	25
2.5.HİPERTİROİDİ'DE E VİTAMİNİNİN ROLÜ	29
3.MATERYAL ve METOD	31
4. İSTATİSTİK	32
5.BULGULAR	33
6.SONUÇ	40
7.TARTIŞMA	41
8.KAYNAKLAR	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiroid hormonları birçok memeli türünde dokulardaki bazal metabolik oranı ve enerji metabolizmasını hızlandırmaktadır (1,2). Tiroid hormonları enerji metabolizması üzerindeki bu etkisini; oksijen tüketimini, oksidatif fosforilasyonu içeren bazı mitokondriyal fonksiyonları ve bazı mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivite ve sayısında değişiklik yaparak, mitokondriyal solunum hızını arttırarak göstermektedir (1,3).

Oksijenli solunum yapan canlılarda, serbest oksijen radikalleri kaçınılmaz bir şekilde oluşmaktadır. Bu aktif oksijen radikalleri süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve bunların etkisiyle oluşan lipit peroksidleri ve diğer benzer türevler, hücrenin farklı kısımlarında bulunan protein, karbonhidrat, lipit ve DNA gibi molekülleri etkileyerek önemli değişikliklere neden olurlar. Özellikle hücre zarında bulunan doymamış yağ asitleri bunlar için çok iyi birer hedeftir (4,5). E, C ve A vitaminleri gibi enzimatik olmayan antioksidanlar serbest oksijen radikallerinde bulunan yüksek enerjili elektronları yapılarına alarak serbest oksijen radikallerinin meydana getireceği oksidatif hasarın azaltılmasına katkıda bulunurlar (6).

Serbest oksijen radikalleri birçok patolojik durumda doku tahribatının patogenezinde, membran fosfolipitlerinin peroksidasyonuna neden olur (4). Özellikle tiroid hormonları ile indüklenen serbest oksijen radikallerinin oksidatif strese neden olduğu ve sonuçta lipit peroksidasyonunu arttırdığı belirlenmiştir. Bu durumun fizyopatolojik sonuçları henüz tam olarak açıklanamamasına rağmen bu biyokimyasal değişimin hipertiroidizmin bazı komplikasyonlarından sorumlu olduğu düşünülmektedir (7). Hipertiroidili hastalarda artan serbest radikallerin oluşturduğu lipit peroksidasyonu doku hasarı ve hastalıkların meydana gelmesine yol açmaktadır (8).

Antioksidan savunma sistemi, normal metabolizmanın işleyişi sırasında koruyucu rolünü gerçekleştirir. Vücutta serbest radikallerin oluşumu ve uzaklaştırılması sırasındaki denge bu antioksidan savunma sistemi ile sürdürülmektedir. Eğer durum radikal oluşumu tarafına bozulursa vücut birçok hastalıkla karşı karşıya kalabilir (6).

E vitamini, uzun yıllardır güçlü antioksidan etkisi nedeniyle üzerinde çalışılan ve terapötik gücünden faydalanılan bir ajandır. E vitamini, antioksidan etkinliği ile peroksidleri ve oksijen radikallerini nötralize eder; lipit yıkım reaksiyon zincirini engeller ve serbest radikalleri durdurur. Doymamış yağ asitleri ve diğer yağları içeren hücre ve organellerin membranlarına yerleşerek oksidatif hasarlardan korur. Böylece genel olarak membran stabilitesini sağlar (6,9).

Tiroid hormonlarının metabolik yoldaki etkileri iyi bilinmektedir ancak, bu güne kadar yapılan çalışmalarda tiroid hormon fazlalığının antioksidan sistem üzerine etkileri net olarak ortaya çıkarılamamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçların varlığı, insanlar üzerinde yapılan çalışma sayılarının sınırlı olması konunun daha kapsamlı bir şekilde araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada hipertiroidili hastalarda bir antioksidan olan E vitamin düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Guatr hastalığı(Latince boğaz anlamındaki guttur sözcüğünden), tiroid bezinin tanımlanmasından çok daha önce M.Ö. 2000'den bu yana Hindulara ait gözlemlerden dolayı bilinmektedir (10).

Tiroid bezi İtalya'da Rönesans döneminde tanımlanmıştır. Leonardo da Vinci çizimlerinde tiroidi larinksin iki yanında iki ayrı bez olarak göstermiştir. Yazılı kayıtlarda tiroid adı ilk kez Thomas Wharton'un Adenographia adlı eserinde(1656) geçmektedir (10,11).

Hipertiroidizm veya egzofthalmik guatrın tanımı ise; ilk kez Parry (1789), Greaves (1835) ve Basedow (1840) tarafından yapılmış; bir süre sonra, Curling (1850) ve Gull (1875) hipotiroidi tablosunu tarif etmişlerdir (10,12).

Emil Theodor Kocher (1841-1917) ve C.A. Theodor Billroth (1829-1894) başarı oranı yüksek, binlerce tiroidektomi operasyonu yapmışlardır. Total tiroidektomi yapılan hastalarda miksödem ve çocuklarda kretenizm bulguları ortaya çıkmıştır (10).George Murrey, 1891'de bir koyun tiroidinden hazırladığı ekstreyi deri altına enjekte ederek mixödemi ilk defa tedavi etmiştir. Bir yıl sonra Edward Fox, haftada bir kez yarım koyun tiroidinin ağız yoluyla alınmasının aynı etkiyi gösterdiğini bulmuştur (13).

Kocher, 1909 yılında tiroid bezinin fizyolojisini, patoloji ve cerrahisine yaptığı katkılar nedeniyle Nobel Tıp Ödülü almaya hak kazanmıştır (10).

İlk kez Kendall, 1915 yılında tiroksini kristalize etmiş; Harrington, 1926 yılında aktif hormon olan L-triyodotironin'i tanımlanmıştır (10,11).

Brankial arkus ve faringeal poşlar gelişirken, yaklaşık 24. günde primitif farinksin tabanında orta hatta, birinci ve ikinci poşlar arasında kalan bölgede, tiroid bezi bir divertikül şeklinde başlar ve ventrale doğru büyür, yedinci hafta sonunda tiroid son şeklini alır. Tiroid gelişimindeki kritik devre yedinci hafta sonuna kadar olan devre olup, gelişim anomalilerinin çoğu bu sıralarda ortaya çıkar (14,15,16,17,18).

Gebeliğin onuncu haftasının sonunda tiroid de foliküller oluşur, onikinci haftanın sonunda da tiroid iyot tutmaya ve kolloid üretmeye başlar. Onüçüncü haftadan itibaren hipofiz ve serumda tiroid stimulan hormon (TSH) belirlenebilir. Onsekizinci haftadan itibaren TSH ve tiroksin (T4) paralel olarak artmaya başlar ve tiroiddeki iyot konsantrasyonu yüksek düzeylere ulaşır. Yaklaşık otuz-otuzbeşinci haftalardan itibaren hipotalamus, hipofiz ve tiroid eksenli fonksiyonel olarak olgun hale gelir (14,16,17).

Normal erişkinde tiroid bezi, açık kahverengi, sert, 15-20 gram ağırlığındadır. Ortada istmus ile birleşen iki lobdan oluşur. Loblar ortalama 4cm uzunluğunda,2cm eninde ve 2cm kalınlığında olup tiroid kıkırdağının ortası ile 6. trakeal halka arasında uzanır. Genelde 1. ve 4. trakeal halkalar arasında yerleşim gösterir.İnsanların %80'inde bu yapılar ilave olarak; istmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur. Genellikle orta hattın biraz solunda ve tiroid kıkırdağına kadar uzanır (19,20).

Her bir lob trakea lateralinde yer alır; superiorunda tiroid kartilajı, lateralinde karotis kılıfı ve strenokleidomastoid kası, anteriorunda strep kaslar (sternotiroid ve sternohiyoid) bulunur. Arka medialde, özefagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır. Tiroid, normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir konumdadır. Ancak posterior süspansuar ligaman (Berry ligamanı), aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışıktır ve rekürren laringeal sinirin en çok hasara uğradığı bölge özelliği vardır (19,20,21).

Tiroid bezi, derin servikal fasyanın ön ve arka yaprakları arasında gevşek bir bağ dokusu tarafından sarılır. Tiroid larinkse asılıdır ve trakeaya tutunur. Yutkunma sırasında; larinkle birlikte yukarı hareket eder. Tiroidin gerçek kapsülü; tiroide yapışık ve doku içinde de yalancı lobüller oluşturan septaları olan, ince fibröz bir tabakadır (17,20,21).

Mikroskopik olarak tiroid; 20-40 folikülden oluşan lobüllere bölünmüştür. Erişkin tiroidi yaklaşık 3×10^6 folikül içerir. Foliküller, sferik şekillidir ve ortalama $30 \mu\text{m}$ çapındadır. Her bir folikül, küboidal-kolumnar epitel ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur ve merkezinde epitel hücrelerinden salınan kolloid içerirler. Folikül hücresine tiroisit adı da verilir (16). Bir tiroid folikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. Bunlar; hem foliküler lümen hem de bazal membranla ilişkide olan normal folikül hücresi ve oksifilik hücreler (Hürthle) ve lümenle ilişkide olmayan ancak bazal membranla ilişkide olan parafoliküler hücrelerdir. Bu hücrelere aynı zamanda A, B ve C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi normal folikül hücresi olup (tiroisit) tiroid hormonlarının yapım ve salınmasından sorumludur ve TSH hormonunun etkisi altındadır. B hücresi (Askanazy hücresi, onkosit, Hürthle hücresi) çok miktarda serotonin toplamaktadır, TSH reseptörü içerip tiroglobulin sentezi yapabilmesine karşın fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. C hücresi (parafoliküler hücre) tiroid loblarının, üst pollerinde yerleşmişlerdir ve nöroektodermal hücre kökenlidirler. Ultimobrankial gövdeden orjin alır ve Pearse tarafından tarif edilen amin prekürsör uptake ve dekarboksilasyon (APUD) serisinin bir parçasıdır (16).

2.1. FİZYOLOJİ ve BİYOKİMYA

TİROİD BEZİ ÜZERİNE ETKİLİ HORMONLAR

Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH)

TRH, hipotalamusun paraventriküler nükleuslarında bulunan parvosellüler nöronal sistemde yapılır ve anterior hipofize taşınır (16,22).

TRH, hipotalamusta proTRH halinde sentezlenir. Yarı ömrü çok kısadır. ProTRH, 29000 d molekül ağırlığında olup, glisin-histidin-prolin-glisin aminoasit dizilerinin beş tane kopyasını içerir. Beynin çeşitli bölgelerinde posttranskripsiyonel işlemlerden geçerek, aktif TRH haline gelir (22).

TRH, tirotroplardaki TRH reseptörlerine bağlanarak; TSH geninde transkripsiyon ve translasyon yaparak TSH'nin sentezlenmesini sağlar. Sentezlenen TSH'nin salınması da TRH'nin kontrolü altındadır.

Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH)

TSH, glikoprotein yapısında bir hormon olup; anterior hipofizdeki tirotroplarda yapılır ve salgılanır. 28000-30000 d arasında değişen molekül ağırlığına sahiptir. 92 aminoasitten oluşan alfa ve 118 aminoasitten oluşan beta olmak üzere; iki polipeptit zincirinin non-kovalent bağlarla birleşmesi ve bu zincire karbonhidrat moleküllerinin katılması ile meydana gelmiştir (22,23).

TSH'nin yapım ve salınmasına etki eden birçok uyarıcı vardır. Bunlardan TRH, alfa reseptör etkili katekolaminler ve vasopressin uyarıcı; somatostatin, dopamin ve tiroid hormonları baskılayıcı etkiye sahiptir (22).

TSH'nin salınması belirli bir ritim içindedir. Sağlıklı bir insanda; uykudan birkaç saat önce serum TSH düzeyi yükselmeye başlar, gece maksimum düzeye ulaşır ve sabaha doğru azalarak öğleye doğru minimum düzeye düşer. Buna TSH'nin sirkadiyen ritmi denir (22)

TSH, tiroidin morfolojisini ve fonksiyonunu etkileyen bir hormondur. Bir yandan tiroisitlerin gelişmesini kontrol ederken; diğer yandan tiroisitlerde tiroid peroksidaz ve tiroglobulin yapımını, tiroglobulin proteolizisini, iyodun tutulmasını ve organifikasyonunu, iyodotirozinlerin yapımını, T3-T4 hormonların yapım ve salınmasını kontrol eder. Tüm bu fonksiyonlar; TSH'nin tiroisit membranındaki TSH reseptörüne bağlanması sonucu ortaya çıkar (22,23,24).

TİROİD HORMONLARININ YAPIMI

İyot

İyot siyah, solit ve aktif bir element olup, başlıca toprakta olmak üzere su(deniz suyu ve yeraltı suyu) ve havada bulunan eser bir elementtir. Yer kabuğunda oldukça nadir bulunan bir elementtir. İyodun suda eriyebilirliği en azdır, organik eriticilerde çözülür. Atom ağırlığı 126.9 olan iyot, elementler tablosunun VII. grubundadır. 117'den 138'e kadar izotopu vardır. En önemli inorganik iyot, hidrojen iyodür olup renksizdir (25).

Et, süt, yumurta ve tahıllardaki iyot miktarı, bölgenin iyot düzeyine ve mevsimlere göre değişebilmektedir (25,26).

İyot Metabolizması

Günlük iyot gereksiniminin %90'ı gıdalardan, %10'u içme suyundan sağlanır. Emilim, mide ve bağırsaklarda olur ve düzeyi 0.1-0.5 µg/dl arasındadır (25). Fakat dolaşımında uzun zaman kalmazlar. Çünkü; böbreklerin iyodür iyonları için plazma klirensi çok yüksektir (dakikada 35mg). İlk birkaç gün içinde sindirilen iyodürün, beşte dördü normal olarak idrarla atılır, kalan beşte biri ise seçici olarak tiroid bezi hücreleri tarafından kandan alınarak tiroid hormonlarının sentezi için kullanılır (23).

Vücutta endokrin bezler içinde, hormon sentezi için iyoda gereksinimi olan tek endokrin bez tiroiddir. Tiroid hormonlarının oluşumunda ilk aşama, iyodürlerin ekstrasellüler sıvıdan tiroid bezi hücreleri ve foliküllere taşınmasıdır. Tiroid hücrelerinin bazal membranı, iyodürü hücre içine taşıyan özel bir yeteneğe sahiptir. Buna iyot

tutulması denir. Normal bezde iyot pompası, iyodu kan düzeyinin otuz katı konsantr eder. Bununla beraber tiroid bezinin maksimal aktivite durumlarında konsantrasyon düzeyi bu değerin birçok katına çıkabilir (23). Ayrıca uterus, meme bezleri, ince bağırsaklar ve plasenta da iyodu konsantr edebilir.

İyodun Organifikasyonu

Apikal membrana gelen iyodür, okside edilerek organik iyot (iyodin) tiroglobulinlerdeki tirozil gruplarına bağlanır ve MIT-DİT ortaya çıkar. Bu aşamaların olabilmesi için, tiroid peroksidaz enzimi (TPO) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gereksinim vardır (22,23,27).

Tiroglobulin (Tg)

Tg, tiroidin en önemli glikoproteinlerinden biri olup; tiroid hormonlarının yapımı ve depolanmasında önemli rol oynar. Tg, intrauterin hayatta ilk kez 7. haftada saptanır, ancak olgun yapısına 28. haftadan sonra kavuşur (22,23,27).

TSH, Tg geninde transkripsiyonu başlatan en önemli hormondur. TSH etkisiyle retiküler endoplazmik retikulum'da (RER) yapımı başlayan Tg; daha sonra golgi cisimlerine geçerek glikolize olur. Glikolizasyonu tamamlanan Tg'de 134 adet tirozil grubu vardır. Normal şartlar altında bunların 18 tanesi iyodinize olur. Bunlardan bazıları, seçici olarak iyodinize edilir ve iyodotirozinler (MIT-DİT) ortaya çıkar. Olgun tiroglobulin molekülü olarak kolloid lümenine salgılanır. Tiroglobulin salınma hızı yaklaşık olarak 100mg/gün, yarı ömrü 30 saattir (22,27).

Tiroglobulinler, kullanılacakları zaman endositoz yoluyla kolloid lümeninden lizozomlara gelir. Burada enzimatik aktiviteyle, T3 ve T4 ayrılır ve Tg'nin %90'ı lizozomal enzimler tarafından aminoasitlere parçalanır.

Tiroid Peroksidaz (TPO)

TPO, hemoglobulin yapısında bir enzim olup foliküler lümenin apikal membranına yerleşmiştir. 9000 d ağırlığında olan bu molekül 326 aminoasit içerir. Hidrojen peroksit ile birlikte inorganik iyodürün, organik iyodin haline gelmesi ve tiroglobuline bağlanmasında önemli rol oynar (23,27).

İyodinizasyon Mekanizmaları

Apikal membrana gelen inorganik iyodürün, tiroglobulindeki tirozin gruplarını iyodinize edebilmesi için; organik iyodine dönmesi gerekir. İyodürün, iyodin haline gelmesi ve tirozil gruplarına bağlanması daha önce de belirtildiği gibi TPO enzimi tarafından sağlanır (27,28).

