



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT GELİŞEN HİPOTİROİDİDE OKSİDATİF
STRES'İN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe KIRIŞ

KAYSERİ-2014



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT GELİŞEN HİPOTİROİDİDE OKSİDATİF
STRES'İN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe KIRIŞ

**Danışman
Prof. Dr. Kürsad ÜNLÜHIZARCI**

**Bu Uzmanlık Tezi Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi
Tarafından TSU-12-3810 No'lu Proje ile Desteklenmiştir.**

KAYSERİ – 2014

TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen kendisiyle çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Kürsad Ünlühızcı ve asistanlık sürensine yardımlarını ve bilgilerini esirgemeyen dahiliye bölümünde beraber çalıştığım tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Tezimin oluşumunda katkıları olan Dr. Ferhan Elmalı, Dr.Esen Tanrıku, Dr.Yurdağül Kösekurt, Dr.Elif Orhan’a,

Hastaların toplanmasında katkıları olan Endokrin Polikliniği sekreterlerinden Tuğba Karaşen ve Fatma Turgutalp ile endokrin test hemşiresi Nilgün YILDIRIM’a,

Eğitimim boyunca destekleri ve sevgileriyle her zaman yanımda olan annem Fatma KESDOĞAN, babam Hüseyin KESDOĞAN ve kardeşlerime,

Çalışmalarım boyunca gösterdiği hoşgörü ve desteği her zaman hissettiğim eşim Yusuf KIRIŞ’a,

Beni sabırla bekleyen biricik oğlum Veli Emre KIRIŞ’a en yürekten duygularımla,

TEŞEKKÜR EDERİM...

Ayşe KIRIŞ

Kayseri – 2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TİROİD BEZİ	3
2.1.1. Tiroid Bezinin Anatomisi	3
2.1.2. Tiroid Bezinin Histolojisi	5
2.1.3. Tiroid Bezinin Fizyolojisi	5
2.1.3.1. Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi	5
2.1.3.2. Tiroid Hormonları ve Yapımı	6
2.1.3.3. Tiroid Hormonlarının Metabolik Etkileri	7
2.2. HİPOTİROİDİ	7
2.2.1. Hipotiroidide Semptom ve Bulgular	8
2.2.2. Hipotiroidi Nedenleri	9
2.2.3. Hipotiroidide Tanı ve Laboratuvar Bulguları	10
2.3. TİROİD PAPİLLER KARSİNOMU	11
2.3.1. Papiller Tiroid Karsinomunda Klinik	12
2.3.2. Papiller Tiroid Karsinomunda Cerrahi Yaklaşım	13
2.3.2.1 Tiroid Kanserinde TNM Sınıflaması ve Evreleme	15
2.3.3 Radyoaktif İyot Tedavisi	17
2.3.4 TSH Süpresyon Tedavisi ve Uzun Dönemde Takip	19

2.3.5 Tekrarlayan ve Metastatik Hastalığı Olanlar	20
2.4. SERBEST RADİKALLER ve ANTİOKSİDANLAR.....	21
2.4.1. Serbest Radikaller	21
2.4.2. Serbest Oksijen Radikalleri.....	21
2.4.3. Antioksidanlar	23
2.5. OKSİDATİF STRES.....	24
2.5.1. Lipid Peroksidasyonu.....	25
2.5.2. Protein Oksidasyonu	26
2.6. OKSİDATİF STRESİ GÖSTEREN BAZI PLAZMA PARAMETRELERİ..	27
2.6.1. Miyeloperoksidaz (MPO).....	27
2.6.2. Protein Karbonil Bileşikleri (PCC)	28
2.6.3. Proteinlerin İleri Oksidasyon Ürünleri (AOPP).....	28
2.6.4. Pirrolize Proteinler (Pirrol)	29
2.6.5. Lipid Hidroperoksitler (Peroksit).....	30
2.6.6. Serbest Tiyol (Tiyol).....	30
3. MATERYAL METOD	33
3.1. ÇALIŞMA GRUBU.....	33
3.1.1. Çalışma Planı	34
3.2. YÖNTEM.....	35
3.2.1. Biyokimyasal Testler	35
3.2.2. Oksidatif Stres Göstergeleri	36
3.2.2.1. Miyeloperoksidaz (MPO) Aktivitesi Tayini	36
3.2.2.2. Protein Karbonil Bileşikleri (PCC) Tayini.....	37
3.2.2.3. Protein ileri oksidasyon ürünleri (AOPP) Tayini.....	37
3.2.2.4. Pirrolize Protein (Pirrol) Tayini	37
3.2.2.5. Total Lipid Hidroperoksit (Peroksit) Tayini	37
3.2.2.6. Serbest Tiyol (Tiyol) Tayini.....	38

3.3. GEREÇ.....	38
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	58
KAYNAKLAR	59
EKLER.....	70
TEZ ONAY SAYFASI.....	73

KISALTMALAR

μIU	: Mikrointernational unite
ALP	: Alkelan Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
Anti-Tg	: Tiroglobulin Antikoru
Anti-TPO	: Tiroid Peroksidaz
AOPP	: Proteinlerin İleri Oksidasyon Ürünleri
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Cl⁻	: Klor
Cl⁻	: Klor
cm	: Santimetre
Cu	: Bakır
DIT	: Diiyodotirozin
dl	: Desilitre
DM	: Diyabetes mellitus
DTK	: Diferansiye Tiroid Karsinomu
EAA	: Eğri altında kalan alan
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
Fe	: Demir
GSH	: Redükte Glutasyon
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GSSG	: Okside Glutasyon
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HO[·]	: Hidroksil
HO₂	: Hidroperoksi