TPO'nun katalize ettiği iyodinizasyon için üç ayrı mekanizma öne sürülmüştür:

- 1- Serbest radikal mekanizması
- 2- TPO-I⁻ mekanizması
- 3- Hipoiyodat mekanizması

Hangi mekanizma ile olursa olsun, önce TPO ile H₂O₂'nin reaksiyonu sonucunda TPO oksidasyona uğrayarak 'compound 1' haline gelmektedir. Daha sonra 'compound 1', tirozil ve iyodürü oksidasyona uğratarak, iyodinin tirozil gruplarına transferini gerçekleştirmektedir. Tg'nin amino terminalinde bulunan tirozin molekülündeki, 3 no'lu karbon atomuna iyodürün girmesiyle MİT, MİT'deki 5 nolu karbon atomuna iyodürün girmesiyle DİT oluşur (27,28).

T3-T4 sentezi

TPO, iyodinizasyonda olduğu gibi; H₂O₂ ile reaksiyona girerek iki elektron verip, 'compound 1' haline gelir. 'Compound 1' tiroglobulinde bulunan hormogenik iki DİT molekülünden birer elektron alarak; onları Tg-DİT radikali haline getirirken, fenol halkalarından birer hidrojen ayırır. Böylece iki DİT molekülü, birbiri ile reaksiyona girebilecek hale gelir. Bundan sonraki olaylar nonenzimatik olarak meydana gelir. İki DİT molekülünün birleşmesi ile T4, bir DİT ve bir MİT molekülünün birleşmesi ile T3 hormonu ortaya çıkar (27).

TİROİD HORMONLARININ YAPISI

Tirotksin(3',5'-3,5 tetraiyodotironin; T4)

İki DİT molekülünün birleşmesi ile ortaya çıkar. Tiroglobulindeki iyodinin %30 - 40'ı T4 üzerinde olup; serumda proteine bağlı iyodinin %90'ı T4'e aittir. T4 hormonunun tamamı tiroide yapılır. Serum normal değeri ortalama 7.5 µg/ml olup, yarı ömrü 7 gündür. T4'ün çok az bir kısmı(%0.03) serumda serbest halde bulunur (27).

Triiyodotironin (3'-3,5 triiyodotironin;T3)

T3 hormonunun tiroidden günlük salınma miktarı ortalama 30µg'dir. Normalde, ötiroid bir insanda serum total T3 düzeyi 110-180 ng/dl olup, %0.3'ü serbest halde bulunur. T3'ün yarı ömrü bir gündür. Dolaşımdaki T3'ün %20'si tiroidden salınırken; %80'i periferik dokularda 5' iyodinaz enzimi aracılığı ile T4'den oluşur (27).

TİROİD HORMONLARININ SALINMASI

Tiroid hormonlarının yapımında olduğu gibi bu hormonların tiroidden salınmaları da TSH'nin kontrolü altındadır. Kolloidde depolanmış olan Tg- hormon kompleksi, apikal membrandan hücre içine alınır. Bu olaya, endositoz veya mikropinositoz denir. Lizozomlardaki peptidazlar, tiroglobulin-hormon kompleksindeki disülfid bağlarını açarak T3 ve T4'ü Tg'den ayırır. Tg'lerin büyük kısmı, lizozomlarda parçalanarak peptidlere ve aminoasitlere ayrılır ve tiroglobulin yapımı için substrat oluştururlar. Bir miktar tiroglobulin parçalanmadan dolaşıma geçebilir. T3 ve T4 serbest halde sitozoller içinde bazolateral membrana gelir ve TSH kontrolünde diffüzyonla kapillere geçer (23,24,27).

TİROİD HORMONLARININ VE METABOLİTLERİNİN TAŞINMASI

Tiroid hormon ve metabolitleri serumda çeşitli proteinlere bağlı olarak taşınırlar. T4'ün %0.03'ü, T3'ün %0.3'ü dokuların hormon gereksinimini karşılamak yada metabolik ürünlere dönebilmek için serbest halde bulunur. Hormon taşıyan serum proteinleri, tiroksin bağlayan globülin (TBG), transtiretin veya tiroksin bağlayan prealbümin (TTR veya TBPA), albümin ve lipoproteinlerdir. TTR'nin yapım hızı ve serum konsantrasyonu; TBG'den fazla, albüminden azdır. Hormonların TTR'ye afinitesi ise TBG'den az, albüminden fazladır (27,29).

TBG, hepatositlerde yapılan ve salınan 54 kd ağırlığında bir moleküldür. Serum konsantrasyonu 1.5 µg/dl olup; yarı ömrü 5 gündür. T4'ün TBG'ye bağlanma eğilimi T3'e göre on kat fazladır. T4'ün %70'i, TBG tarafından taşınır. TBG'nin dolaşımdaki konsantrasyonu, TTR'ye göre 20 kat az olmasına karşın; T4'e bağlanma yatkınlığı TTR'ye göre 100 kat fazladır (27,29).

TBG konsantrasyonundaki değişiklikler, total T4 düzeyini etkiler. Bunlar içinde en önemlisi; östrojen düzeyidir. Gebelik sırasında veya oral kontraseptif alımında serum östrojen düzeyinin artmasına bağlı olarak TBG'nin serum düzeyi artar. TBG'nin serum düzeyinin azalmasının en önemli nedeni; tiroid dışı kronik hastalıklar ve glukokortikoid kullanımıdır (29).

TTR, büyük bölümü karaciğerde yapılan ancak; pankreas adacık hücrelerinde ve beyin koroid plexusunda yapıldığı gösterilmiş, 55 kD ağırlığında bir moleküldür. Yarı ömrü 1-2 gündür (29).

T4'ün TTR'ye bağlanma eğilimi TBG'den az albuminden fazladır. Ortalama olarak T4'ün %10'u TTR ile taşınır. T3'ün TTR'ye bağlanma eğilimi T4'den 10 kat daha azdır ve T3'ün TTR'ye bağlandığı tam olarak gösterilememiştir.

Diğer proteinler gibi karaciğerde yapılan albümin 66.5 kD molekül ağırlığında olan bir proteindir. Hormonların albümine bağlanma eğilimi; TBG ve TTR'den azdır. Ancak serum albümin düzeyi çok yüksek olduğundan; T4'ün %15-20'si, T3'ün %10'u albüminle taşınır.

Tiroid hormonlarının, lipoproteinlere bağlanmasının önemi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu hormonlar, en çok yüksek dansiteli lipoproteinlere (HDL) bağlanarak taşınır. T4'ün %6'sı ve T3'ün %3'ü HDL ile taşınır (27,29).

Serum taşıyıcı proteinlerin en önemli görevi; tiroid hormonlarının tiroid dışında depolanmalarını ve hormonların istenilen bölgelere gitmesini temin etmektir.

TİROİD HORMONLARININ METABOLİZMASI

T4'ün T3'e dönüşümü dahil, iyodotironinlerin deiyodinasyonuna kadar olan metabolizmasında; yani deiyodine olmasında, asıl rolü deiyodinaz sistemi üstlenir.

Serbestleşen iyot dolaşıma geri verilir ve metabolik havuza geri girer. Geride kalan T4 ve T3, suda eriyebilir hale gelip, idrarla ve safrayla atılabilmeleri için glukronik

asitle konjuge edilir. Atılan iyodotironinlerin bir kısmı, ince bağırsaktan geri emilerek enterohepatik dolaşıma girer. Atılımın yaklaşık üçte biri safrayla olur, ancak tiroksinin %50'si geri emilir.

TİROİD HORMONLARININ PERİFERİK ETKİLERİ

Hedef hücreye gelen tiroid hormonları, genellikle pasif difüzyonla membrandan geçer. Ancak hücre membranında bulunan T3 reseptörleri aracılığıyla; aktif transportla da geçtiği gösterilmiştir (17).

Sitoplazmaya girdikten sonra nukleuslardaki tiroid hormon reseptörlerine (TR) bağlanarak etki gösterirler. Tiroid hormonları, tiroid hormon reseptörüne bağlanarak hedef geni aktive eder. Sonuçta mRNA transkripsiyonu gerçekleşir. mRNA, ribozomlarda kodladığı proteinin yapımını sağlar. Yapılan protein, çoğu zaman RER ve golgide çeşitli işlemlerden geçerek (glikolizasyon gibi) aktif hale gelir ve görev yapacağı bölgelere giderek çeşitli fizyolojik etkilerini başlatır (17,23).

TİROİD HORMONUNUN GENEL ETKİLERİNİ ÖZETLERSEK:

Tiroid hormonlarının vücuttaki etkileri şu şekilde özetlenebilir (30);

1. Kalorijenik etki: Tiroid hormonu oksijen tüketimi ve ısı üretimini büyük olasılıkla Na-K-ATPaz üzerinden arttırmaktadır.
2. Sempatik sinir sistemi: Hipertiroidili hastalarda hiperadrenerjik durumdaki hastalara benzer klinik semptomlar gözlenirken, hipotiroidinin semptomları ise azalmış sempatik tonusu düşürür (31). Birçok araştırmacı hipertiroidide katekolaminlere karşı artmış, hipotiroidide ise azalmış duyarlılık olduğunu öne sürmektedir (32).
3. Pulmoner etkiler: Solunum merkezinde hipoksi ve hiperkapniye karşı fizyolojik yanıtın devamlılığını sağlar.
4. Hematopoetik etkiler: Yüksek tiroid hormon konsantrasyonlarında artmış oksijen ihtiyacını karşılamak amacı ile eritropoez artar. Aynı koşullarda eritrosit 2-3 difosfogliserat miktarı da artarak dokulara oksijen verilmesi kolaylaştırılır.
5. Gastrointestinal etkiler: Artmış hormon düzeylerinde motilite de artarken, azalmış hormon düzeylerinin motilite üzerine etkisi tam tersidir.
6. Kemik metabolizmasına etkileri: Tiroid hormonları kemik rezorpsiyonu ve formasyonunu arttırdıklarından hipertiroidi durumunda osteopeni, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri görülebilir.
7. Nöromusküler etkiler: Hipertiroidide kas dokusunda kayıp, hareketlerinde hızlanma olur. Fetal dönemde oluşan hipotiroidi, nörolojik sistemin gelişimi için tiroid hormonu gerekli olduğundan mental retardasyona yol açabilir.

8. Lipit ve karbonhidrat metabolizmasına etkiler: Hepatik glukoneogenez, glikojenolizis ve intestinal glukoz emilimi tiroid hormonları etkisi ile artar. Kolesterol sentezi ve degradasyonu artar, lipolizde artış olur.
9. Kardiovasküler sistem üzerine etkiler: Tiroid hormonu verilmesinin ilk etkilerinden biri periferik vasküler dirençte düşmedir (33). Bazı araştırmacılar tiroid hormonun verilmesinin metabolik aktiviteyi ve oksijen kullanımını arttırmasının lokal vazodilatatör etkili maddelerin salınması ile oluştuğunu ve bunun vasküler direncin düşmesine yol açtığını öne sürmüşlerdir (34). Düşük vasküler direnç diastolik kan basıncını azaltır ve kardiyak debiyi arttırır. Yüksek debi periferik oksijen sunumunu arttırarak, artmış bazal metabolizma hızını ve artmış oksijen tüketimini destekler. T3 ayrıca total kan hacmini de arttırır. Bu durum sağ atrial basınçta ve kalbin ön yükünde artışa ve dolayısıyla kalbin debisinde yükselişe neden olur (35). T3'ün periferik direnç üzerine olan etkisinde rol oynayan bir diğer mekanizma da T3'ün düz kas hücrelerinde Na ve K girişini değiştirerek, düz kas kontraktilitesi ve vasküler tonusta azalmaya yol açması ve periferik direnci azaltması olarak ön görülmektedir (36). Hipotiroidili hastalarda da düşük kardiyak debi, azalmış atım hacmi, azalmış intravasküler hacim, artmış vasküler direnç, artmış dolaşım zamanı ve uzamış diastolik gevşeme zamanı gözlenir (34,37). Hipertiroidisi olan hastalarda tam tersi özellikler gözlemlenmektedir (35,37). Gerçektende hipotiroidili hastalar T3 verilmesi, artmış olan periferik direnci düşürür (38). Hipertiroidik hastalarda kalpte de hipertrofi gözlenmektedir. Deneylerde T4 verilisinin birinci haftasında hayvan kalbinde sol ventrikül boyutunda %135'e varan artışlar bildirilmiştir(39). Tiroid hormonunun kardiyak protein sentezini artırması hipertiroidik hastalardaki kardiyak hipertrofinin bir nedeni olarak düşünülmektedir (40).

TİROİD HORMONLARININ DÜZENLENMESİ

Tiroid hormonlarının yapımı ve salınması esas olarak hipotalamus-hipofiz-tiroid eksenini ve periferik dokulardaki tiroid hormon miktarı ile belirlenir. Amaç; bireyleri ötiroid halde tutabilmektir. Diğer yandan; otonom sinir sistemi, intrinsik ve ekstrinsik değişkenler, antitiroid ajanlar ve tiroid dışı hastalıklar bu düzenlemenin çeşitli kademelerinde rol oynarlar (27,41).

Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid Eksenini

Hipotalamusun parafoliküler hücrelerinde yapılan TRH, portal dolaşım aracılığıyla anterior hipofize ulaşarak; tirotroplarda TSH'nin yapımı ve glikolizasyonunu sağlar. TSH'nin TRH üzerine direkt inhibitör etkisi yoktur. Ancak TRH ile dolaşımdaki T3 düzeyleri arasında, ters bir orantı vardır. Yani; TRH salınımı dolaşımdaki T3 tarafından baskılanabilmektedir. Diğer yandan T3, TSH yapımı üzerine de inhibitör etkilidir. Öyleyse dolaşımdaki TSH miktarını; TRH'nin stimulan ve T3'ün inhibitör etkisi belirler. Hipofizde TSH'yi baskılayan T3'ün yarısı, hipofizdeki T4 → T3 dönüşümünden, diğer yarısı ise dolaşımdan gelir (24,27,41).

Tirotroplarda T3 düzeyindeki artış; TSH mRNA transkripsiyonunu birkaç yolla inhibe eder. T3, TRH'yi etkileyerek de; TSH üzerine inhibitör etki gösterir. T3, tirotrop membranında bulunan TRH reseptör sayısını da düzenlemektedir. T3 düzeyindeki artış; TRH reseptör sayısını azaltarak, TSH'nin TRH'ye olan yanıtını zayıflatır. Ayrıca TRH

salınması da; tiroid hormonlarının negatif feed-back kontrolü altındadır. T3'ün TRH üzerindeki diğer inhibitör etkisi; TRH'nın parçalanmasını sağlayan ve tiotrop membranı üzerinde bulunan Piroglutaminopeptidaz enzimi aktive ederek ortaya çıkar (24,27,41).

Diğer değişkenler

Katekolaminler

Tiroid üzerinde hem inhibitör hem de uyarıcı etkiye sahiptirler. Bu etkilerin, tiroid kan akımındaki değişikliklere bağlı olduğu bildirilmesine karşın; foliküller arasındaki sempatik sinir uçlarının da bu hücrelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Katekolaminler, TSH salınmasını da indükleyebilmektedir. Ayrıca katekolaminlerin; tiroid kan akımı üzerinde yaptığı değişiklikler sonucu, TSH'nın tiroiddeki dağılımı ve tiroid hormonlarının tiroidden salınması da değişebilmektedir (24,27,41).

Katekolaminler ve TSH, beraber kullanıldığında tiroid hormon salınması üzerinde aditif etki gösterebilecekleri gibi, tiroidin o andaki aktivitesine ve hormonların verilmiş sırasına göre antagonistik etki de gösterebilirler. Yapılan çalışmaların sonucuna göre, katekolaminler, tiroid hormon salınmasını daha ziyade foliküler hücreleri uyararak iyodun hücreye girmesini ve T3-T4 yapımını da arttırdığı saptanmıştır (24,27).

Sempatik etki yanında, parasempatik etkinin de; tiroid aktivitesinde rol oynadığı bilinmektedir. Kolinerjik etkinin, foliküler hücrelerdeki muskarinik reseptörler aracılığı ile oluştuğu gösterilmiştir. Bu etkiler, sempatik etkinin aksine tiroid hormon salınmasını azaltıcı niteliktedir (24,27).

Nöropeptidler

Tiroiddeki sinir uçlarında bulunur. Buradan eksojen olarak verilen vazoaktif intestinal peptid (VIP), tiroid hormon salınmasını adenilat siklaz sistemi üzerinden uyarır. VIP'nin etkisi; kolinerjik ajanlarla inhibe edilebilir. VIP, tiroid kan akımını ve iyot tutulumunu da artırır (27,41).

Tiroid dışı hastalıklar

Belirgin tiroid patolojisi olmadan, tiroid dışı hastalıkların bir kısmında serum tiroid hormon düzeylerinde değişiklikler olabilir. Enfeksiyöz hastalık, sepsis, major cerrahi, travma, kronik hastalıklar endokrin sistemde bir çok bozukluk ortaya çıkarabilmektedir (27).

Yukarıda sayılan hastalıkların çoğu; düşük T3 veya düşük T3-T4 durumlarına neden olabilir. Serum TSH düzeyleri, genellikle normal olduğu için bu duruma ötiroid hasta sendromu adı verilir. Bu kişilerde; tiroid dışı T3 yapımının azalmasına bağlı serum T3 düşüken, T4 ve TSH normaldir (17,24,27,41).

Düşük serum T3'ü, yüksek reverse T3 (rT3) ile birlikte olmasına karşın; rT3'ün yapımı normaldir. Yani rT3 yüksekliği; T4 → rT3 dönüşümünden ziyade, rT3'ün metabolize olmamasından kaynaklanır.

Bunların dışında; yaş, cinsiyet, obezite, glikokortikoidler, çevre ısısı, uyku, mevsim değişiklikleri de tiroid hormonlarının düzeylerini değiştirebilir (27,41).

2.2. TANI YÖNTEMLERİ

Tiroid hastalıklarında tanı için noninvazif olarak tiroid fonksiyon testleri, ultrasonografi, tiroid sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeye; invazif yöntem olarak ise ince iğne aspirasyon biyopsisine başvurulabilir.

Biyokimyasal yöntemler

Tiroid fonksiyon testleri

Tiroidin fonksiyonel bozukluğu popülasyonda %5 sıklıkta görülmekte ve yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır. Tiroid fonksiyonlarını direkt olarak yansıtan en değerli test serum tiroid hormon düzeyi veya doku hormon konsantrasyonudur (42).

Moleküler düzeyde tiroid hormon etkinliği T3 ile sağlanır. Tiroksin bağlayan globulin (TBG) konsantrasyonlarına göre değişik değerler elde edilebildiğinden total tiroid hormon konsantrasyonu tiroid fonksiyonunu çoğu zaman doğru olarak yansıtmaz. Genellikle serbest hormon düzeyleri ile belirlenir. sTSH ile saptanan hiper ve hipotiroidizmin derecesini belirlemek için tiroid hormon düzeylerinin saptanması gereklidir.

Tablo 1:Günümüzde kullanılmakta olan tiroid fonksiyon testleri (43)	
İn vitro testler	İn vivo testler
Total T4(TT4) Serbest T4(FT4) Serbest T4 İndeksi(FT4İ) T3 Resin Uptake(T3RU) Total T3(TT3) Serbest T3(FT3) Serbest T3 İndeksi(FT3İ) Tiroid Uyarıcı Hormon(TSH) Serolojik Testler -Tiroid peroksidaz antikorları(TPO Ab) -Antimikrozomal antikor(AMA) -Anti Tiroglobulin antikorlar(ATA) -TSH reseptör antikorları(TR Ab) -Tiroid stimulan immünglobulin(TSİ veya TS Ab) -Tiroid bloke edici antikorlar(TB Ab) Tiroglobulin Kalsitonin	Radyoaktif iyot tutulumu(RAIU) Tirotropin uyarıcı hormon(TRH) TSH uyarı testi T3 süpresyon testi

sTSH: Non-izotop immunometrik TSH analizi (sTSH) ile hipertiroidizmdeki en düşük düzeyden sağlıklı kimselerdeki konsantrasyona kadar olan değerler gösterilebilmektedir. Bu nedenle Amerikan Tiroid Hastalıkları Topluluğu 1993 yılında sTSH testini tiroid disfonksiyonu için tek tarama testi olarak önermiştir. Yüksek duyarlılıktaki bu modern analiz tekniği hipertiroidili hastalardaki suprese düzeyler ile ötiroid bireylerdeki normal TSH düzeylerini güvenilir bir şekilde ayırt edebilip bu teknikle TSH 0.001 mU/l'ye kadar duyarlı olarak ölçülebilmektedir.

Ötiroid durumun sürdürülmesi, kana uygun miktarda tiroksin salınımı ve bunun hipofiz tarafından kontrolüne bağlıdır (TSH salgısının artması ve azalması). Hipotalamus-hipofiz eksenini normal çalıştığı sürece TSH düzeyini tiroid hormonunun hipofizdeki etkinliği belirler ve bireylerin ötiroid durumda tutulmasını sağlar. Özellikle FT4 düzeyindeki küçük bir değişim TSH'nın katlanarak artmasına veya azalmasına neden olur.

Tiroid hormonlarının endojen artışlarında görülen düşük TSH direkt olarak hipofizden TSH sekresyonunun inhibisyonuna ve indirekt olarak da hipotalamik TRH sekresyonunun azalmasına bağlıdır. Belirgin hipertiroidili hastalarda TSH duyarlı yöntemle ölçüldüğünde serum TSH'sının baskılandığı belirlenir. Dolayısıyla sTSH hipertiroidizmin tanısını önemli ölçüde kolaylaştırmıştır.

sTSH, primer hipotiroidizmin ve subklinik hipertiroidizm tanısında, tiroid hormon replasman (hipotiroidizm) ve süpresyon (benign guatr ve tiroidektomi yapılmış diferansiye tiroid karsinomu) tedavilerini değerlendirmede ideal bir testtir. Ancak serum TSH düzeyi her zaman tiroidin fonksiyonel durumunu doğru olarak yansıtmayabilir. Örneğin hiper yada hipotiroidizmin tedavisi sırasında tiroid hormon düzeyleri değiştiğinden TSH'nın FT4 ile sabit bir dengeye ulaşması uzun sürer (bazen 6 aya kadar). Tiroid hormonlarına direnç varsa ve klinik ötiroid veya hipertiroidili hastalarda, FT3 konsantrasyonunun yükselmiş olmasına karşın TSH düzeyi normal ya da yüksektir (42,43).

Hipertiroidizm, çoğu kez artmış TSH salgısı sonucunda gelişmediğinden TSH salgısı ve serum TSH düzeyi, artmış tiroid hormonu düzeyleri ile genellikle baskılanmış bulunmaktadır.

Klinik olarak tiroid disfonksiyonu bulunmadığını gösteren en etkin tek laboratuvar testi duyarlı TSH'dır (sensitive TSH,sTSH). Tiroid disfonksiyon olasılığı klinik olarak yüksek olan hastalarda eğer hipotiroidizmden şüpheleniyorsa sTSH ve serbest T4 (FT4), eğer hipertiroidizmden şüpheleniyorsa ek olarak FT3 ya da total T3 düzeylerinin bilinmesi gereklidir (42,43).

Total T4 (TT4,Total Tiroksin): Serum total T4 düzeyi tiroid fonksiyonunu göstermede çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Total T4 sadece bağlanma anomalilerini göstermede güvenlidir (42).

Free Tiroksin (FT4): Proteine bağlanmayan bu fraksiyon hücrelere girer ve burada T3'e dönüşür. Aynı zamanda tiroid hormonunun hipofizdeki negatif feed back etkisini oluşturur. Klinik hiper yada hipotiroidizm gibi fonksiyonel tiroid hastalığı bulunan ve diğer hastalıklarla komplike olmamış bireylerde, tüm FT4 testlerinin tanısallık keskinliği %90-100 dolayındadır. FT4 düzeyini hiçbir yöntemle tam ve güvenilir bir

şekilde belirlemek mümkün olmamaktadır. Dolayısıyla hastalar FT4 ile değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır (42,43).

Total T3 (TT3): TT3, proteine bağlı ve serbest T3'den oluşur. T3 de en çok TBG'ye bağlanır. Ancak TBG düzeyindeki değişiklikler TT3 değerlerinin de değişmesine neden olur. T3 replasman tedavisindeki hastaların izlenmesinde de güvenilir bir test değildir, tiroid dışı hastalıklarda düzeyi değişebilmektedir. Ancak Graves hastalığında erken rekürrensten şüpheleniliyorsa TT3, TT4'den daha yararlı bir testtir (42,43).

Free Triiyodotironin (FT3): FT3'de TBG'ne bağlı olarak değişme çoğunlukla yoktur. Muhtemelen FT3 değerinin ölçüldüğü indeks daha güvenilir bir testtir. İdeal ve mantıksal olarak yararlı testin FT3 olması gerekirdi. Hiçbir FT3 testi gereğince araştırılmamıştır. Hatta klinik olarak FT3 ve TT3'den hangisinin daha değerli olduğu konusu da belirgin değildir (42).

TİROİD OTOANTİKORLARI

Tiroidin kendi antijenine otoantikor oluşturması ilk kez 1956 yılında Hashimoto tiroiditinde tanımlanmıştır (antitiroglobulin antikoru). Otoimmün tiroid hastalıklarında serumda tiroid antikorlarının varlığının gösterilmesi başlıca tanı yöntemidir. En sık kullanılanları antimikrozomal antikor(AMA), antitiroperoksidaz (TPOAb), antitiroglobulin antikorları (ATA) ve TSH reseptör antikorları (anti-TRAb)'dir.

Anti tiroid peroksidaz antikoru (TPO Ab): TPO folikül hücreleri içinde yeni sentezlenmiş tiroglobulinin folikül lümenine transferini sağlayan veziküllerin yapısında bulunur. Kronik otoimmün tiroiditli hastaların %90'dan fazlasında pozitifdir. Hashimoto tiroiditinde bu oran %90-100, Graves hastalığında ise %65-80 arasındadır. Titrenin yüksek oluşu ile tiroid fonksiyonu arasında ilişki yoktur.

TSH reseptör antikorları (anti-TRAb): Graves hastalığının otoimmün patogenezi araştırılırken sonradan TSH reseptörüne karşı geliştiği tespit edilen bu otoantikorlar önceleri uzun etkili tiroid stimülatörü (LAST) olarak isimlendirilmiştir. TRAb'nin iki tipi mevcuttur. Bunlardan tiroid stimüle eden antikor (TSAb) ya da tiroid stimülan immünglobulin (TSİ); Graves'li hastaların %90-95'inde yüksek saptanır. Tiroid bloke edici immünglobulin (TBAb) ise geçici neonatal hipotiroidizmi olan bebeklerin annelerinde en yüksek düzeyde saptanmaktadır.

Anti tiroglobulin antikoru: TgAb otoimmün tiroiditlerin %60-70, Graves hastalığında ise %20-40 oranında saptanmaktadır. TPO Ab ile kıyaslandığında duyarlılığının düşük olması nedeniyle klinik değeri sınırlıdır (42).

RADYOLOJİK YÖNTEMLER

Direkt Grafi: Tiroid hastalıklarının ve nodüllerinin değerlendirilmesinde fazla bir tanı değeri olmasa da indirekt bulgular yol gösterici olabilir. Herhangi bir nedenle çekilmiş boyun anteroposterior ve lateral grafilerde opasite artışı veya posteroanterior akciğer grafilinde retrosternal bölgeye uzanan opasite artışı guatrı akla getirir. Yine

tiroid lojundaki yumurta şeklinde kalsifikasyon kalsifiye bir kisti, küçük kalsifikasyonlar ise psammoma cisimciklerini düşündürebilir (44).

Tiroid Ultrasonografisi: Tiroid USG'si dinamik bir görüntüleme yöntemi olup cihazın özellikleri ve yapan kişinin deneyimine bağlı olmakla birlikte en fazla bilgi verici radyolojik yöntemidir (44).

Tiroid, USG olarak her iki ana karotis arter ve juguler ven arasında trakeanın ön ve yanında yerleşmiş, USG'nin gri tonlarında homojen görünümde ve düzgün sınırları olan bir yapı olarak görülür. Büyümüş tiroid (guatr) denebilmesi için Amerikan standartlarına göre kalınlığının 2cm üzerinde, Avrupa standartlarına göre 1.7cm'nin üzerinde olması gerekir.

USG tiroidin boyutları, volümü ve parankim özellikleri hakkında bilgi verirken; tiroiddeki büyümenin diffüz veya nodüllere bağlı olup olmadığını; nodüllerin sayıları, boyutları, eko özelliklerini; çevre dokulara varsa invazyonu ve boyun lenf düğümleri hakkında bilgi verir.

USG'de tespit edilen nodüller, eko yapısına göre solid nodül, kistik nodül ve misk yapıda nodül olarak üçe ayrılır (44). Nodüllerin malign-benign ayrımında USG fikir verici olabilir.

Renkli Doppler USG: Renkli Doppler USG ile tespit edilebilen tiroid parankiminde vaskülarite artışı Graves hastalığının akut alevlenme dönemi veya Hashimoto tiroiditini akla getirirken, psödonodüllerin ayrımında da yardımcı olur.

Tiroid nodüllerinin vaskülarite paterni de malign-benign ayrımında fikir verici olabilir. (44).

Bilgisayarlı Tomografi: BT özellikle tiroidin konjenital anomalilerini ortaya koymada avantajlı bir tekniktir. Ayrıca tiroid kanserlerinin çevre dokulara invazyon derecesinin belirlenmesinde, retrosternal guatrların tanısında da kullanılmaktadır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme: MRG'nin de kullanım alanları BT'ye benzer. Multiplanar ve geniş görüntüleme sağlaması önemli avantajdır (44).

Tiroid Sintigrafisi: Tiroid fonksiyonunun genel değerlendirilmesi, en büyük çapı 8mm ve daha fazla olan nodüllerin fonksiyonel durumunun belirlenmesi, hipertiroidizm nedeninin belirlenmesi (özellikle Graves hastalığı ile sıcak nodül ayırımı), Basedow-Graves hastalığının tanısında ve izlenmesinde, antitiroid ilaç tedavisi gören hatalarda tiroid aktivitesinin devam edip etmediğinin belirlenmesi, sıcak nodüllerin otonomi kazanıp kazanmadığının belirlenmesinde, De Quervain subakut tiroiditinin tanısında, bezin organifikasyon bozukluklarında, ektopik tiroid aranmasında, retrosternal guatrların belirlenmesinde, iyi diferansiye tiroid karsinomlu hastaların izlenmesi ve metastazların saptanmasında kullanılmaktadır.

Nükleer Tıp Merkezlerinde tiroid sintigrafisinde genel de Tc-99m, I-123 ve I-131 olarak üç madde kullanılmaktadır. Kullanılacak madde seçimi hastaya ve endikasyona bağlıdır.

Normal bir tiroid sintigrafisinde verilen izotop parankiminde global olarak homojen bir dağılım gösterir. Her iki lob simetrik olup, kelebek kanadı şeklinde görünüm verirler. Her iki lobun birleştiği kısmı olan istmus sıklıkla görülmez. Yine normal sintigrafide tutulumda yer yer heterojeniteler izlenebilir (45,46).

Nodüler guatrlarda sintigrafi ile elde edilen görüntüler; soğuk (nodül radyoaktif izotopu hiç tutmuyorsa), ılık (nodül radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusu kadar tutuyorsa) ve sıcak (nodül radyoaktif izotopu etraf tiroid dokusundan daha fazla tutuyorsa) nodül şeklinde yorumlanmaktadır. Nodül tespit etmede I-131, Tc-99m'e göre daha duyarlıdır (45,46).

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB): Tiroid hastalıklarının tanısında diğer yöntemler daha çok tiroidin fonksiyonel ve morfolojik özelliklerini belirlerken, İİAB ile doku tanısı %90'ın üzerinde duyarlılık ve özgüllükle yapılabilmektedir.

İİAB endikasyonları:

- Tiroide soliter veya dominant nodül
- Boyunda tiroid dışı kitle (lenf düğümü)
- Tiroiditler (subakut tiroidit, hashimoto tiroiditi, reidel tiroiditi)

Nodül değerlendirmesi dışında; bazen inatçı subakut tiroidit ile tümöre bağlı psödötiroidit tablolarının ayırımında, Hashimoto tiroiditin zemininde gelişebilecek lenfoma veya karsinomun tanımlanmasında da İİAB yapılmaktadır.

Selim rapor edilen olgularda yalancı negatif sonuçlar da alınabilir. Bunlarda yalancı negatifliği etkileyen en önemli faktörler; kanserin İİAB yapılan nodül dışından kaynaklanması, nodülün 3cm den büyük olması ya da kistik dejenerasyon gösteren nodül'de solid komponentten alınmamış olması olabilir.

İlk İİAB'de yetersiz veya şüpheli sonuç, İİAB endikasyonu konan ve palpasyonla kolay lokalize edilemeyen soliter veya dominant nodül, küçük ve tiroidin posterolateralinde yerleşmiş nodül, mikst yapıdaki nodülün solid kesimi, aspirasyon tedavisi yapılmış ve geride solid kısım kaldığından şüphelenilen kistik nodül, USG ile görüntülenebilen derin servikal lenf düğümü varlığı USG eşliğinde İİAB endikasyonlarını oluşturur (47,48,49,50,51,52).

2.3. TİROTOKSİKOZ VE HİPERTİROİDİZM

Tirotoksikoz serumda yükselmiş tiroid hormonu seviyelerinin doku düzeyinde biyokimyasal ve/veya klinik bulgulara neden olma durumudur. Sadece total ya da serbest tiroid hormon düzeylerinin yüksek olarak bulunması tirotoksikoz tanısı için yeterli değildir. Tiroid hormonunun artması tiroid hormonunun tiroid bezi tarafından fazla yapılmasına bağlıysa buna 'Hipertiroidizm' denir ve en sık nedeni Graves hastalığıdır. Tirotoksikoz depolanmış hormonların tiroid bezindeki hasar sonucu kana verilmesi nedeniyle ya da tiroid hormonunun aşırı salınımı sonucu da ortaya çıkabilir (30).