HOCl	: Hipoklorik asit
HOMA-IR	: Homeostatic model assessment- insülin direnci
I¹³¹	: İyot 131
KVH	: Kardiovasküler Hastalık
L	: Litre
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MDA	: Malondialdehit
mg	: Miligram
MIT	: Monoiyodotirozini
ml	: Mililitre
mm Hg	: Milimetre civa
mm	: Milimetre
MPO	: Miyeloperoksidaz
MR	: Manyetik Rezonans
ng	: Nanogram
NO[•]	: Nitrik Oksit
O₂[•]	: Süperoksit
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PCC	: Protein Karbonil Bileşikleri
Peroksit	: Total Lipid Hidroperoksit
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
Pg	: Pikogram
Pirrol	: Pirrolize Proteinler
PTK	: Papiller Tiroid Karsinomu
RAI	: Radyoaktif İyot
RO[•]	: Alkoksi

ROO[·]	: Peroksi
ROOH	: Lipid hidroperoksit
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest Oksijen Radikali
sT₃	: Serbest T ₃
sT₄	: Serbest T ₄
T₃	: Triiyodotironin
T₄	: Tiroksin
Tg	: Tiroglobulin
Tiyol	: Serbest Tiyol
TK	: Total kolesterol
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TRH	: Tirotropin Uyarıcı Hormon
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
TVT	: Tüm Vücut Tarama Testi
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
µg	: Mikrogram

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Tiroid kanserinde TNM sınıflaması	17
Tablo 2.	Tiroid kanserinin evrelendirilmesi	18
Tablo 3.	Serbest oksijen radikalleri	24
Tablo 4.	Çalışma gruplarında ölçülen biyokimyasal parametreler.....	38
Tablo 5.	Hasta ve kontrol grubunun yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, ortalama kan basıncı.....	43
Tablo 6.	Kontrol ve ötiroid (hasta) gruplarında tiroid profili, tiroglobülin ve antitiroglobülin değerlerinin karşılaştırılması.	43
Tablo 7.	Ötiroid (hasta) ve hipotiroid (hasta) gruplarında tiroid profili, tiroglobülin ve antitiroglobülin değerlerinin karşılaştırılması.	44
Tablo 8.	Kontrol ve ötiroid (hasta) gruplarında lipid profili ve kreatinin kinaz değerlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 9.	Ötiroid (hasta) ve hipotiroid (hasta) gruplarında lipid profili ve kreatinin kinaz değerlerinin karşılaştırılması.	45
Tablo 10.	Kontrol ve ötiroid (hasta) gruplarında oral glukoz tolerans testi sonuçları ve karşılaştırması.....	45
Tablo 11.	Ötiroid (hasta) ve hipotiroid (hasta) gruplarında oral glukoz tolerans testi sonuçları ve karşılaştırması.	46
Tablo 12.	Hasta ötiroid ve hipotiroid gruplarında açlık kan şekeri (AKŞ), eğri altında kalan alan (EAA) glukoz, EAA insülin ve insülin direncinin (HOMA-IR) karşılaştırılması.	46
Tablo 13.	Kontrol, ötiroid (hasta) ve hipotiroid (hasta) gruplarında oksidatif stres parametre değerlerinin karşılaştırılması.	47
Tablo 14.	Ötiroid hasta grubunda oksidatif stres parametreleri ile serum TSH, tiroid hormonları ve lipid paneli arasındaki korelasyon	50
Tablo 15.	Hipotiroid hasta grubunda oksidatif stres parametreleri ile serum TSH, tiroid hormonları, lipid paneli arasında korelasyon	51

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Tiroid bezinin anatomisi (15)	6
Şekil 2.	Bölgesel lenf ganglionlarının anatomisi (53)	16
Şekil 3.	Organizmada serbest oksijen radikalleri oluşumu ve antioksidanların etki mekanizmaları (65).....	24
Şekil 4.	Oksidatif stresle oluşan başlıca doku hasarları (64)	27
Şekil 5.	Ötiroid ve hipotiroid hastalarda a) MPO (U/L), b)AOPP (µmol/L), c)PCC (nmol/mg protein), d)Peroksit (µmol/L), e)Pirrol (nmol/mg protein) ve f)Tiyol (µmol/L) değerleri. MPO:Miyeloperoksidaz; AOPP: Proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri; PCC: Protein karbonil bileşikleri; Peroksit: Total lipit hidroperoksit; Pirrol: Pirrolize proteinler; Tiyol: Serbest tiyol grupları (*p<0.05)	49

AKUT GELİŞEN HİPOTİROİDİDE OKSİDATİF STRES'İN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş-Amaç: Tiroid papiller kanseri nedeni ile tiroidektomi yapılan ve tiroksin tedavisi alan hastalara uzun dönem takiplerinde iyot 131 (I^{131}) taraması ve tiroglobulin ölçümü yapılır. Taramadan önce tiroid hormon tedavisi (ortalama 25-30 gün) kesilir. Bu dönemde hastalar akut hipotiroidiye girer ve yaşam kaliteleri olumsuz yönde etkilenir. Günlük poliklinik vakalarında hipotiroidide (ki bunların çoğu ne zamandır hipotiroidide oldukları bilinmez) oksidatif stresin varlığı daha önce gösterilmiştir. Ancak akut gelişen hipotiroidide oksidatif stres ile ilgili bilgi yoktur ve araştırmamız bu boşluğu dolduracak bir klinik çalışma olacaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 33 tiroid papiller karsinom hastası ve 23 gönüllü katıldı. Tiroid kanseri nedeniyle opere edilen ve tiroid replasman tedavisi aldıkları dönem (ötiroid hasta grubu) ve I^{131} taraması öncesi ilacın kesilmesinden sonraki dönem ise hipotiroid hasta grubu olarak adlandırıldı. Sağlıklı gönüllüler de kontrol grubunu oluşturdu. Katılımcıların hepsine rutin biyokimyasal tetkikler ve 75 gram oral glukoz tolerans testi yapıldı. Ayrıca her iki dönemde alınan kanlar -80°C 'de saklanarak örneklerden oksidatif stres parametreleri çalışıldı.