Hipertiroidizm Nedenleri (53)

1. Graves (Basedow) hastalığı
2. Toksik multinodüler guatr (plummer hastalığı)
3. Toksik soliter nodül (Toksik adenom)
4. Tiroidite bağlı hipertiroidizm
 - a. Subakut tiroidit
 - b. Ağrısız tiroidit
 - c. Radyasyon tiroiditi
5. Ekzojen hipertiroidizm
 - a. İyatrojenik hipertiroidizm
 - b. Factitia hipertiroidizm
 - c. İyoda bağlı hipertiroidizm
 - d. İlaça bağlı hipertiroidizm (Amiodoran ve Lityum)
6. Ektopik hipertiroidizm
7. TSH'nın aşırı salınımı
 - a. Hipofizer adenomlar
 - b. TSH'nın nonneoplastik hipofizer sekresyonu
8. Tiroid karsinomu
9. Trofoblastik tümörler
10. Gebelik

GRAVES HASTALIĞI

Graves hastalığı tiroid, göz, deri olmak üzere pek çok sistemi etkileyen nedeni tam olarak bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır. Graves hastalığı her yaşta görülebmesine karşın sıklıkla genç kadın hastalarda ortaya çıkar. Hipertiroidizmin en sık görülen nedenidir ve toksik diffüz guatr adı ile eş anlamlı olarak da kullanılmaktadır. Genellikle tiroid bezi diffüz olarak büyümüştür (53).

Graves hastalığında; toksik diffüz guatr, oftalmopati ve pretibial miksödemden oluşan klasik triad başlığı altındaki özelliklerin bir yada daha fazlasının hastada bulunması sözkonusudur. Tiroid dışı bulguların olmaması hipertiroidili bir hastada Graves hastalığını ekarte ettirmez. Oftalmopatinin gidişi hipertiroidizmden farklı olabilir (53,54).

Graves hastalığının otoimmün etiyojisi ile ilgili olarak başlıca üç nokta üzerinde durulmuştur(54):

- Baskılayıcı (supresör) T lenfositlerinde antijene özgü genetik defekt
- Çevresel etkenler
- HLA antijenleri ile ilişki.

Tiroid folikül hücrelerindeki TSH reseptörüne karşı gelişen tiroid stimulan antikorların reseptöre bağlanmasıyla başlayan uyarım aşırı hormon yapımı ile sonuçlanır. İlk tespit edilen sorumlu antikor uzun etkili tiroid stimülatörü (LAST)'dür. Günümüzde tek antikor olmadığı, bu durumun oluşmasından daha önceleri LATS olarak bilinen bir grup antikorun sorumlu olduğu bilinmektedir (Tiroid reseptör antikor). Graves hastalığını ve antikor üretimini hangi mekanizmaların başlattığı açık değildir. Bir teoriye göre; baskılayıcı (supresör) T hücrelerinde bir bozukluk vardır. Bu nedenle yardımcı T

hücreleri (helper), B hücrelerinin tiroid dışı antijenlerine karşı antikor üretimini uyarabilir (TSİ, TgAb,TPOAb) (10,54). Graves hastalığında saptanan başlıca tiroid antijenleri; Tiroglobulin (Tg), Tiroid peroksidaz (TPO; mikrozomal antijen), 64-kDa antijen, tirotropin reseptörüdür (TSH-R) (54).

Çevresel etkenlerden virüslerin, seks hormonlarının, yersinia enterocolica, yüksek düzeyde iyot alımı ve lityum üzerinde de durulmaktadır. Graves hastalığında ailevi bir eğilim de vardır. Çünkü, olguların %15'inin Graves'li bir akrabası vardır. Ayrıca olguların akrabalarının %50'sinde dolaşımında tiroid otoantikorları saptanmıştır.

Graves hastalığı spontan remisyon ve rekürrenslerle seyreden bir hastalıktır ve tedavisinde başlıca 3 yöntem vardır:

- Antitiroid ilaçlarla tedavi
- Radyoaktif iyot tedavisi
- Cerrahi tedavi(tiroidektomi)

Gerek toksik nodüler guatlarda gerekse Graves hastalığında antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot (I^{131}) ve cerrahi gibi üç tedavi seçeneğinin varlığı hem hasta hem de hekim açısından tedavi seçiminde en doğru yolun hangisi olduğu konusunda zorluklar ve kararsızlıklar yaratabilmektedir. Hastaya hastalığın doğal seyri ve tedavi seçeneklerinin olumlu ve olumsuz yanları açıkça anlatılmadan tedaviye başlanmamalıdır.

Cerrahi Tedavi: Bilindiği gibi Graves hastalığı otoimmün bir hastalıktır. Ameliyatla otoimmün bir hastalık düzeltilemeyeceğine göre, hastalığın seyri cerrahın ne tür bir ameliyat yaptığına bağlıdır.

Cerrahi tedavi; büyük guatrı olan, malignite şüphesi bulunan hastalarda, RAI (I^{131}) tedavisini reddeden hastalarda, 25 yaşın altındaki gençlerde ve gebelerde seçilebilen ablatif tedavi yöntemidir. Hastalar cerrahi tedaviden önce ötiroid duruma getirilmiş olmalıdır. Aksi durumda mortalitesi yüksek ağır bir klinik tablo olan tiroid krizi gelişme şansı yüksektir (54).

Antitiroid İlaçlarla Tedavi: Graves hastalığının tedavisinde antitiroid ilaçlar uzun süreli tedavi yöntemi olarak seçilebilecekleri gibi cerrahi ve RAI tedavisi öncesi hastayı ötiroid duruma getirebilmek için de kullanılabilirler. Hipertiroidi tedavisi için en sık kullanılan antitiroid ilaçlar tiöüre grubudur ve propiltiourasil (PTU), metimazol ve karbimazol kullanılan ajanlardır. Türkiye'de PTU ve metimazol bulunmaktadır. Radyoaktif iyot tedavisinin giderek yaygınlaşmış olmasına rağmen, Graves Hastalığı'nda primer tedavinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu ilaçlar tiroid bezi tarafından aktif olarak tutulurlar. Bu ilaçların tiroid bezinin iyot tutması ya da tiroid hormonu salgılaması üzerine etkileri yoktur. Asıl etkileri tiroid peroksidazı baskılayarak folikül hücrelerinden T4 ve T3 yapımını engellemeleridir. PTU ek olarak tip 1 deiyodinazı inhibe ederek periferik dokularda T4'den T3'e dönüşümü engeller. Bu grup ilaçlar dolaşan tiroid otoantikor ve TSH reseptör antikor düzeylerini düşürürler. Bu bulgulardan yola çıkarak bu ilaçların farklı etkilere sahip oldukları görüşü de mevcuttur. Antitiroid ilaçlarla tedavi sırasında aktive T lenfositlerin azaldığı, supresör T hücrelerde artış olduğu saptanmıştır (30).

Antitiroid ilaçlar; Graves hastalığına bağlı hipertiroidizmin uzun süreli kontrolü için ana tedavi olarak seçildiklerinde genellikle en kısa altı ay çoğunlukla da 1-2 yıl süreyle kullanılmaktadır. Burada amaç belli bir süre verilen ilaçla hastanın remisyona girmesini sağlamaktır. Remisyondan kasıt ilaç kesildikten sonra 1 yıl biyokimyasal ötiroidizmin devam etmesidir (30,54). Başlangıçtan itibaren küçük guatrı olan ve tedavi sırasında guatrı irileşmeyen hastalarda, remisyon oranı büyük guatrı olan hastalara göre daha yüksektir. Graves hastalığının aktivitesi tedavi sırasında durmuşsa ilaçlar kesildikten sonra hastaların %75'inde ilk üç ayda, geriye kalan %25 hastada ise ilk altı ayda hipertiroidizm belirginleşir. Tedavi sırasında hastalık aktivitesinin devam edip etmediğini gösteren değişkenler; tiroid sintigrafisi ve anti TSH reseptör antikorlarıdır (TRAb) (54).

Tablo 2: Antitiroid ilaç tedavisinden sonra uzun süreli remisyon olacağını düşündüren faktörler (30)

Başlangıçta	Tedavi sırasında
Genç yaş	Tiroid bezinde küçülme
Yeni başlangıçlı hastalık	Normal tiroid fonksiyon testleri
T3 toksikoza	Normal TSH düzeyleri
Küçük guatr	TRAb negatifleşmesi
	Tiroglobulin düzeyinde düşme

Radyoaktif İyot Tedavisi: I^{131} bu amaçla kullanılmaktadır. Graves Hastalığı'nın tedavisi için RAI'un kullanılması giderek artmaktadır. Bu tedavi özellikle daha önce tiroid cerrahisi geçirmiş hastalarda tercih edilmelidir çünkü ikinci cerrahi sonrasında vokal kord paralizi ve hipoparatiroidizm gibi komplikasyon oranları artmaktadır. Ayrıca eşlik eden ve cerrahi yapılmasını engelleyecek kalp ya da akciğer hastalığı gibi başka bir hastalığı olan hastalarda da yine tercih edilmelidir. RAI tedavisinin ön şartı tiroid bezinin izotopu yeterince tutmasıdır. RAI tedavisi Graves Hastalığı, toksik otonom nodüller ve toksik multinodüler guatrların tedavisi için kullanılmaktadır (30).

Graves Hastalığı'nda RAI tedavisinden sonra hipotiroidizm gelişebilir. Hastalara bu tedavi seçeneği anlatılırken, bu durumun kalıcı olabileceği bu nedenle tiroksin replasman tedavisinin de ömür boyu sürecek bir tedavi olduğunu çok açık olarak anlatmak gerekir (54).

RAI tedavi öncesi kardiyak risk taşıyan ve ağır hipertiroidizmi olan hastalar antitiroid ilaçlarla ötiroid duruma getirilmeli ve RAI etkisinin görüleceği ilk 1-3 ay bu tedaviye devam edilmelidir (54).

TOKSİK MULTINODÜLER GUATR: Toksik multinodüler guatr genellikle uzun süreli multinodüler guatrda hipertiroidinin geliştiği bir hastalıktır ve genellikle çeşitli patogenetik faktörler sonucunda ortaya çıkar (30).MNG'm oluş mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır, otonom hücre bölünmesi hiperplazik alanlar oluşturur, bu alanlar otonom fonksiyona sahip nodüllerdir. Genellikle bu otonom alanlara bağlı hipertiroidi gelişimi çok yavaştır, çünkü otonom dokunun tiroid hormon üretimindeki etkisi normalden azdır. Otonom olmalarına rağmen ya yeterli aktiviteye sahip olmadıkları için ya da yeterli iyot alamamalarına bağlı olarak aşırı hormon üretemezler. 50 yaş üstü

kişilerde ve kadınlarda daha sık görülür. Genellikle tiroid sintigrafisindeki nodüllerin birçoğunda iyot uptake azdır, fakat en azından bir tane sıcak alan görülür. Serum TSH düzeyinin baskılanmış olması tiroidin otonom çalıştığını gösterir (54). Cerrahi ve RAI tedavi seçenekleridir. Cerrahi ya da RAI öncesi hastaların antitiroid ilaçlarla ötiroid yapılması ve tedavilerine kontrendikasyon yoksa β bloker eklenmesi uygun olacaktır (30).

TOKSİK ADENOM: Toksik adenom, yüksek miktarlarda tiroid hormonu yaparak serum sT3 ve/veya sT4 düzeylerinde yükselme ve TSH düzeylerinde baskılanmaya neden olan otonom fonksiyonlu tiroid nodülüdür. Normal hipofiz-tiroid kontrol mekanizmalarından bağımsız olarak çalışır. Tiroid hormonunun otonom olarak aşırı yapımı ve salgılanması hipofizden TSH yapımını baskılar ve nodülü çevreleyen normal tiroid dokusu, otonomi uzun sürerse sıklıkla atrofiye gider. Otonom fonksiyon gören tiroid nodülleri genellikle diğer kısımları normal olan tiroid dokusu içerisinde tek nodül şeklindedir ancak nadiren aynı özelliklere sahip 2 veya 3 adenom olabilmektedir.

Toksik adenomlar gerçek foliküler adenomlardır. Adenom, foliküler farklılaşım gösteren benign kapsüllü tümör olarak tanımlanır. Kadında erkekten 5 kat daha fazla gözlenmektedir. Toksik MNG'ye göre daha erken yaşlarda, üçüncü ya da dördüncü dekatta ortaya çıkmaktadır. Tirotoksikozla ait semptom ve bulgular diğer tirotoksikozlardan farklı değildir. Graves hastalığına özgün olan oftalmopati, pretibial miksödem ve akropaki gözlenmez.

Tirotoksikozun başlangıcı genellikle yavaştır. Sıcak veya toksik nodülde malignite görülmesi çok nadirdir. Nodül sıcaksa ve hormon yapmıyorsa, özellikle de hasta genç ve sağlıklıysa, aktif tedaviye gerek yoktur, birçok hasta ötiroid olarak kalacaktır. 6 ayda bir klinik gözlem ve serum TSH ölçümleri yeterlidir. Ancak yaşlı, nodülü 3cm'den büyük olan hastalarda nodülün toksik hale dönüşme ihtimali çok yüksektir ve erken dönemde ablasyon yapılabilir. Bazen adenomda hemoraji meydana gelip spontan gerileme veya soğuk nodüle dönüşme olabilir. Büyüyen ya da toksik olan ya da takipte toksik hale gelerek hormon yapmaya başlayan nodüller tedavi edilmelidir çünkü tirotoksikoz kalıcıdır.

Tirotoksik ve otonom nodülü bulunan bir hastada nodülün ablasyonu gereklidir. Toksik nodüllerin uzun süre antitiroid ilaçlarla tedavisi faydasızdır ve ilacın kesilmesi ile relaps olması kaçınılmazdır. Cerrahi, radyoaktif iyot tedavisi ve perkütan alkol enjeksiyonu 3 kesin tedavi yoludur (30).

TİROİDİTLER: Tiroiditlerin (subakut tiroidit, sessiz tiroidit, kronik tiroidit) gidişi sırasında görülen tirotoksikoz, tiroiddeki inflamasyon nedeniyle folikül epitelyum bütünlüğünün bozulmasına bağlıdır. Bu şekilde tiroid hormonları ve iyodoproteinler folikül dışına sızar ve dolaşıma geçer. Subakut tiroidit bazen bir viral enfeksiyon sonrası gelişir. Ağrısız tiroidit genellikle kadınlarda postpartum dönemde gelişen ve 3-6 ayda kendiliğinden gerileyen bir klinik tablodur.

Radyasyon tiroiditinde ise radyasyona bağlı tiroid bezi hasarı depolanmış tiroid hormon salınımına neden olur (53,54).

Subakut, sessiz ve postpartum tiroiditler tirotoksik, ötiroid, hipotiroid evreler içeren bir klinik gidiş gösterirler. Tirotoksik evrede bu hastalara tiyonamid grubu ilaçlar verilmez. Hastalar beta adrenerjik reseptör bloke edici ilaçlardan yararlanır.

EKZOJEN HİPERTİROİDİZM

Tirotoksikozis factitia: Dışarıdan yüksek doz tiroid hormonu alınmasına bağlı gelişen tirotoksikozistir. Tiroid hormonu ilaç şeklinde alınmış olabileceği gibi, kilo problemi olan hastalarda ve psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda bu tür alımlar söz konusudur (53,54).

Jod-Basedow: Hipertiroidizmin düşük iyot alımı ile baskı altında tutulduğu ve çoğunlukla multinodüler guatrı olan kişilerde fazla iyot alımı sonucunda ortaya çıkar.

İyatrojenik hipertiroidizm: 300gr levotiroksin ya da 75gr Liotironin (günlük) eğer uzun süre verilirse bu klinik hipertiroidi gelişimine sebep olur (53).

EKTOPIK HİPERTİROİDİZM: Struma ovarii adı verilen ektoptik tiroid dokusu içeren over teratomları ve foliküler tiroid karsinomu metastazlarına bağlı gelişen tirotoksikozis durumudur (53).

UYGUNSUZ TSH SALINIMI: TSH düzeyinin normal ya da yüksek olması söz konusudur ve başlıca 2 nedene bağlı olabilir;

1. TSH salgılayan hipofiz adenomu: Tirotropin salgılatıcı hormona (TRH) karşı TSH yanıtı yoktur. Ameliyat etkili bir yoldur.
2. TRH'ya TSH yanıtı vardır, ancak tiroid hormonuna direnç söz konusu olup 3 şekilde görülmektedir; tiroid hormonuna genel direnç, yalnız hipofizde direnç, yalnız hipofiz dışı periferik dokularda direnç (53).

TİROİD KARSİNOMU: Histolojik olarak tiroid karsinomları iyi bir şekilde diferansiye edilebilirken, hormon düzeyi için aynı durum geçerli olmaz ve diferansiye edilemez. Nadir olarak foliküler tiroid karsinomlarında tümörün otoimmün süreci stimüle etmesine bağlı olarak hipertiroidi gelişir (53).

TROFOBLASTİK HASTALIKLAR: Koriyonik gonadotropin salgısındaki artış, TSH reseptörlerini uyararak hipertiroidizme yol açmaktadır.

GEBELİK: Hiperemesis gravidarumlu gebelerde geçici olarak muhtemelen yüksek hCG seviyelerine bağlı olarak hipertiroidizm gelişebilir (53).