Bulgular: Hipotiroid hasta grubunda kontrol ve ötiroid hasta grubuyla karşılaştırıldığında; miyeloperoksidaz (MPO), pirrolize proteinler (Pirrol), total lipid hidroperoksit (Peroksit), protein karbonil bileşikler (PCC) ve proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri (AOPP) değerleri belirgin olarak yüksek, buna karşılık serbest tiyol grupları (Tiyol) düzeyleri belirgin olarak düşük ve aralarındaki fark anlamlı bulunmuştur. Hipotiroid hasta grubu kontrol ve ötiroid hasta grubuyla karşılaştırıldığında LDL, HDL ve total kolesterol değerlerinin yüksek olduğu görülmüş ve aralarında anlamlı fark gözlenmiştir.

Sonuç: Tiroid hormon tedavisinin kesilmesi üzerine akut hipotiroidiye giren diferansiye tiroid karsinomlu (DTK) hastalarda oksidatif stres artmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut hipotiroidi, oksidatif stres.

ASSESSMENT OF OXIDATIVE STRESS IN HYPOTHYROIDISM WITH ACUTE ONSET

ABSTRACT

Introduction-Objective: Iodine 131 (I^{131}) scanning and thyroglobulin measurements are performed in long-term follow-up of patients who underwent thyroidectomy due to thyroid papillary cancer and receiving thyroxin therapy. Thyroid hormone therapy is withdrawn before scanning (average 25-30 days). The patients experience acute hypothyroidism and quality of life is negatively influenced in this period. Presence of oxidative stress has been previously shown in hypothyroidism in cases encountered during daily practice where onset time of hypothyroidism is unknown in most cases. However, there is no data about oxidative stress in hypothyroidism with acute onset and this clinical study will fill a gap in this regard.

Material and Method: The study included 33 patients with thyroid papillary carcinoma and 23 healthy volunteers. The patients in the period in which patients underwent surgery due to thyroid cancer and received thyroid replacement therapy was termed as euthyroid patient group, while those in the period in which thyroid replacement therapy was withdrawn before I^{131} scanning was termed as hypothyroid patient group. Healthy volunteers were employed as control group. Routine biochemical evaluations and 75 g oral glucose tolerance test were performed in all participants. In addition, blood samples drawn in both periods were stored at -80°C for assessment of oxidative stress parameters.

Findings: When compared to euthyroid patient group and controls, myeloperoxidase (MPO), pyrolysing proteins (Pirrol), total lipid hydroperoxide (Peroxide), protein carbonyl compounds (PCC) and advanced oxidation products of proteins (AOPP) values were significantly higher while free thiol groups (thiol) levels were significantly lower in hypothyroid patient group. LDL, HDL and total cholesterol levels were significantly differed in hypothyroid patient group when compared to the euthyroid patient group.

Conclusion: Oxidative stress was increased in patients with differentiated thyroid carcinoma who experienced acute hypothyroidism due to withdrawal of thyroid hormone therapy.

Keywords: Acute hypothyroidism, oxidative stress

1. GİRİŞ

Hipotiroidi; tiroid bezinin vücudun ihtiyacını karşılamak için yeterli tiroid hormonu yapamaması sonucu oluşan bir hastalıktır. Tiroid hormonu ise vücudun enerji metabolizmasını düzenler. Enerji metabolizmasında oluşan yavaşlama oksijen tüketiminde azalmaya, bazal metabolizma hızında düşmeye ve dolayısıyla metabolik yavaşlamaya neden olur (1,2). Tiroid hormonları enerji metabolizması üzerindeki etkisini, oksijen tüketiminde, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda ve bazı mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivite ve sayısında değişikliklere sebep olarak, mitokondriyal solunumu artırma şeklinde göstermektedir (3,4).

Bütün biyolojik sistemlerde enerji oluşturmak için karbonhidrat ve yağların yakılması, yani oksidasyona maruz kalmaları gerekmektedir. Böylece biyolojik sistemlerde gerekli enerji temin edilir fakat çok sayıda da serbest oksijen radikali oluşumuna neden olabilecek reaksiyonlar gerçekleşir (5). Serbest oksijen radikallerinin tahrip edici etkilerine karşı organizmada geliştirilmiş olan güçlü doğal savunma sistemleri vardır ve bu savunma sistemleri serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarı ile sonuçlanan reaksiyonları önlemektedir. Serbest radikallerin, tiroid hastalıklarının patogenezinin ve hastalığın ilerleyen safhalarında gözlenen komplikasyonlardan sorumlu olduğu bildirilmiştir (5,6).

Yapısında bir veya birden fazla ortaklanmamış elektron ihtiva eden atomik veya moleküler yapılar serbest oksijen radikali (SOR) olarak bilinir. Organizmada, serbest oksijen radikallerinin aşırı miktarda üretildiği ya da anti-oksidan mekanizmaların

yetersiz kaldığı durumlarda oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması oksidatif stres olarak adlandırılır (7). Oksidatif stresi belirlemede; lipid oksidasyonunu yansıtan malondialdehit (MDA) ölçümleri sıklıkla yapılsa da, günümüzde lipid türevleri yerine daha stabil ve uzun ömürlü olan protein oksidasyon ürünlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (8,9).

Çalışmamızda oksidatif stresi göstermek için miyeloperoksidaz (MPO), pirrolize proteinler (Pirrol), total lipid hidroperoksit (Peroksit), protein karbonil bileşikleri (PCC), proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri (AOPP) ve serbest tiyol (Tiyol) olmak üzere altı plazma parametresi kullanıldı.