TİROTOKSİKOZUN KOMPLİKASYONLARI

Tirotoksikozlu olgularda ortaya çıkan bazı klinik görünümde değişiklik yazarlarca tirotoksikozun komplikasyonları olarak adlandırılmışlardır. Bu klinik tablolar:

- Tirotoksik kalp hastalığı
- Tiroid krizi
- Progresif infiltratif oftalmopati

Her ne kadar altta yatan bir kalp hastalığı varlığında tirotoksik kalp hastalığı daha kolay gelişebilmekte ise de, tirotoksikozlu hastada başka bir kalp hastalığı olmadan da kalp yetmezliği ortaya çıkabilir (54).

Tiroid Krizi: Tiroid krizi (tiroid fırtınası), multipl organ yetmezliğine yol açan tirotoksikoz belirtileri ile karakterize oldukça ender bir sendromdur. Önceleri tiroid krizine yol açan en önemli neden tiroid cerrahisi iken, günümüzde hipertiroidili hastalarda cerrahi öncesi uygun antitiroid tedavinin yaygınlaşması sonucu çok nadir ortaya çıkmaktadır.

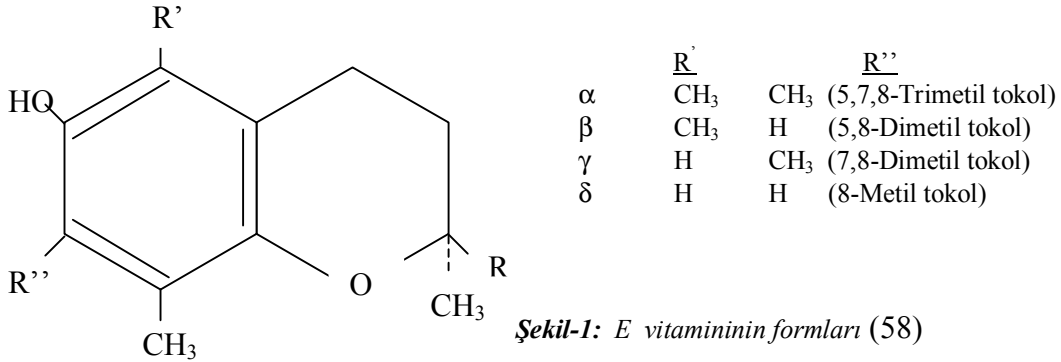
Tablo 3: Tiroid Krizine Yol Açan Sebepler (54)	
Yetersiz supresyon altında tiroid cerrahisi	Enfeksiyon
Antitiroid tedavinin ani kesilmesi	Radyoaktif iyot tedavisi
Tiroidin aşırı palpasyonu	İyotlu kontrast kullanımı
Tiroid dışı cerrahi	Serebrovasküler olaylar
Pulmoner tromboembolizm	Doğum
Diabetik ketoasidoz	Emosyonel stres
Hipoglisemi ve hiperglisemi	Travma
Hiperkalsemi (hiperparatiroidizm)	

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

Tiroid krizinde başarılı tedavinin en önemli şartı erken tanıdır, ancak tiroid krizini ciddi tirotoksikoz belirtilerinden laboratuvar testleriyle ayırt edebilme olanağı yoktur. Tedaviye tiyonamidlerle başlanır (PTU veya MMI). Tiyonamidin ilk dozundan sonra iyot tedavisine başlanır (Lugol çözeltisi, oral ipodat, iopanoik asit). Oral ya da intravenöz propranolol ve deksametazon verilir. Bu arada hasta soğutulur; yakından izlenir ve genel destek tedavisi önlemleri uygulanır. Ateşi düşürmek için asetilsalisilik asit kesinlikle verilmemelidir. Çünkü TBG'ye bağlanır, bu proteine tiroid hormonlarının bağlanmasını engelleyerek, dolaşımda serbest hormon konsantrasyonunun artmasına yol açar (16,54).

2.4. E VİTAMİNİ

1922 yılında Evans ve Bishop tarafından keşfedilen bu maddeye 1924 yılında Sure tarafından "E vitamini" ismi verilmiştir (55). E vitamini terimi, yapısal olarak birbiriyle bağlantılı bir grup bileşiği kapsar. Bunlar temelde 2-metil-6-kroman çekirdeği içerirler ve 2. karbona bağlı 16 karbonlu fitil yan zincir kapsarlar. Vitamin E benzeri bileşikler iki grupta toplanırlar. Birinci grup tokoferoller, ikinci grup tokotrienoller olarak adlandırılır. Tokoferollerdeki yan zincir doymuş, tokotrienollerdeki ise doymamıştır (56,57).



E-vitamini bağırsaklardan önce lenf sistemine sonra da kan yoluyla karaciğere gelir. Kullanılmayan miktarın fazlası genellikle dışkı ile atılır. Depo edilebilen kısmın çoğu yağ dokusu ve karaciğerdedir. Daha az miktarda da kalp, kas dokusu, testis, rahim, böbrek üstü bezi, beyin ve kanda depo edilir. Ayrıca deriden de emilebilme özelliği vardır (59).

E vitaminin biyolojik aktif formuna tokoferol denir. Doğal olarak mevcut olan 8 tane tokoferol vardır ve bunlardan en aktif olanı α -tokoferoldür (60). α -tokoferol plazmadaki E vitamininin % 80-90'ını oluşturmaktadır ve dokudaki major E vitamini formudur. Bunun sebebi α -tokoferolün LDL içinde öncelikle reinkorporasyonuna tokoferol bağlayıcı protein (TBP) yoluyla ve γ -tokoferolün karaciğerde çabuk yıkılmasına bağlıdır. Bu yüzden α -tokoferol üstüne daha çok odaklanılmıştır ve E vitamini suplementasyonun major formudur. α -tokoferol kanda γ -tokoferolden 4-10 kat fazladır (61).

Yağda çözünen bir vitamin olan tokoferolün dokularda iki farklı etkisi vardır:

1. Antioksidan özelliği sayesinde hücrelerin radikallerden korunması
2. Vitamin özelliği nedeniyle vücuttaki fizyolojik etkileri

Tokoferoller hepsi aynı biyolojik aktivite ve aynı antioksidan etkide olmakla birlikte, tesir kuvveti bakımından birbirinden farklıdır; mesela biyolojik aktivite yönünden $\alpha > \beta > \gamma > \delta$ sırasında olmaktadırken antioksidan etki yönünden $\delta < \gamma < \beta < \alpha$ sırasını takip eder (62).

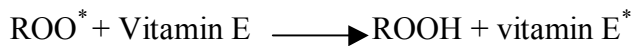
E VİTAMİNİNİN ANTIOKSİDAN ÖZELLİĞİ

Serbest ve reaktif oksijen türleri dokularda hasara yol açarak hastalıkların patogeneziye katkıda bulunmaktadır (63). Antioksidanlar ise serbest radikallerin zararlı etkisini inhibe ederler (64).

Antioksidanlar başlıca 6 mekanizma ile çalışır. Bunlar; oluşan serbest radikalleri toplayıp giderici etkileri ile bağlayarak kararlı hale getirmek, zincir kırıcı etkisi ile serbest radikal üreten kimyasal reaksiyonları durdurmak (63), baskılayıcı etkileri ile lipit, protein ve DNA gibi antioksidan enzimler ile enzimatik olmayan antioksidanların sentezini arttırmaktadır (65).

E vitamininin önemli bir özelliği; antioksidan etkinliğinin olması nedeniyle peroksitleri ve oksijen radikallerini nötralize etmesidir (64). Yani oksijeni bağlayarak, oksijen etkisi ile oluşabilecek istenmeyen etkilerin önüne geçer. Hücrelerde doymamış yağ asitleri (linoleik asit ve araşidonik asit gibi) kendiliğinden veya oksidan metabolitlerin etkisi sonucu kolayca oksitlenebilirler. Böylece lipit peroksidasyonuna veya protein ve yağlara kovalent bağlanarak membran hasarına neden olurlar (55,61). Serbest oksijen radikalleri oluşmasının eşlik ettiği bu olay zincirini membranda önleyen ve oluştuğunda nötralize eden en güçlü antioksidan E vitamindir. Diğer antioksidan sistemleri (C vitamini, glutatyon, peroksidaz ve beta karoten gibi) E vitamini kadar etkili değildir. Bütün hücre membranlarının lipitleri serbest radikaller tarafından oksidasyona maruz kalarak yıkılırlar. Alfa tokoferol bu yıkım reaksiyon zincirini engeller ve serbest radikalleri durdurur. E vitamini, hücre ve organellerin membran lipitleri üzerindeki bu etkisi nedeniyle membranları oksidatif zedelenmeye karşı korur. Böylece genel olarak membran stabilitesini sağlar (9,55).

E vitamini lipit peroksil radikallerini etkisiz hale getirmek için, kendisinin bir fenolik hidrojen atomunu peroksil radikaline (ROO^*) transfer etmek suretiyle aşağıdaki şekilde, gerçekleştirir (55).



E vitamini radikali nispeten stabil: reaktivitesi az olan bir radikaldir. Serbest radikallerle birleşen tokoferol kinona dönüşen α -tokoferol bu şekilde radikal temizleyici işlevini gerçekleştirmektedir (57,66).

C vitamini (askorbik asit); sıvı fazdaki tüm peroksil radikallerini plazma lipitlerine difüze olmadan tutar. Membranda oluşan tokoferoksil radikali askorbik asitle reaksiyonlaşarak tokoferol ve semidehidroaskorbil radikali meydana gelir. Siklus semidehidroaskorbil radikalinin redüktaz enzimi ile indirgenmesi ile tamamlanır. Amaç tokoferolü rejenere ederek radikal tutma potansiyelini artırmak ve membranları peroksidasyondan korumaktır (67).

E vitamininin bir diğer işlevi de A vitamininin barsaktan absorpsiyonunu ve dokulardaki düzeyini arttırmasıdır. Bu durum büyük bir olasılıkla, A vitamininin oksidasyonla kaybının azalmasına bağlıdır (55).

E VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ

Eksikliği normalde insanlarda görülmez. Eksikliğini ortaya koymak pek kolay değildir. Diğer vitaminler gibi eksikliğini gösteren hastalıklar yoktur. Sinir sistemi, üreme, dolaşım sistemi ve kas dokusu üzerine olan etkileri bilinmesine karşın diğer besin maddeleri bu eksikliği örtebilir. Besinlerde miktarı fazla olup insan vücudu ihtiyacını kolaylıkla karşıladığı için, ancak hayvanlarda deneysel olarak eksikliği oluşturulmuş ve bazı sonuçlara ulaşılmıştır (59).

Hayvanlarda kısırlık, fetusun gelişmemesi, kanama, beyin dokusunun yumuşaması, kas hastalıkları, karaciğer harabiyeti gibi bozukluklar gösterilmiştir. İnsanlarda ise kandaki seviyesi ölçülerek bazı hastalıklarda düşük olduğu görülmüştür. Akne, anemi, enfeksiyon, bazı kanser türleri, diş eti hastalıkları, safra kesesi taşı, sinir-kas hastalıkları ve Alzheimer tipi demans sorunları olan kişiler buna örnektir (59).

Prematüre bebeklerde eksikliğine bağlı olarak anemi olabilir. E vitamini anneden çocuğa kan yoluyla geçmez ama sütüyle geçer. Doğumdan sonra anne sütü alamayanlarda eksikliği özellikle inek sütüyle beslendiklerinde görülebilir. Kan hücreleri dayanıksız olup kolaylıkla parçalanmaktadırlar. Parçalanan bu hücrelerden ortaya çıkan yıkım ürünlerinin etkisiyle kaslarda normal dışı yağlanma ve karaciğer ile dalak sorunları oluşur (59).

E VİTAMİNİ FAZLALIĞI

Fazlalığının zararlı bir etkisi bu güne kadar gösterilmemiştir. Çünkü diğer yağda eriyen vitaminler kadar depolanmazlar. Gereğinden fazla alınanlarda birkaç gün içerisinde dışkı ve idrarla vücuttan uzaklaştırılır. Çok yüksek dozları bulantı ve ishal yapabilir. Hayvan deneylerinde yüksek dozların büyümeyi durdurduğu, kasları zayıflattığı, alyuvar sayısını azalttığı ve kemikleşmeyi yavaşlattığı görülmüştür (59).

Düzenli E vitamini kullananlarda doz günde 1200 IU'yi geçtiğinde immun sistemin baskılandığı gözlenmiştir. Halbüki düşük dozlar immun sistemi güçlendirici etki sağlamaktadır (59).

E VİTAMİNİNİN DOĞAL KAYNAKLARI

E vitamini doğada yaygın olarak bulunan bir vitamindir. Bitkisel yağlar E vitamini bakımından zengindir (60). Ayrıca hububat tanelerinin yağ fraksiyonları pamuk yağı, soya yağı, mısır yağı ve diğer bitkisel sıvı yağlarda ve bunlarda elde edilen margarinlerde (55), ayrıca orta derecede karaciğer ve yumurtada (60) bulunur. Günlük besinin önemli bir kısmını oluşturan hububat türleri E vitamini içermektedir ve E vitamini besinlerde yaygın olarak bulunur. Günlük gereksinimi vücut büyüklüğüne, kişinin fizyolojik durumuna, hatta beslenmede bulunan uzun zincirli yağların oranına göre değişmektedir (55). E vitamini için önerilen günlük gereksinim erkeklerde 10mg kadınlarda 8mg'dır. E vitamini gereksinimi çoklu doymamış yağ asiti alımı arttığı zaman artar (60).

Tablo 4: Gıdalarda bulunan E vitamini miktarları (59)

Yiyecek (1,49 mg = 1 IU)	100 gr,'da IU olarak
Tereyağı	2 – 3
Margarin	15
Sıvı yağlar	75
Tavuk	2 – 3
Yumurta	15
Kırmızı et	2 – 3
Fasülye	15
Tahıl	70 – 80
Sebze – meyve	150

E VİTAMİNİ GEREKSİNİMİ

Günlük gerekli miktarı vücut ebatlarına ve beslenmede bulunan uzun zincirli yağların oranına göre değişmektedir. Yenilen rafine yağlar, yağda kızartılmış yiyecekler ihtiyacı arttırmaktadır (59). Alfa-tokoferol için 1 mg'ı 1,49 IU (enternasyonel ünite) kabul edilir.

Tablo 5: E vitamini için günlük önerilen miktarlar (59)

KİŞİ	Asgari (IU)	Önerilen (IU)
Bebeklerde	5 -7	30
Çocuklarda	8 -12	30
Erkek	12 – 15	30 – 50
Kadın	12	50 – 100
Gebeler	15	100
Emzirenler	18	100

Olumlu etkiler nedeniyle ilaç şeklinde alındığında önerilen günlük doz 400–600 IU'dur. Bu ihtiyaca göre 800–1600 IU'a kadar çıkabilir. 1600 IU'nin üstündeki dozlar ancak doktor kontrolü ile kullanılmalıdır (59).

2.5. HİPERTİROİDİDE E VİTAMİNİNİN ROLÜ

Tiroid hormonları birçok memeli türünde dokulardaki bazal metabolik oranı ve enerji metabolizmasını hızlandırmaktadır (1,2). Tiroid hormonu ile indüklenen hipermetabolik durumun sebep olduğu hızlanmış mitokondriyal elektron transportu, ubikinon bölgesinde superoksit oluşumunda artış ile sonuçlanır. Oluşan süperoksit radikalleri lipit peroksidasyonunun serbest radikal sürecini hızla başlatan hidroksil radikallerini de içeren birçok reaktif türlerin oluşumuna öncülük eder (1,4). Artmış oksijen radikallerinin, hastalığın patogenezinin ve daha sonra gözlenen komplikasyonlarında lipit peroksidasyonunu aracılığı ile sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (4,68).

Normal metabolizma sırasında da oluşabilen serbest oksijen radikalleri (süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve bunların etkisiyle oluşan lipit peroksitleri ve diğer benzer türevler): protein, karbonhidrat, lipit ve DNA gibi yapısal moleküllere zarar verir (69). Hücre membranları serbest radikallere karşı oldukça duyarlıdır. Özellikle, membranın lipit yapısı içinde kolaylıkla yer değiştiren hidroksil radikali, protein ve lipit yapısında oksidasyona yol açarak hücre yaşlanması, akışkanlığın bozulması ve permeabilite artışı gibi hücre ölümü ile sonuçlanan olaylara neden olur (70). Membranın yapısındaki doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu, hücre için toksik lipit aldehit ürünleri (malondialdehit gibi) oluşturur (71). Proteinlerin ve aminoasitlerin oksidasyonu ve bu oksidasyon ürünlerinin birikimi ise hem proteinin hemde hücrenin fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Ayrıca okside proteinin proteolize olan duyarlılığı da artar (72). Serbest radikallerin bu toksik etkileri antioksidan sistemler tarafından kontrol altında tutulur. Radikal oluşumunun artması ve/veya antioksidan sistemlerde yetersizlik hücre harabiyetine yol açar. Bu olay oksidatif stres olarak tanımlanır (73). E, C ve A vitaminleri gibi enzimatik olmayan antioksidanlar serbest oksijen radikallerinde bulunan yüksek enerjili elektronları yapılarına alarak serbest oksijen radikallerinin meydana getireceği oksidatif hasarın azaltılmasına katkıda bulunurlar. (74).

Moleküllerin oksidatif hasarı sonucunda ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri (SOR) nörodejeneratif bozukluklar, diabetes mellitus, kalp damar hastalıkları ve farklı kanser tiplerini içeren birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır. Oksijenin reaktif yapısı ve ara ürünlerinin bazı tiroid hastalıkları gibi endokrin bezlerin otoimmün hastalıklarına katıldığı düşünülmektedir. Bunlar içerisinde en sık görüleni tiroid stimüle edici antikörlerle TSH reseptörlerinin sürekli stimülasyonu sonucu, aşırı tiroid hormon sentezi ile karakterize Graves hastalığıdır. Bu hastalığın patogenezinde oksidatif stresin rol oynadığı düşünülmektedir (7). Bazı araştırmacılar da endemik kretinizm bölgelerinde eritrositlerde glutatyon peroksidaz aktivitelerinin azaldığını bulmuşlar ve serbest radikallerin endemik kretinizm gelişimin de rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (75). Yapılan araştırmalar artan tiroid hormon düzeylerinin normale dönmesi ile lipit peroksidasyon düzeylerinin azalma gösterdiğini ve antioksidan vitaminlerin bu etkiyi hızlandırdığı gösterilmiştir (4,76).

Artan deneysel ve epidemiyolojik kanıtlar; yüksek oksidatif stresin LDL'de oksidatif modifikasyonların oluşumunu arttırdığını göstermektedir. LDL oksidasyonu ateroskleroz gelişiminin en önemli faktörlerinden biridir. Hipertiroidili hastalarda LDL oksidasyon hızı hipotiroidili ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda LDL içeriğindeki E vitamini düzeyleri hipertiroidili hastalarda hipotiroidili ve kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Bu sonuçlar hipertiroidli hastalarda LDL oksidasyonunun fazla olduğunu ve LDL içeriğindeki antioksidanların artan oksidatif stresi ortadan kaldırmak için tüketildiğini göstermektedir. Özellikle LDL yapısında yer alan dört çift bağlı bir poliansatüre yağ asidi olan araşidonik asit kolayca okside olur ve lipit peroksidasyonunun artmasına katkıda bulunur (77).

T4 bir prohormondur. Aktif formu olan T3'e dönüşümü için 5'- monodeiyodinaz (5'-MD) enzimi gerçekleştirir (78). Huang ve ark. ve Brzezinska ve ark. 5'-MD aktivitesinin serbest radikallerle inhibe edildiği ve tiroid dışı dokularda T4'ün T3'e dönüşümünün azaldığını bildirmişlerdir (78).

Fernandez ve ark. ratlara T3 verilmesinin metabolik hızın artmasına, mikrozomal NADPH oksidaz aktivitesi ile birlikte hepatik oksijen tüketimine ve süperoksit oluşumuna neden olduğunu bildirmişlerdir (79). Seven ve ark. vitamin E ilavesinin bir lipit peroksidasyon belirteci olan serum MDA düzeylerini ve serum T4 düzeylerini ratlarda azalttığını bildirmişlerdir. Bu sonuç muhtemelen vitamin E verilmesiyle ya T4'ün absorpsiyonunun bozulması yada 5'-deiyodinaz enziminin aktivitesinin artmasına bağlı T4'ün T3'e dönüşümünü arttırmış olabilir (80).

Tiroid hormonları (T4,T3) yetişkin ve çocuklarda normal kemiğin büyümesi, gelişimi ve turnoverinde önemli rol oynar. Kemik rezorpsiyon hızı hipertiroidili hastalarda artar (81). Bu nedenle hipertiroidide meydana gelen osteoporoz reversibildir. Bununla beraber hipotiroidizmde tiroid replasman tedavisi kemik mineral dansitesini anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir (82). Tiroid hormonları osteoblastik diferansiyonu hızlandırır. Serbest radikaller osteoklastlar gibi kemiğin rezorbing hücrelerinin aktivitesini arttırırlar (81).

Güçlü bir oksidan olan ferrik iyonunun geç büyüyen ratlarda kemik büyümesini bozmuştur. Lipitte çözünen güçlü bir antioksidan olan alfa-tokoferol, ferrik iyonu ile meydana gelen osteodistrofiye karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Palmoil'den ekstrakte edilen E vitamini, büyüyen genç ratlarda kemik kalsifikasyonunun ferrik etkili bozulmasına karşı koruduğu gösterilmiştir (81).

Nirwara ve ark.; alkalin fosfataz ve tartarat rezistans asit fosfatazın tiroidik veya tirotoksikozlu ratlara göre E vitamini alan gruplarında anlamlı olarak düşük saptanmıştır (81). Serum kemik spesifik ALP bir osteoklastik aktivite markırıdır ve bu enzimin tirotoksik durumlarda anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir (81). Bu çalışmada palmoil kaynaklı vitamin E verilmesi ile kemik osteoklastik ve osteoblastik aktivite markırları olan ALP ve TRAP'nin serum düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (81).

Yine bu çalışmada tiroksin alan gruptaki ratların 3 hafta sonunda sağ kalım oranı %61 iken E vitamini alan tirotoksikozlu ratlarda bu oran %88 olarak gerçekleşmiştir (kg başına 60mg palmoil kaynaklı Vit E verilmiş). Bu sağ kalım oranlarında vitamin E'nin

antioksidan etkisi sayesinde gerçekleşmiştir (81). Sonuç olarak vitamin E verilmesi kemik oluşumunun markırlarından olan ALP ve kemik rezorbsiyonunun markırı olan TRAP aktivitesi anlamlı olarak azalmıştır. TRAP aktivitesindeki azalmanın ALP'den daha büyük olması kemik oluşumunda net bir artışı göstermektedir (81).

3. MATERYAL VE METOD

T.C. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. İç Hastalıkları Kliniği, Endokrinoloji ve Dahiliye Polikliniğine başvuran yeni tanı konmuş 24 Hipertiroidili kadın hasta ve kontrol grubu olarakta 22 ötiroidili kadın hasta bu çalışma kapsamına alındı. Hastaların klinik özellikleri ve fizik muayenelerine ek olarak serum tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest T3 (fT3) ve serbest T4 (fT4) düzeylerinin tayini ile tanı desteklendi. 24 hipertiroidili kadın hastanın yaş ortalaması 40,78±9,62 yıl ve sigara, alkol kullanmayan 22 ötiroidik kadının hasta yaş ortalamaları 42,5 ± 10,66 olarak oluşturuldu.

Hastalardan ve kontrol grubundan T3, T4, TSH, Total Kolesterol, Triglicerid, LDL ve HDL için gerekli kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben antikoagülan içermeyen tüplere (5 ml) venöz kan örnekleri sabah saat 08:00'de alındı. Plazma Total Kolesterol, Trigliceride ve HDL düzeyleri; Roche Hitachi 911 Analizör sistemi ile Roche kitleri kullanılarak ölçüldü. Serum T3, T4 ve TSH düzeyleri Tosoh Analizör sistemi ile Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) yöntemiyle ölçüldü.

Hasta ve kontrol grubunda E vitamini için heparinli kan örnekleri (5 ml) hemen santrifüj edilerek - 20 °C'de saklandı ve 1 ay içerisinde ölçüm tamamlandı.

E VİTAMİNİ ÖLÇÜMÜ (83)

- Ayıracılar :** 1- Absolü etanol
2- Ksilen
3- α - α '- Dipridil
4- Demir klorür
5- D-L- α -tokoferol

Prensip: Plazmadaki tokoferoller ve karotenler ksilen ile ekstre edilir. Tokoferol ve karoten ortama ilave edilen Fe^{+3} 'ü Fe^{+2} 'ye indirger. Buda α - α '- Dipridil ile kırmızı renk verir. Bu kırmızı renk 520 nm'de okunur. Ayrıca karotenden ileri gelen absorbans 460 nm'de okunarak düzeltilir.

Hesap :

$$\text{Tokoferol (mg/dl)} = \frac{\left[\text{Deneyin 520nm Absorbansı} \right] - \left[0,29 \times \text{Deneyin 460nm Absorbansı} \right]}{\text{Standardın 520 nm Absorbansı}}$$

4. İSTATİSTİK

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Hipertiroidili hastaların ötiroidili hastalarla karşılaştırılmasında student-t testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grupları içinde incelenen parametreler arasındaki ilişkiyi saptamada Pearson korelasyon analizi uygulandı. Tüm istatistiksel analizler SPSS 10,0 bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirildi ve $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Tablo 6: Ötiroidili hastaların laboratuvar sonuçları

ÖTİROİD	YAŞ	BOY	KİLO	BEL	KALÇA	TSH	T3	T4	GLİKOZ	KOLESTEROL	TG	HDL	LDL	E vitamini
S. G.	46	150	80	95	117	0,718	6,92	1,59	111	195	102	56	118	1,16
N. T.	65	155	65	86	110	1,78	4,16	2,02	105	155	197	68	153	0,89
S. E.	36	158	56	65	93	0,527	7,26	1,2	102	160	74	46	99	0,97
G. G.	55	162	90	105	123	0,54	6,35	1,35	101	216	165	45,6	137	0,76
B. G.	24	160	55	62	88	2,85	7,47	1,48	99	115	44	51	55	1,04
A. K.	41	158	74	85	108	0,49	4,95	1,08	92	143	80	71	56	0,91
B. B.	47	162	75	95	120	0,985	5,21	1,34	97	202	64	54	135	1,1
T. A.	53	162	80	106	123	0,688	6,3	1,37	79	160	101	65,7	74	0,85
K. K.	30	157	81	105	122	2,72	6,11	1,37	93	165	158	41,9	92	0,92
S. D.	49	155	78	93	115	0,53	6,5	1,71	103	185	125	67,3	93	0,99
S. A.	56	165	74	76	89	0,58	4,57	1,6	102	156	97	47	90	0,88
E. Y.	28	170	56	73	101	1,55	4,54	1,44	93	223	131	74	123	1,18
H. K.	44	154	80	95	110	3,42	5,32	1,24	94	240	215	45,6	151	1,04
M. G.	38	160	80	94	120	1,9	7,84	1,25	91	133	384	36,2	120	0,77
H. K.	27	157	62	74	100	0,98	4,08	1,45	91	184	43	76	99	0,94
F. Y.	30	147	70	79	105	0,39	5,26	1,3	107	178	227	60,5	72	1,05
G. B.	36	161	75	70	99	1,21	3,5	1,9	84	185	69	90	81	0,82
Y. Ö.	49	160	67	85	97	0,936	4,02	1,36	87	172	136	74	71	0,96
S. T.	39	160	87	110	124	0,887	6,45	1,21	102	159	76	50	94	1,16
A. D.	50	155	84	102	122	1,2	5,17	1,25	81	179	149	55	95	0,71
İ. R.	44	158	60	85	117	0,946	4,28	1,17	101	129	36	76	46	0,94
H. K.	48	160	102	110	125	0,765	5,54	1,05	90	234	230	46	141	0,81

Tablo 7: Hipertiroidili hastaların laboratuvar sonuçları

HİPERTİROİDİ	YAŞ	BOY	KİLO	BEL	KALÇA	TSH	T3	T4	GLİKOZ	KOLESTEROL	TG	HDL	LDL	E vitamini
G. D.	45	165	75	115	105	0,09	5,35	1,28	93	229	120	60	145	0,71
T. G.	22	165	50	60	87	0,333	3,35	3,82	82	108	77	37	56	0,94
N. A.	37	160	71	80	110	0,181	5,6	1,35	89	184	256	54	78	1,01
A. K.	55	170	73	90	110	0,174	5,13	1,42	97	253	96	79	154	0,63
A. E.	31	165	74	88	104	0,124	6,09	1,38	98	177	59	56	109	0,83
A. S.	41	153	68	85	110	0,235	5,16	1,2	102	253	153	59	163	0,73
F. Ç.	39	170	68	78	110	0,023	5,69	1,41	85	148	68	54	80	0,8
F. S.	38	156	50	70	90	0,312	4,76	1,52	91	85	23	65,5	15	0,73
M. U.	57	163	88	107	133	0,159	7,39	1,08	100	195	143	74,8	92	0,68
M. B.	53	160	80	96	113	0,143	5,76	1,58	101	197	229	41,5	110	0,61
E. Y.	44	155	71	120	137	0,115	6,72	1,12	109	157	167	41,5	82	0,82
S. T.	45	150	44	86	100	0,017	10,3	4,28	87	163	140	48,4	87	0,67
S. A.	28	172	65	79	110	0,052	17,5	2,6	109	200	162	47,7	82	1,07
F. Y.	31	150	65	89	105	0,315	5,82	1,27	115	169	171	47,1	88	0,75
A. Y.	37	163	89	103	125	0,004	14,66	1,35	92	190	144	41,6	120	0,71
H. A.	43	160	78	89	115	0,09	5,65	1,23	109	217	88	90	109	0,7
A. S.	49	162	75	82	108	0,004	9,13	3,89	93	162	69	53	93	0,61
K. Y.	43	160	52	80	102	0,009	18,7	4,33	75	114	62	66,8	35	0,66
K. C.	32	163	65	75	110	0,019	6,37	1,64	96	206	55	74	118	0,74
N. D.	45	152	45	67	96	0,15	5,63	1,15	82	154	79	45,5	93	0,69
E. Y.	43	150	57	76	98	0,24	5,01	1,36	85	229	114	81	25	0,82
Ş. A.	58	150	60	80	90	0,012	9,27	2,17	104	152	89	41,8	92	0,61
Ç. Ç.	26	160	66	90	100	0,28	6,33	1,29	85	260	284	43,8	159	1,05
A. B.	35	156	55	84	105	0,01	6,19	2,3	111	134	206	60	33	0,75

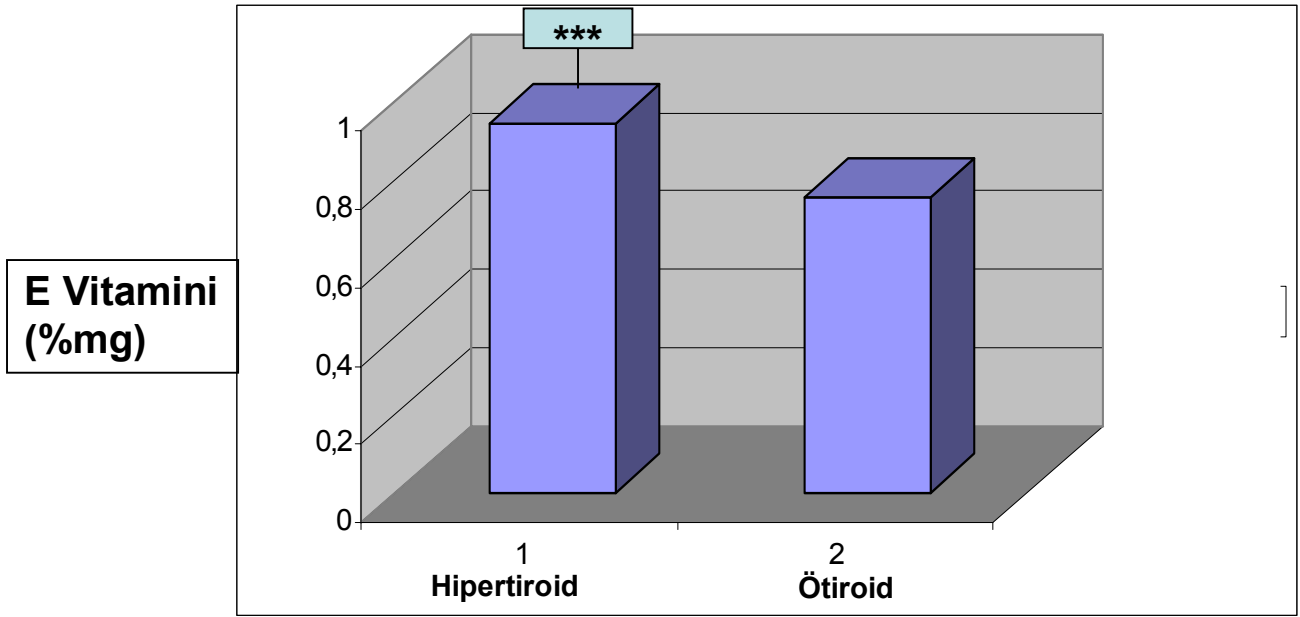
Tablo 8:Hipertiroidili ve Ötiroidili grupta incelenen kan parametreleri (Ortalama \pm SD) ve istatistiksel anlamlılık

	ÖTİROİDİ (n=22)	HİPERTİROİDİ (n=24)
YAŞ	42,71 \pm 10,66	40,71 \pm 9,62
GLUKOZ	95,72 \pm 8,5	95,42 \pm 10,67
T3	5,53 \pm 1,23	7,57 \pm 3,98 *
T4	1,39 \pm 0,26	1,92 \pm 1,06 *
TSH	1,21 \pm 0,84	0,128 \pm 0,11 ***
TRİGLİSERİD	131,95 \pm 81,98	127,25 \pm 67,49
KOLESTEROL	175,82 \pm 33,23	180,67 \pm 46,33
HDL	58,95 \pm 14,1	56,79 \pm 14,59
LDL	99,77 \pm 31,44	92,42 \pm 40,42
E VİTAMİNİ (%mg)	0,95 \pm 0,13	0,76 \pm 0,13 ***