Hipotiroidi vakalarında SOR'un arttığını ve tiroid hormon tedavisi ile oksidatif stresin düzeldiğini gösteren çalışmalar vardır. Ancak akut gelişen, diğer bir ifade ile kısa sürede gelişen hipotiroidide de benzer bir değişiklik olup olmadığı bilinmemektedir. Akut gelişen hipotiroidi tablosu, tiroid kanseri nedeni ile I¹³¹ taraması yapılacak vakalarda tiroid hormonunun kesilmesi ile meydana gelir. Bu nedenle bu çalışmada, tiroid hormon tedavisi kesilen hastalarda ilaç kesilmeden ötiroid fazda ve aynı bireylerde ilaç kesildikten sonra akut hipotroidide oksidatif stresin rolü ortaya konulmaya çalışılacaktır. Bu konuda literatürde herhangi bir bilgi mevcut değildir.

2. GENEL BİLGİLER

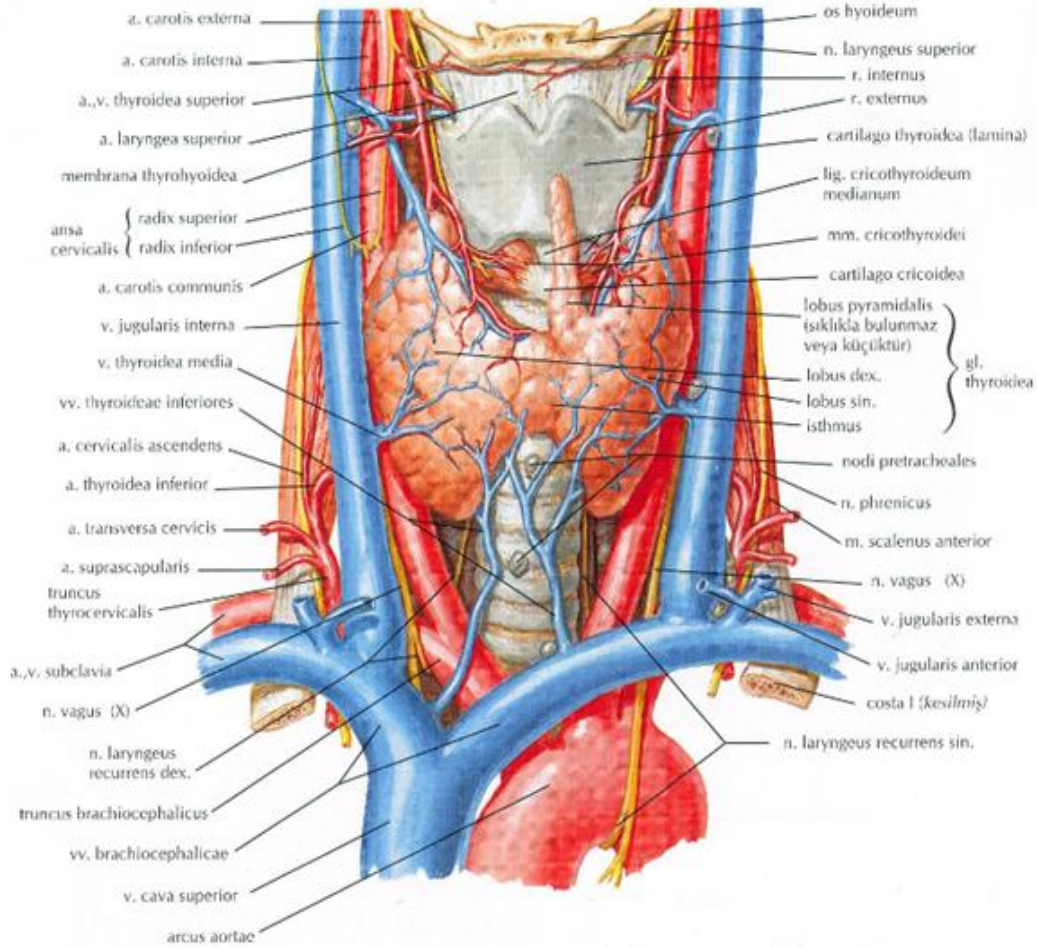
2.1.TİROİD BEZİ

2.1.1. Tiroid Bezinin Anatomisi

Boynun alt kısmında ve trakeanın ön yüzünde bulunan tiroid bezi; krikoid kıkırdak ve suprasternal çentik arasına yerleşmiş, insan bedenindeki en büyük endokrin bezdir (10). Erişkin tiroid bezi ortalama 15-20 gram ağırlığındadır. Trakea ve larenksin her iki tarafında yer alan oval loblarla, bunları birleştiren isthmustan meydana gelmiştir (11,12,13). Ayrıca; bu yapılara ilave olarak istmusdan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal loba %50-80 oranında rastlanır (14). Tiroid bezi genelde 1 ve 4.trakeal halkalar arasında yerleşim gösterir. Sağ ve sol loblar trakeayı önden kısmen çevreler. Lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası yer alır.

Tiroid bezi yüzeyelden derine doğru; deri, süperfisiyal fasiya, derin boyun fasiyasının yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohyoid, sternohyoid ve sternotiroid kasları tarafından örtülüdür. Arka medialde özofagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır. Bezin kanlanması süperior ve inferior tiroid arterleri ile olur. Süperior tiroidal arter, eksternal karotis arterden çıkar ve aşağı doğru ilerleyerek tiroidin üst polüne girer. Tiroidin üst polü düzeyinde ön ve arka dallara ayrılır. İnferior tiroidal arter genellikle trunkus tiroservikalisten, nadiren subklavian arterden köken alır. Karotis arterinin ve juguler venin arkasından geçerek prevertebral fasiyayı deler ve iki dala ayrılarak posterolateralden tiroide girer. Arcus

aortadan çıkan ve inferiordan tiroide giren beşinci bir arter (thyroidea ima) nadir olarak bulunur (Şekil 1).



Şekil 1. Tiroid bezinin anatomisi (15)

Tiroid bezinin venleri tiroid yüzeyinde bir pleksus oluşturarak üst, orta ve alt tiroidal venlere dökülür. Üst ve orta venler internal juguler vene, alt venler ise pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur. Lenfatik drenaj subkapsüler bir pleksus aracılığı ile parakapsüler bölge, pretrakeal alan, internal juguler ve rekürren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine olur. İnervasyonunu üst ve orta servikal sempatik gangliyonlardan gelen lifler ve vagustan kaynaklanarak laringeal sinirlerin dalları ile gelen parasempatik lifler sağlar. Rekürren laringeal sinirler larinksin intrinsek kaslarını innerve ederler. Tiroidektomi esnasında zedelendiğinde aynı tarafta vokal kord paralizi meydana gelir (15,16).

2.1.2. Tiroid Bezinin Histolojisi

Embriyolojik olarak gelişimini tamamlayan tiroid dokusunun çevresinde fibröz bir kapsül vardır. Bu kapsül bez içerisine septalar göndererek lobülasyonlara neden olur. Lobülasyonlardan her biri tiroidin temel yapısını oluşturan folliküllerden meydana gelir. Erişkin tiroidinde ortalama 3×10^6 follikül vardır. Her bir follikül, küboidal-kolumnar epitelyum ve bu epiteli çevreleyen bazal membrandan oluşur. Follikül merkezinde tiroid uyarıcı hormonu (TSH) kontrolü altında epitel hücreleri tarafından salgılanan kolloid vardır.

Bir tiroid follikülünde esas olarak üç tip hücre vardır. Bunlar; folliküler hücreler, parafolliküler hücreler ve oksifilik (Hurthle) hücrelerdir. Bu hücelere aynı zamanda A, B, C hücreleri adı da verilmektedir. A hücresi normal follikül hücresi (tirosit) olup tiroid hormonlarının yapım ve salınımından sorumludur, TSH'nin etkisi altındadır. B hücresi (Askanazy hücresi, Hurthle hücresi, onkosit) çok miktarda serotonin depolamaktadır, TSH reseptörü içerip tiroglobulin sentezi yapar. C hücresi (parafolliküler hücre) esas olarak tirokalsitonin hormonunun yapım ve salınımından sorumludur, TSH'nin kontrolünde değildir (14,17).

2.1.3. Tiroid Bezinin Fizyolojisi

2.1.3.1. Tiroid Fonksiyonlarının Düzenlenmesi

Tiroid fonksiyonları hipotalamus-hipofiz-tiroid aksı ve tiroid içi otoresülasyon mekanizmaları ile ayarlanır. Tiroidin yapısını ve fonksiyonunu ayarlayan başlıca düzenleyici tiroid uyarıcı hormondur. Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler nöronlarında yapılan tiotropin uyarıcı hormon (TRH), ön hipofizdeki tiotrop hücelere etki ederek TSH salgılanmasını uyarır (16). TSH, tiroid folliküler hücrelerinin bazolateral membranında yer alan TSH reseptörlerine bağlanarak etki eder. Adenilat siklaz aracılığı ile tiroid fonksiyonlarını uyarır. Sağlıklı bir kişide; uykudan birkaç saat önce serum TSH seviyesi artmaya başlar, gece maksimum düzeye ulaşır ve sabaha doğru azalarak öğlen vakti minimum seviyeye iner. Buna TSH'nin sirkadien ritmi denir. Normal insanda TSH oluşum hızı yaklaşık 50-

200mU/gün' dür. Fakat primer hipotiroidizmde bu değer günlük 4000mU kadar yükselebilir (18).

Tiroid hormonları ile TSH ve TRH arasında negatif feedback mekanizması mevcuttur. Serbest T_3 (sT_3), prepro-TRH geninin transkripsiyonunu ve böylece TRH'nun hipotalamusdaki sentez ve sekresyonunu önler. Diğer taraftan sT_3 , TSH yapımı üzerine de inhibitör etkilidir (19). Tiroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde tiroid içi mekanizmalar (otoregülasyon) da önemli rol oynar. Tiroid içindeki organik iyot miktarı artan iyot alımına bifazik yanıt verir; başlangıçta artar, daha sonra azalır. İyot alımının artmasıyla organik iyot miktarındaki azalma Wolff Chaikoff etkisi olarak bilinir (20).

2.1.3.2. Tiroid Hormonları ve Yapımı

Tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3) bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır. Hücre içinde bulunan nükleer reseptörlere bağlanarak protein yapımını regüle ederler. T_3 ve T_4 salınımının artmasıyla metabolizma hızı % 60-100 oranında artabilir. Salgının ortadan kalkması ise metabolizma hızını normalin % 40 altına düşürür. Tiroid bezinden salgılanan hormonun % 90'ı T_4 , % 10'u ise T_3 'tür. Bununla birlikte tiroksinin önemli bir bölümü (% 75-85) kanda triiyodotironine çevrilir (T_4 'ün T_3 'e deiyodinasyonu). Bu çevrilme çok önemlidir çünkü T_3 plazmada 10-20 kat daha az miktarda bulunsada da T_4 'den dört kat daha aktiftir. T_3 'ün yarılanma ömrü bir gün iken T_4 'ün yedi gündür. Tiroid hormonları hedef hücreye pasif difüzyonla veya ATP bağımlı aktif transportla geçer. Daha sonra iç mitokondrial membrandaki veya hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar (21).