*
p<0,05
**
p<0,01

p<0,001

Şekil 2: Hipertiroidili ve Ötiroidili Grupta E vitamini Düzeylerinin Karşılaştırılması



Tablo 9: Hipertiroidili grupta Yaş>40 olan hastaların E vitamini düzeylerinin Yaş<40 hastalarla karşılaştırılması (Ortalama ± SD) ve istatistiksel anlamlılık

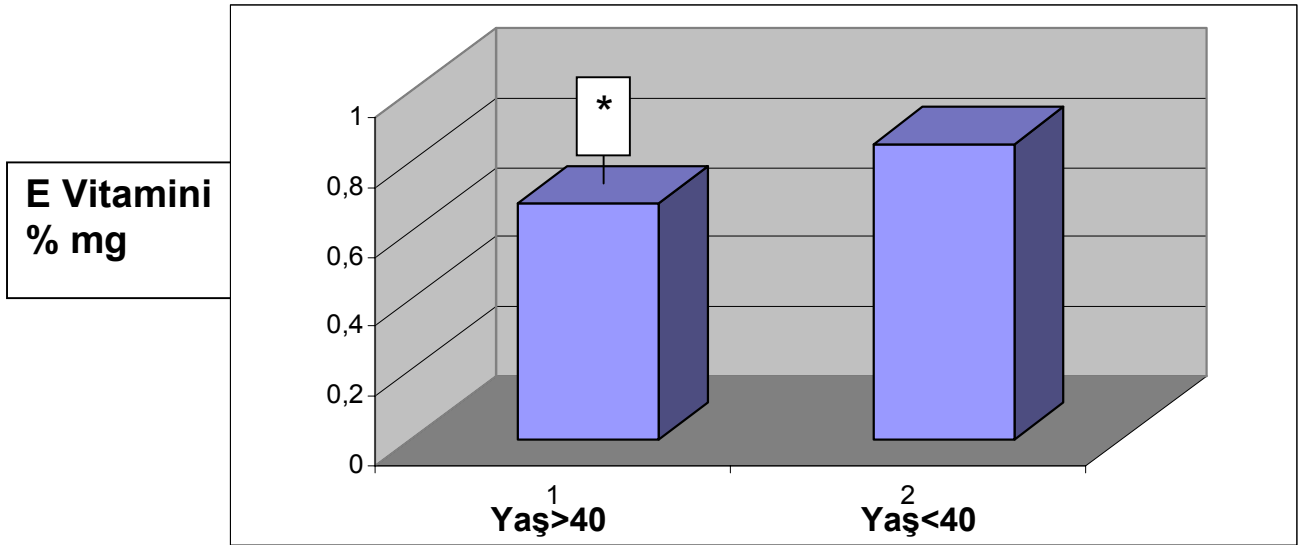
	Yaş > 40 Hastalar	Yaş < 40 Hastalar
E Vitamini (%mg)	0,68 ± 0,07*	0,85 ± 0,13

p<0,05 *

p<0,01 **

p<0,001 ***

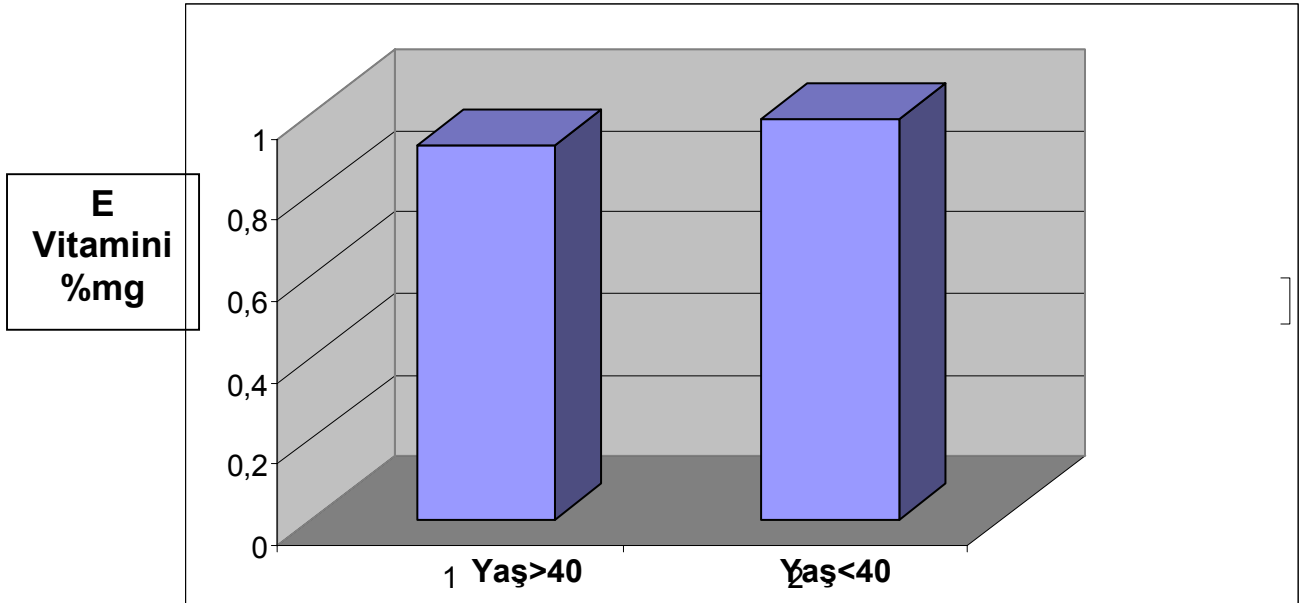
Şekil 3: Hipertiroidili grupta Yaş>40 olan hastaların E vitamini düzeylerinin Yaş<40 hastalarla karşılaştırılması



Tablo 10: Ötiroid grupta Yaş>40 olan hastaların E vitamini düzeylerinin Yaş<40 hastalarla karşılaştırılması (Ortalama \pm SD) ve istatistiksel anlamlılık

	Yaş > 40 Hastalar	Yaş < 40 Hastalar
E Vitamini (%mg)	0,92 \pm 0,13	0,98 \pm 0,14

Şekil 4: Ötiroidili grupta Yaş>40 olan hastaların E vitamini düzeylerinin Yaş<40 hastalarla karşılaştırılması



TABLO 11: Hipertiroidi hastalarında korelasyon analizi sonuçları (r değerleri)

	YAŞ	GLUKOZ	T3	T4	TSH	TRİGLİSERİT	KOLESTEROL	HDL	LDL
E VİTAMİNİ	- 0,755 ^{***}	- 0,0737	- 0,0047	- 0,097	0,354	0,428 [*]	0,116	- 0,243	- 0,058

p<0,05^{*}

**

p<0,01

TABLO 12: Ötiroidi hastalarında korelasyon analizi sonuçları (r değerleri)

	YAŞ	GLUKOZ	T3	T4	TSH	TRİGLİSERİT	KOLESTEROL	HDL	LDL
E VİTAMİNİ	0,776	0,143	- 0,1762	- 0,055	- 0,125	- 0,045	0,528 [*]	0,103	0,267

p<0,05^{*}

**

p<0,01

6. SONUÇ

1. Tiroid hormonlarından T3 ve T4 düzeyleri hipertiroidik hastalarda ötiroidik hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (her ikisi $p<0,05$).
2. Hipertiroidik hastalarda serum TSH düzeyleri ötiroidik hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$).
3. Plazma E vitamini düzeyleri hipertiroidik hastalarda, ötiroidik hastalara göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,001$).
4. Hipertiroidik hastalarda; 40 yaşın üzerindeki E vitamini düzeyleri 40 yaşın altındakilere göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).
5. Ötiroidik hastalarda; 40 yaşın üzerindeki E vitamini düzeyleri 40 yaşın altındakilere göre düşük saptandı ancak bu düşüklük istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadı.
6. Korelasyon analizi bulgularında hipertiroidik hasta grubunda E vitamini ile yaş arasında negatif korelasyon ($r = -0,755^{***}$) ve E vitamini ile trigliserit arasında pozitif korelasyon bulundu ($r = 0,428^*$).
7. Ötiroidik hasta grubunda E vitamini ile kolesterol arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0,528^*$).

7. TARTIŞMA

Serbest oksijen radikalleri birçok patolojik durumda doku tahribatının patogenezinde, membran fosfolipitlerinin peroksidasyonuna neden olur (4). Özellikle tiroid hormonları ile indüklenen serbest oksijen radikallerinin oksidatif strese neden olduğu ve sonuçta lipit peroksidasyonunu arttırdığı belirlenmiştir. Bu durumun fizyopatolojik sonuçları henüz tam olarak açıklanamamasına rağmen bu biyokimyasal değişimin hipertiroidizmin bazı komplikasyonlarından sorumlu olduğu düşünülmektedir (7). Hipertiroidili hastalarda artan serbest radikallerin oluşturduğu lipit peroksidasyonu doku hasarı ve hastalıkların meydana gelmesine yol açmaktadır (8).

Tiroid hormonlarının lipit peroksidasyonu üzerine olan etkileri birçok laboratuarda araştırma konusu olmuş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (1,7). Metimazol verilerek hipotiroidi oluşturulan ratların karaciğer, kalp ve iskelet kaslarında lipit peroksidasyonu düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlenirken, buna karşılık triiyodotironin verilerek hipertiroidi oluşturulan ratların kalp ve karaciğerinde lipit peroksidasyon düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir. Tiroid hormonlarının en önemli etkilerinden birini mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivitesinde ve sayısında değişiklik yaparak mitokondriyal solunum hızını arttırmaktır. Bu durumda hızlanmış mitokondriyal elektron transportu ubikinon bölgesinde süperoksid oluşumunu arttırmakta ve oluşan bu süperoksid radikallerinin hidroksil radikallerini de içeren birçok reaktif türlerin oluşumuna öncülük ettiği ileri sürülmüştür (1). Başka bir çalışmada ise hipertiroidizmde plazma lipit peroksidasyonu düzeylerinin arttığı belirtilirken, tedavi sonrasında anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır (4,7).

Çok sayıda fizyolojik ve patolojik olaylarda yer alan oksidatif stres endojen veya eksojen kaynaklı olabilir. Bazal metabolizma hızını ve oksijen kullanımını düzenleyen tiroid hormonlarının aynı zamanda dokulardaki oksidatif stresin ve protein yıkılımının da fizyolojik düzenleyici olduğu gösterilmektedir. Konukoğlu hipertiroidide oksidatif stres kaynaklı lipit ve protein oksidasyonlarının arttığını bildirmiştir. Bu hastalardaki oksidatif stresten metabolizma hızı ve oksijen kullanımındaki artışın sorumlu tutulabileceğini düşünmüşlerdir (68). Araştırmalar artan plazma tiroid hormon düzeylerinin normale inmesi ile lipit peroksidasyon düzeylerinin azalma gösterdiği ve antioksidan vitaminlerin bu etkiyi hızlandırdığı gösterilmiştir (80,84).

Tiroid hormon düzeyi bozukluklarında eritrosit membranlarında serbest radikal ve protein oksidasyonu ilişkisini inceleyen çalışmalar oldukça yetersizdir. Tapia ve ark tiroid hormonu enjekte ettikleri sıçan karaciğerinde hem lipit hemde protein oksidasyonlarının arttığını ve lipit peroksidasyonunun artışı protein oksidasyonunun izlediğini ileri sürmüşlerdir (85).

Konukoğlu hipertiroidili hastalarda plazma kolesterol düzeylerini yüksek saptamışlardır. Plazma kolesterol düzeylerindeki artışın eritrositlerdeki lipit peroksidasyonun da artışa yol açtığı düşünülebilir (68).

Bizim bulgularımıza göre; plazma E vitamini düzeyleri hipertiroidik hastalarda, ötiroidik hastalara göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p < 0,001$). Bizim sonuçlarımıza

paralel olarak Erkılıç ve ark. hipertroidili hastalarda E vitamini düzeylerini hem hipo hemde ötiroidili hastalara göre anlamlı olarak düşük saptadılar. Bu benzer sonuçlar bir serbest radikal temizleyici olan E vitaminin artmış kullanımına bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Hipertiroidide artan metabolizma sonucu oluşan bu yan ürünleri temizlemek üzere antioksidanlar kullanılır ve kanda bir antioksidan olan E vitamini düzeyleri azalır.

Tokoferol kalp gibi enerji gereksiniminin fazla olduğu dokularda birikir ve hipertiroidi gibi durumlarda düzeyi azalır (76).

Bizim bulgularımıza zıt olarak başka çalışmalarda farklı sonuçlarda bildirilmiştir. Neradilova ve ark.(86) hipertiroidik hayvanlarda serum tokoferol düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Başka bir çalışmada Asayama ve ark.(87) hafif tirotoksikozlu hastalarda E vitamini konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre fark saptamamışlardır. Ancak orta ve ciddi tirotoksikozlarda E vitamininin azaldığını bildirmişlerdir. Bu sonuçlar bizim ve Erkılıç ve ark.(76) çalışmasıyla kısmen uyumludur. Bununla beraber çalışmamızda E vitamini ile tiroid hormonları arasında bir korelasyon gözlenmemesi, vitamin E düzeylerindeki azalmanın direkt olarak tiroid hormonlarıyla ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Ancak vitamin E düzeylerindeki azalma metabolizma artışı ile ciddi şekilde ilişkilidir (76).

Adalı ve ark.(79) hipertiroidili hastalarda propiltiourasil, propranol ve E vitamininin komplike uygulamasının MDA düzeylerini azalttığı ve antioksidan sistem elemanlarından GSH, süperoksit dismutaz, katalaz ve GSH-Px'in aktivitesini arttırdığını saptamışlardır. Çalışmamızda antioksidan olan E vitaminin düşük bulunması Adalı ve ark.'nın çalışmasını desteklemektedir.

Hipertiroidili hastalarda vitamin E düzeyleri anlamlı olarak düşük MDA düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (8,76,79).

E vitamini verilen ötiroid ratlarda T3 düzeyleri düşük saptanmıştır. Bu sonuç ya T3 sentezinin azalmasından ya da T4→T3 dönüşümünün azalmasından kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanmıştır. E vitamini, bir antioksidan olarak H₂O₂ yıkımına neden olarak tiroid hormon sentezi için gerekli olan iyodun oksidasyonunun kısıtlanmasından kaynaklanabilir. Tiroksin verilerek deneysel olarak hipertiroidi oluşturulan ratlarda T3 ve T4 düzeyleri tiroksin + vitamin E verilen gruba göre yaklaşık bir kat yüksek bulunmuştur. Bu bulguda vitamin E nin T3 ve T4 düzeylerini azalttığını göstermektedir (80).

Ademoğlu ve ark.(88) hipertiroidili hasta grubunda vitamin E ve C düzeyleri ve GSH-Px enzim aktiviteleri, kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Hastalara ötiroid olana kadar metimazol verilerek tedavi edilmiş ve vitamin E ve C düzeyleri ve GSH-Px enzim aktivitelerinin arttığı bulunmuştur. Vitamin E'nin hipertiroidik hastalarda oksidatif stresi önlemek için tüketildiğini göstermektedir.

Bulgularımıza göre hipertiroidik hastalarda; 40 yaşın üzerindeki E vitamini düzeyleri 40 yaşın altındakilere göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,05). Ayrıca ötiroidik hastalarda; 40 yaşın üzerindeki E vitamini düzeyleri 40 yaşın

altındakilere göre düşük saptandı ancak bu düşüklük istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadı. Bu sonuçlar hipertiroidik hastalarda E vitamininin daha fazla tüketildiğini göstermektedir. Hipertiroidide yaşla birlikte E vitamininin düşmesinin nedeni oksidatif stres artışını kompanse etmesine bağlanabilir. Korelasyon analizi bulgularımıza göre; hipertiroidik hasta grubunda E vitamini ile yaş arasında negatif korelasyonun ($r = -0,755^{***}$) saptanması bu yorumumuzu destekleyen bir bulgudur.

Korelasyon analizi bulgularında hipertiroidik hasta grubunda E vitamini ile trigliserit arasında pozitif korelasyon bulundu ($r = 0,428^*$). Bu sonuç E vitamini ile lipitler arasında küçükte olsa bir ilişki olduğunu düşündürmektedir, Ancak Hipertiroidik grup ile ötiroidik kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bazal metabolizma hızını ve oksijen kullanımını düzenleyen tiroid hormonlarının aynı zamanda dokulardaki oksidatif stresin artışına ve antioksidan etkili E vitamininin azalmasına neden olduğunu göstermiştir (89). Konukoğlu hipertiroidide oksidatif stres kaynaklı lipit ve protein oksidasyonlarının arttığını bildirmiştir. Bu hastalardaki oksidatif stresten metabolizma hızı ve oksijen kullanımındaki artışın sorumlu tutulabileceğini düşünmüşlerdir (68). Araştırmalar artan plazma tiroid hormon düzeylerinin normale inmesi ile lipit peroksidasyon düzeylerinin azalma gösterdiği ve antioksidan vitaminlerin bu etkiyi hızlandırdığı gösterilmiştir (80,84).