Tiroid hormonlarının sentez ve salgılanması, her biri TSH'nın kontrolü altında olan dört aşamada gerçekleşir: birinci aşama iyodun aktif olarak tiroid hücrelerine girişidir. Bu tiroid hormon biyosentezinin ilk ve hız sınırlayıcı basamağıdır. Tiroid hormon sentezi için günde yaklaşık 110-150 μg inorganik iyoda ihtiyaç vardır (20). İyot, tiroid hormonlarının bir komponentidir. Tiroid hormonları parçalandığında iyot serbestleşir ve serbestleşen iyotlar yeniden tiroid bezine dönerek geri kazanılır (22). İkinci aşama iyodun oksidasyonudur. Oksidasyon işlemi, hidrojen peroksit (H_2O_2) kullanan tiroid peroksidaz (TPO) enzimi aracılığı ile meydana gelir. TSH, H_2O_2

oluşumunu stimüle eder (20). Üçüncü aşama ise organifikasyondur. Okside olmuş iyot, tiroglobulin üzerindeki bir tirozine, TPO enzimi ile kovalent bağla bağlanarak monoiyodotirozini (MIT) oluşturur. MIT'in bir iyot ile daha reaksiyona girmesi ile diiyodotirozin (DIT) oluşur. İki diiyodotirozin birleşerek tiroksini (T_4), bir molekül monoiyodotirozinle bir molekül diiyodotirozin birleşerek triiyodotironini (T_3) oluşturur. Bu birleşme işlemine 'coupling' adı verilir. Tüm bu işlemler oksidatif olup, peroksidaz enzimi tarafından katalize edilir. Son aşamada serbestleşen iyodotironinler dolaşıma verilir. Hormonların kana salınması, TSH tarafından kontrol edilir (1,20,21).

Tiroglobulin (Tg), tiroidin en önemli glikoproteinlerinden biri olup tiroid hormonlarının yapımı ve depolanmasında önemli rol oynar. Asıl görevi; tiroid hormonlarının sentezi ve depolanması için gerekli polipeptid zincirini sağlamaktır (1).

2.1.3.3. Tiroid Hormonlarının Metabolik Etkileri

1. Bazal metabolizma hızını artırır.
2. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını artırır.
3. Isı oluşumunu artırır.
4. Glikoliz hızını artırır.
5. Mitokondrilerde protein sentezini artırır.
6. Mitokondri sayısı ve aktivitesini artırır.
7. Kalsiyum absorpsiyonunu azaltırken, atılımı hızlandırır. Osteoblastik aktivite artışının yanı sıra kemik resorpsiyonunu da artırır.

2.2. HİPOTİROİDİ

Hipotiroidizm; tiroid hormonunun eksikliği veya nadiren etkisizliği sonucu meydana gelen ve metabolik olaylarda genel bir yavaşlama ile karakterize durumdur. En sık görülen klinik tiroid fonksiyon bozukluğudur. Ortaya çıktığı yaşa ve tiroid

hormonlarının eksiklik derecesine bağlı olarak klinik özellikleri değişir. Subklinik bir seyirden miksödem komasına kadar giden farklı tablolarda ortaya çıkabilir (19,23,24).

Hipotiroidizm toplumda en sık rastlanan patolojik hormon eksikliğidir. Neden ne olursa olsun kadınlarda daha sıktır. Yapılan bir araştırmada % 4,6 oranda yüksek TSH değerleri saptanmıştır. Bu oranın %0,3' klinik hipotiroid, %4,3'u ise subklinik hipotiroidi olgularından oluşmaktadır (25). Hipotiroidinin yaşlanma ile sıklığı artmaktadır (20).

2.2.1. Hipotiroidide Semptom ve Bulgular

Hipotiroidinin bulgu ve semptomları tiroid hormon eksikliğinin gelişme hızına, şiddetine ve ortaya çıktığı yaşa göre değişir. Tiroid hormon eksikliği yavaş geliştiğinde hipotiroidi sinsi ve yavaş bir başlangıç gösterir. Sık görülen bulgular; soğuk intoleransı, kilo alımı, konstipasyon, ciltte kuruma, bradikardi, depresyon, eklem ağrıları, menstrual düzensizlikler, kas krampları, güçsüzlük ve mental işlevlerde yavaşlama şeklinde sıralanabilir (1,16). Hastalarda bu tipik bulguların yanı sıra konjestif kalp yetmezliği, plevral efüzyon, ileus, intestinal pseudo obstrüksiyon, koagulopati, psikoz, ataksi, nöbet ve koma gibi bulgular da görülebilir. Hipotiroidiye bağlı kardiyovasküler değişiklikler arasında bradikardi ve başlıca perikardiyal sıvıya bağlı ortaya çıkan büyümüş kalp gölgesi sayılabilir. Aşıkar hipotiroidizmin diyastolik hipertansiyon ile kuvvetli ilişkisi bildirilmektedir (26,27).

Hipotiroidizmde nedeni tam açıklığa kavuşmamış bir genel vazokonstriksiyon vardır. Bu durum sistemik vasküler rezistansın artmasına ve düşük kardiyak debi ile (hipovolemi olmasına karşın) diyastolik hipertansiyona yol açar (28,29).

Primer hipotiroidide kolesterol yüksekliği mevcuttur. Trigliseridlerde artış olabilir. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol ve serbest yağ asitleri azalmış, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol yükselmiştir. Serbest yağ asitlerinin mobilizasyonu yavaşlamıştır (1,30,31). Hipotiroidili hastalarda kilo alma eğilimi olmasına karşın iştah genellikle azalmıştır (32,33).