Sonuç olarak; Hipertiroidilerde bazal metabolizma hızına paralel olarak artan oksidatif stresin E vitamini düzeylerinde bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Çalışmamızın en anlamlı bulgusu 40 yaşın üstündeki hipertiroidili kadın hastaların E vitamini düzeylerinin daha düşük olarak saptanmasıdır. Bu sonuç belirli bir yaşın üstündeki hipertiroidili kadın hastalara E vitamini verilmesinin hastalığın tedavisinde ve komplikasyonlarının azaltılmasında faydalı olabileceğini göstermiştir.

8. KAYNAKLAR

1. Venditti P, Balestrieri M, Di Meo S, De Leo T.: Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *J Endocrinol.* 1997 Oct;155(1):151-7.
2. Goswami K, Nandakumar DN, Koner BC, Bobby Z, Sen SK.: Oxidative changes and desialylation of serum proteins in hyperthyroidism. *Clin Chim Acta.* 2003 Nov;337(1-2):163-8.
3. Das K, Chainy GB.: Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defence system by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta.* 2001 Jul 27;1537(1):1-13.
4. Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V, Grossi G, Bargossi AM, Melchionda N, Marchesini G.: Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. *Horm Metab Res.* 1999 Nov;31(11):620-4.
5. Diplock AT.: Antioxidant nutrients and disease prevention: an overview. *Am J Clin Nutr.* 1991 Jan;53(1 Suppl):189S-193S. Review.
6. Seven, A. and Candan, G.: Antioksidan savunma sistemleri. *Cerrahpasa Journal Medicine*, 27, 41-50;1996.
7. Komosinska-Vassev K, Olczyk K, Kucharz EJ, Marcisz C, Winsz-Szczotka K, Kotulska A.: Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease during therapy. *Clin Chim Acta.* 2000 Oct;300(1-2):107-17.
8. Aliciguzel Y, Ozdem SN, Ozdem SS, Karayalcin U, Siedlak SL, Perry G, Smith MA.: Erythrocyte, plasma, and serum antioxidant activities in untreated toxic multinodular goiter patients. *Free Radic Biol Med.* 2001 Mar 15;30(6):665-70.
9. Sokol RJ.: The coming of age of vitamin E. *Hepatology.* 1989 Apr;9(4):649-53.
10. Sadler GP, Clark OH.: Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (ed). *Principles of Surgery.* 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1999. 1661-1687.
11. Clark T, Savı N.: History, ontogeny and anatomy. Wener I (ed). *The Thyoid.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 1-5.
12. Basedow CA.: Exopthalmos durch hypertrophie des Zelgewebes in der Augenhohle. *Wochenschr Heilkd* 1840; 197-220.
13. George R, Murray BA., Camb MB.: Notes on the Treatment of Myxoedema by

Hypodermic Injections of an Extract of the Thyroid of a Sheep. British Medical Journal 1891; 796-797.

14. İşgör A.: Fonksiyonel embriyoloji. İşgör A (ed). Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Avrupa tıp kitapçılık; 2000. 3-12.
15. Yılmaz C.: Embriyoloji. Yılmaz C (ed). Tiroit, Paratiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 2005. 6-8.
16. Henry JF.: Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Clark O.H, Duh Q.Y (ed). Textbook of endocrine surgery. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997. 8-14.
17. Sanders LE, Cady B.: Embryology and developmental abnormalities. Cady B, Rossi RL (ed). Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders comp; 1991. 5-12.
18. Buckman LT.: Lingual Throid. Laryngoscope 1986; 46:765-784.
19. Skandalakis JE, Skandalakis P.N, Skandalakis L.J.: Anatomy of the thyroid gland. Skandalakis JE (ed). Surgical Anatomy and Technique. 1st ed. New York: Springer –Verlag; 1995. 31-44.
20. Dere F.: Glandula Thyroidea ve Parathyroidea. Anatomi 1990; 497-502.
21. Hansen JT.: Embryology and surgical anatomy of the lower neck and superior mediastinum. Faik SA (ed). Thyroid Disease, endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy. 2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publisher; 1997. 15-27.
22. Kaynaroğlu ZV.: Tiroit fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ (ed). Temel Cerrahi. 2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996. 1523-1524.
23. Gökhan N, Çavuşoğlu H.: Tiroit bezi ve Metabolik Hormonlar. Gökhan N, Çavuşoğlu H (çeviri ed). Tıbbi Fizyoloji. 3. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi; 1989. 1293-1309.
24. Bouknight AL.: Throid physiology and thyroid function testing. Otolaryng Cli N Am. 2003; 36: 9-15.
25. De Lange F.: Iodine Nutrition and Congenital Hypothyroidism. Fisher DA, Gilnoer D(ed). Research in Congenital Hypothyroidism. 1st ed. New York: Plenum Pres; 1989. 173-185.
26. Kurtoğlu S.: İyot Eksikliği Sorununun Değerlendirilmesi ve Çözüm Yolları. Türk Pediatri Arşivi 1997; 32: 4.

27. İşgör A.: Tiroit fizyolojisi. İşgör A (ed). Tiroit Hastalıkları ve Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2000. 69-122.
28. Nunez J, Pommier J.: Formation of thyroid hormones. Vitam Horm 1982; 39 : 175
29. Jonathan S, Peter A.: Physiology of thyroid hormone Syntesis, Secretion and Transport. Falk SA (ed). Thyroid disease. 2nd ed. Philedelphia: Lippincot-Raven; 1997. 29-40.
30. İliçin , Biberoglu , Süleymanlar , Ünal.: İç Hastalıkları cilt 2 2.baskı s:2167-2224 Güneş Kitapevi ISBN 975-8531-78-6
31. Polihar R. , Kennedy P. , Ziegler M. , O'Connor T. , Smith J. , Nicod P.: Plasma Norepinephrine Kinetics , Dopamine , Beta- Hydroxaalse and Chromogranin-A5in Hypothyroid Patients before and followingReplacement Therapy. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:277-81
32. Levey GS.: Catecholamine Sensitivity, Thyroid Hormone and The Heart: A Revealuation. Am J Med 1971;50:413-20.
33. Klein I.: Thyroid Hormone and The Cardiovascular System. Am J Med 1990;88:631-7.
34. Klein I.: Thyroid Hormone and High Blood Pressure. In: Laragh JH, Brenner BM , Kaplan NM , editors. Endocrine mechanisms in hypertension. Vol.2 New York:Raven Press; 1989 p.61-80
35. Klein I.: Thyroid Hormone and Blood Pressure Regulation. In: Laragh JH , Brenner BM , Kaplan NM , editors. Endocrine Mechanisms in Hypertension. Vol.2 New York: Raven Press ;1989.p.1661-74.
36. Haber RS , Loeb JN.: Effect of 3,5,3'triiodothyronine Treatment on Potassium Efflux From Isolated Rat Diaphragm: Role of Increased Permeability in The Thermogenic Response. Endocrinology 1983;3:1217-23.
37. Graettinger JS , Muenster JJ , Checcia CS , Grissom RL , Campbell JA.: A Correlation of Clinical and Hemodynamic Studies in Patients with Hyperthyroidism and without Congestive Heart Failure. J Cilm Invest 1959;38:1316-27.
38. Morkin E , Flink IL , Goldman S.: Biochemical and Physiologic Effects of Thyroid Hormone on Cardiac Preformance. Prog Cardiovasc Dis 1983;25.435-64.

39. Sanford CF , Griffin EE , Wildenthal K.: Synthesis and Degradation of Myocardial Protein During The Development and Regression of Thyroxine Induced Cardiac Hypertrophy in Rats. *Circ Res* 1978;43:688-94.
40. Klein I.: Thyroxine Induced Cardiac Hypertrophy: Time Course of Development and Inhibition of Propranolol. *Endocrinology* 1988;123:203-10.
41. Townsend CM.: Physiology of the thyroid gland. Townsend CM (ed). *Sabiston Textbook of Surgery*. 17th ed. Philadelphia: Saunders Comp; 2004. 950-956.
42. Yıldırım S, İşgör A.: Tiroid fonksiyon testleri. İşgör A (ed). *Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi*. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul.2000; bölüm:3: 139-152.
43. Singer A.P.: Clinical Approach to Thyroid Function Testing. Falk SE. *Thyroid Disease: Second Edition*. Lippincott Raven. Philadelphia. 1997; 4: 41-52.
44. Tunçbilek A.: Direkt Radyografi, Bilgisayarlı Tomografi, Ultrasonografi, Renkli Doppler Ultrasonografi. İşgör A (ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul.2000; bölüm 3: 169-175.
45. Noyek A.M, Finkelstein D.M, Witterick I.J, Kirsh J.C.: Diagnostic Imaging of the Thyroid Gland. Falk SE. *Thyroid Disease: Second Edition*. Lippincott Raven. Philadelphia. 1997; 9: 135-143.
46. Wilson A.G, O'Mara R.E.: Uptake Tests, Thyroid and Whole Body Imaging with Isotopes. Falk SE. *Thyroid Disease: Second Edition*. Lippincott Raven. Philadelphia. 1997; 8: 113-131.
47. Ünal A.: Klinik Cerrahi Onkoloji. *Tiroid Kanserleri* 1997; 27: 351-360.
48. İnce Ü.: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi Tekniği. İşgör A (ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık İstanbul.2000; bölüm:3: 187-194.
49. Tollin SR, Mery GM, Jelveh N, Fallon EF, Mikhail M, Blumenfeld W, Perlmutter S.: The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. *Thyroid* 2000; 10: 235-239.
50. Watters DA, Ahuja AT, Evans RM, Chick W, King WW, Metreweli C, Li AK.: Role of ultrasound in the management of thyroid nodules. *Am J Surg*. 1992; 164: 654-660.
51. Tomimori EK, Camargo RY, Bisi H, Medeiros-Neto G.: Combined ultrasonographic and cytological studies in the management of thyroid nodules. *Biochimie*. 1999; 81: 447-451.

52. Kakkos SK, Scopa CD, Chalmoukis AK, Karachalios DA, Spiliotis JD, Harkoftakis JG, Karavias DD, Androulakis JA, Vagenakis AG.: Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications: J Clin Ultrasound. 2000; 28: 347-352.
53. O'Donnell AL.: Hyperthyroidizm: Systemic Effects and Differential Diagnosis. Falk SE. Thyroid Disease: Second Edition. Lippincott Raven. Philadelphia. 1997; 14: 241-252.
54. Uysal AR.: Tirotoksikoz ve Hipertiroidizm. İşgör A (ed). Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapçılık. İstanbul. 2000; bölüm 6: 299-324.
55. Kayaalp O.: Tıbbi farmakoloji: 91, 1484-1489, 2002.
56. Battioni JP, Fontecave M, Jaouen M, Mansuy D.: Vitamin E derivatives as new potent inhibitors of microsomal lipid peroxidation. Biochem Biophys Res Commun. 174(3):1103-8, 1991.
57. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H.: Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. Am J Clin Nutr. 53(1 Suppl):194-200, 1991.
58. Meram İ, Köylüoğlu O ve Tarakçioğlu M.: "E Vitamini ve Klinik Önemi", İbni Sina Tıp Dergisi, 2, 66-72, 2001.
59. Şeker ME.: Türkiyede bulunan bazı üzüm türlerinin çekirdeklerindeki e-vitamini miktarının HPLC ile tayini. Celal Bayar Üniversitesi; Yüksek Lisans Tezi; 2006.
60. Champe PC, Harvey RA.: Biyokimya ; Nobel Tıp Kitapevleri ltd. şti. 2; 340; 1997.
61. Frank J.: Beyond vitamin E supplementation: an alternative strategy to improve vitamin E status. J Plant Physiol. 162(7):834-43, 2005.
62. Akkuş İ.: Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya: Mimoza Basım, Yayın ve Dağıtım A.Ş., 1995.
63. MacDonald-Wicks LK, Garg ML.: Vitamin E supplementation in the mitigation of carbon tetrachloride induced oxidative stress in rats. J Nutr Biochem. 14(4):211-8; 2003.
64. El-Demerdash FM, Yousef MI, Kedwany FS, Baghdadi HH.: Cadmium-induced changes in lipid peroxidation, blood hematology, biochemical parameters and semen quality of male rats: protective role of vitamin E and beta-carotene. Food Chem Toxicol. 42(10):1563-71; 2004.

65. Aslan R and Dündar Y.: Nitric Oxide As Biophysiological Component. and A Radical Metabolite. *Konya Hayvancılık Araş. Derg*; 8:34-38;1998.
66. Brown JE, Wahle KW.: Effect of fish-oil and vitamin E supplementation on lipid peroxidation and whole-blood aggregation in man. *Clin Chim Acta*. 14;193(3):147-56;1990.
67. Schafer L, Thorling EB.: Lipid peroxidation and antioxidant supplementation in old age. *Scand J Clin Lab Invest*. 50(1):69-75;1990.
68. Konukoğlu D.: Hiper- ve hipotiroidizmde oksidatif stres. *Endokrinolojide Yönelişler*; 9:4: 156-159; 2000.
69. Halliwell B.: Oxidants and human disease: some new concepts. *FASEB J*. 1(5):358-64; 1987.
70. Uysal M.: Serbest radikaller, lipit peroksitleri ve organizmada peroksidan-antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim*; 11: 336-340; 1998.
71. Halliwell B, Chirico S.: Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr*. 57(5 Suppl):715-724; discussion 724-725; 1993.
72. Wolff SP, Garner A, Dean RT.: Free radicals, lipids and protein degradation. *Trends Biochem Sci* 11:27-31;1986.
73. Olson JA and Kobayashi S.: Antioxidants in health and disease: Overview. *Proc Soc Exp Biol Med*; 200:245-7; 1992.
74. Karataş F, Aşkın U, Halifeoğlu İ, Dönder E.: Guatr'lı Hastalarda Antioksidan Vitaminler (A, E ve C), Selenyum ve Glutasyon Peroksidaz(GSH-Px) Düzeylerinin Araştırılması. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Tıp)*; 20(4); 277-280; 2006.
75. Sugawara M, Kita T, Lee ED, Takamatsu J, Hagen GA, Kuma K, Medeiros-Neto GA.: Deficiency of thyroid superoxide dismutase in endemic goiter tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 67:1156-1161, 1988.
76. Erkişç A., Erkişç M., Gümüşlü S., Yücel G., Özben T.: Vitamin E levels in thyroid diseases. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 26(1): 7-9, 1996.
77. Costantini F, Pierdomenico SD, De Cesare D, De Remigis P, Bucciarelli T, Bittolo Bon G, Cazzolato G, Nubile G, Guagnano MT, Sensi S, Cuccurullo F and Mezzetti A.: Effect of thyroid function on LDL oxidation. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 18 732-737; 1998.

78. Brzezinska-Slebodzinska E.: Fever induced oxidative stress:the effect on thyroid status and the 5'-monodeiodinase activity, protective role of selenium and vitamin E. *Journal of Physiology and Pharmacology* 52 275–284.
79. Adali M, Inal Erden M, Akalin A, Efe B.: Effects of propylthiouracil, propranolol, and vitamin E on lipid peroxidation and antioxidant status in hyperthyroid patients. *Clin-Biochem.* 32(5): 363-7; 1999.
80. Seven A, Seymen O, Hatemi S, Hatemi H, Yigit G, Candan G.: Lipid peroxidation and vitamin E supplementation in experimental hyperthyroidism. *Clin Chem.*;42(7):1118-9; 1996.
81. Ima-Nirwana S, Kiftiah A, Sariza T, Gapor MT, Khalid BA.: Palm vitamin E improves bone metabolism and survival rate in thyrotoxic rats. *Gen Pharmacol.* 32(5):621-6; 1999.
82. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Louvet JP.: Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 33(2):143-53; 1990.
83. Quaife ML, Scrimshaw NS and Lowry OH.: A micromethod for assay of total tocopherols in blood serum. *J Biol Chem*;180:1229-35; 1949.
84. Videla LA, Sir T, Wolff C.: Increased lipid peroxidation in hyperthyroid patients: suppression by propylthiouracil treatment. *Free Radic Res Commun.* 5:1-10;1988.
85. Tapia G, Cornejo P, Fernández V and Videla LA .: Protein oxidation in thyroid hormone-induced liver oxidative stress: relation to lipid peroxidation. *Toxicol Lett.* 1;106(2-3):209-14; 1999.
86. Neradilova M, Hrubá F, Novakova V, Blahosova I.: Investigations of the relationship between thyroid function and alpha-tocopherol concentration of serum and in some organs of the rat. *Int J Vitam Nutr Res.*;43(3):283-90; 1973.
87. Asayama K, Kato K.: Oxidative muscular injury and its relevance to hyperthyroidism. *Free Radical Bio Med*; 8:293–303; 1990.
88. Ademoglu E, Gokkusu C, Yarman S and Azizlerli H.: “The effect of methimazole on the oxidant and antioxidant system in patients with hyperthyroidism. *Pharmacol Res.* 38(2):93-6; 1998.
89. Pamplona R, Portero-Otin M, Ruiz C, Bellmunt MJ, Requena JR, Thorpe SR.: Thyroid status modulates glycooxidative and lipoxidative modification of tissue proteins. *Free Radic Biol Med.*;27(7-8):901-10; 1999.