Hiperkolesterolemi ve hipertansiyon (HT) sıklığının artmış olması sonucunda hipotiroidi olgularında koroner arter hastalığı daha sık görülmektedir. Ayrıca farklı sebeplere bağlı ortaya çıkan anemiler hipotiroidizme eşlik eder ve angina semptomlarına katkıda bulunur (34).

Uzun süre tedavi görmeyen hipotiroid hastalarda, jeneralize miksödem gelişir. Hipotiroidizmdeki ödem venöz yetmezlikten daha çok artmış kapiller geçirgenliğe bağlıdır. Subkutan doku, akciğer, bağırsaklar, miyokard, dil ve böbreklerde de mukopolisakkarid birikimi gözlenir. Glikozaminoglikan birikimi miyokardda interstisyel fibrozis ve ödeme, bağırsak duvarında intestinal dilatasyona, atoniye, psödo obstrüksiyona neden olabilir (35,36).

Hipotiroidizmde, solunum sistemi de etkilenir. En sık görülen semptom efor dispnesidir. Miksödem komasında gelişen karbondioksit (CO₂) retansiyonu ise, ender görülen ciddi bir komplikasyondur (36). Kapiller fragilitede artış, trombosit adezyonunda bozulma, faktör VIII ve IX düzeylerinde azalma, kanama diyatezindeki artışın başlıca nedenleridir (1).

2.2.2. Hipotiroidi Nedenleri

Hipotiroidi çoğunlukla tiroid bezinde T₄ ve T₃ yapımı ve sekresyonunda azalmaya yol açan bozukluklar nedeniyle meydana gelir. Bu durum primer hipotiroidizm olarak adlandırılır ve hipotiroidizmlı olguların %90-95'inden sorumludur. Primer hipotiroidizmin en sık saptanan nedeni otoimmün tiroiditlerdir (Hashimoto tiroiditi). Otoimmün tiroiditler kadınlarda 7 kat fazla görülür ve orta yaşlarda pik yapar. En önemli özelliği bu hastaların kanlarında anti-TPO (tiroid peroksidaz) ve anti-tiroglobülin antikorlarının yüksek olmasıdır (16,37,38).

Tiroid bezi normal olduğu halde, TSH yetersizliğine bağlı olarak tiroid hormonlarının yapımının azalmasına santral hipotiroidizm denir. TSH yetersizliğinin nedeni hipofizer veya hipotalamik düzeyde olabileceği gibi, anatomik ya da fonksiyonel bir anomali her ikisinde de olabilir. Genellikle hipofiz hormonlarının birkaçının eksikliği ile beraber olan santral hipotiroidizm, nadiren izole bir hastalık olarak görülür. %5'ten daha az sıklıkla rastlanır ve her iki cinsde de eşit olarak

görülür (34,39). Hipofiz adenomu, hipofize yönelik ablatif tedavi veya hipofizer destruksiyona bağlı gelişen hipofizer yetersizlik sonucu sekonder hipotiroidi oluşur. Hipotalamik yetersizlik ise tersiyer hipotiroidi nedeni olarak bilinir. (16,39).

Cerrahi ve radyoaktif iyot tedavileri sonrasında gelişen hipotiroidiler etyolojide ikinci sırayı alır. Subtotal tiroidektomi sonrası kalan doku miktarı, hipotiroidizm gelişmesinde önemli bir belirleyicidir. Tiroid dokusunun lenfositik infiltrasyonu ve iyot kullanımı da post operatif hipotiroidi gelişiminde önemlidir. Bazı ilaçların kullanımı (lityum, amiodoron, interferon, interlökin) ile baş ve boyna yapılan radyoterapi sonrası da hipotiroidi gelişebilir (24,39).

2.2.3. Hipotiroidide Tanı ve Laboratuvar Bulguları

Tarama amacıyla ilk yapılması önerilen test serum TSH ölçümüdür. Primer tiroid hastalıklarında, TSH üzerinde feedback inhibisyonunun azalmasıyla bazal serum TSH konsantrasyonunun artması en erken laboratuvar bulgusudur. Serum TSH düzeyinin normalden yüksek olduğu durumda sT_4 düzeylerinin düşük olması primer hipotiroidi tanısı için yeterlidir. Ayrıca yüksek TSH değerleri hipotiroidinin şiddeti hakkında bilgi verir. T_4 'deki azalma T_3 'e göre daha hızlıdır, çünkü artmış TSH uyarılması ile kalan sağlıklı tiroid dokusunda göreceli olarak T_3 yapımı artmaktadır. Ayrıca tiroid dokusunda ve periferde T_4 'ün T_3 'e dönüşümü de artar. Bu nedenle hipotiroidili hastaların %20-30'unda T_3 normal bulunabilir (24,39,40). T_3 düzeyleri hafif hipotiroidizmde sıklıkla normal ve ötiroid hasta sendromunda belirgin olarak düşük olabildiğinden hipotiroidizm tanısında tek başına kullanılmaz. Özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda TSH ve T_4 değerlerinin dikkatli yorumlanması gerekir; çünkü eşlik eden hastalık veya kullanılan ilaçlar yalancı düşük sonuçlara neden olabilir (34,41).

Hipofizer ya da hipotalamik hipotiroidizmde, TSH düzeyleri normal ya da düşük, sT_4 düzeyleri ise normalin altında tespit edilir. TRH stimülasyon testi yapıldığında TSH yanıtının olmaması sekonder hipotiroidizmin işaretidir. Hipotiroidizmin diğer laboratuvar bulguları ise yükselmiş kolesterol, kreatinin kinaz, LDH (Laktat dehidrogenaz) ve AST (Aspartat aminotransferaz) düzeyleridir (20,34).

TRH testinde primer hipotiroidide, aşırı TSH artışı şeklinde cevap alınabilir. Hipofizer yetmezliğe bağlı hipotiroidide ise TRH'dan sonra TSH artışı görülmez. Hipotalamik hipotiroidide ya kısmi cevap mevcuttur veya TSH artışı normal sınırlardadır, fakat zamanlama farkı vardır; normale kıyasla artış daha geç olmaktadır. Tiroid hormonlarına direnç geliştiği durumlarda tiroid hormonları yüksek bulunur; TSH'da normal veya yüksektir (1,16,33).

2.3. TİROİD PAPİLLER KARSİNOMU

En sık görülen tiroid malignitesidir ve diferansiye tiroid karsinomunun %50-90'ını oluşturur. Papiller tiroid karsinom (PTK)'ları sert, kapsülsüz veya kısmi kapsüllü tümörler olarak görülür. Bazıları kistik yapıda olabilir (42). Papiller kanserin klasik tipi dışında en sık görülen alt grubu foliküler varyant papiller kanserdir. Foliküler varyant PTK, papiller kanser için tipik olan çekirdek özelliklerini göstermekle beraber (buzlu cam görünümü, büyük, soluk, düzensiz sınırlı, psödoinklüzyonlar, oluklar, psammoma cisimcikleri), klasik olan papiller yapılardan çok, mikrofoliküler yapılar daha baskındır. Histolojik görüntüsü farklı da olsa klinik seyri klasik tip papiller tiroid kanseri ile benzerdir (43).

Papiller karsinomlar infiltratif ve multisentrik olma eğilimindedir. Kan damarlarına invazyon yapma eğilimleri azdır. Genellikle lenfatik yolla yayılır ve lenf bezlerine metastaz yaparlar. Olguların yarıya yakınında tanı konulduğu anda komşu lenf nodu metastazı vardır. Hastaların az bir kısmında tanı anında, en sık akciğerlerde olmak üzere hematojen metastaz vardır.

Tüm papiller karsinomların yaklaşık % 60'ını klasik tip, geri kalanını ise varyantları oluşturur. Papiller karsinomun varyantları, prognoz olarak birbirinden farklılık gösterirler. Papiller karsinomun sık görülen varyantları ve bunların klinik davranışları şöyledir:

Papiller mikrokarsinoma: Çapı 10 milimetreden küçük olan papiller tiroid karsinomu mikrokarsinom olarak adlandırılmaktadır. Lenfatik metastaz yapma eğilimi olduğu için bu tümörler de diğer papiller karsinom tipleri gibi uygun cerrahiden sonra genellikle radyoaktif iyot-131 ile tedavi gerekebilir. Prognozu iyidir (44).

Enkapsüle tip: Papiller tiroid karsinomlarının büyük kısmı kapsülsüz olmakla birlikte yaklaşık %10 oranında görülen bu alt tipte tümörü saran iyi sınırlı fibröz bir kapsül mevcuttur. Bu alt tip papiller tiroid karsinomunun klasik çekirdek özelliklerini taşır ve iyi gidişlidir (44).

Foliküler varyant: Histopatolojik olarak folliküler karsinoma benzemesine rağmen tipik nükleus özelliklerinden dolayı papiller karsinom içerisinde sınıflandırılmıştır. Olguların çoğu infiltratif formdadır ancak bazıları kapsüllü olabilir. Akciğer metastazları sıktır ve tedaviye iyi yanıt verirler. Prognozu ise klasik tipe benzerdir (45).

Diffüz sklerozan varyant: Sıklıkla çocuklarda ve genç erişkinlerde bulunur. Lenf nodu metastazı vakaların tamamına yakınında mevcuttur ve uzak metastaz sık görülür. Prognoz ise klasik tipe göre daha kötü olmasına rağmen tedaviye yanıt genellikle iyidir (46).

Uzun hücreli (tall cell) varyant ve kolumnar hücreli varyant: Sıklıkla yaşlı hastalarda bulunur. Tümör hücrelerinin %30-70'inden fazlasının, boyunun eninden iki kat olduğu papiller karsinom varyantıdır. Tümör genellikle tiroid kapsülünün dışına yayılmıştır. Vasküler invazyon sıklıkla izlenir. Bu olgularda prognoz kötüdür (47,48).

Warthin tümör benzeri varyant: Mikroskopik olarak tükrük bezinin Warthin tümörüne benzer (49).

Hurthle hücreli (oksifilik) varyant: Tümör hücrelerinde mitokondri sayısı fazladır. Yapılan çalışmalarda otoimmün tiroidit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (49).

2.3.1. Papiller Tiroid Karsinomunda Klinik

Tiroid papiller karsinomunda klinik bulgu genellikle tiroid nodülü şeklinde olur. İnce iğne aspirasyon biyopsisi sonucu malignite ile uyumlu bulunan ya da “Bethesda 2007” klasifikasyonuna göre, foliküler neoplazi, Hurthle hücreli neoplazi veya malignite açısından kuşkulu bulunan hastalarda operasyon önerilmektedir. %10-15'i nüks etse de nüksler çoğu vakada boyun ve lenf nodlarında sınırlıdır. Olguların üçte

birinde muayenede belirgin lenfadenopati vardır. Cerrahi olarak çıkarılan lenf nodlarının %35-50'sinde tutulum vardır. Ekstratiroidal invazyon ortalama %15 (%5-%34) olarak bildirilmiştir. Tanı anında yalnızca %1-7'sinde uzak metastaz bulunur.

İleri yaş ve ekstratiroidal invazyon tüm çalışmalarda kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (50). PTK için olgu spesifik mortalite 5 yılda %2, 10 yılda %4 ve 20 yılda %5 olarak bulunmuştur.

2.3.2. Papiller Tiroid Karsinomunda Cerrahi Yaklaşım

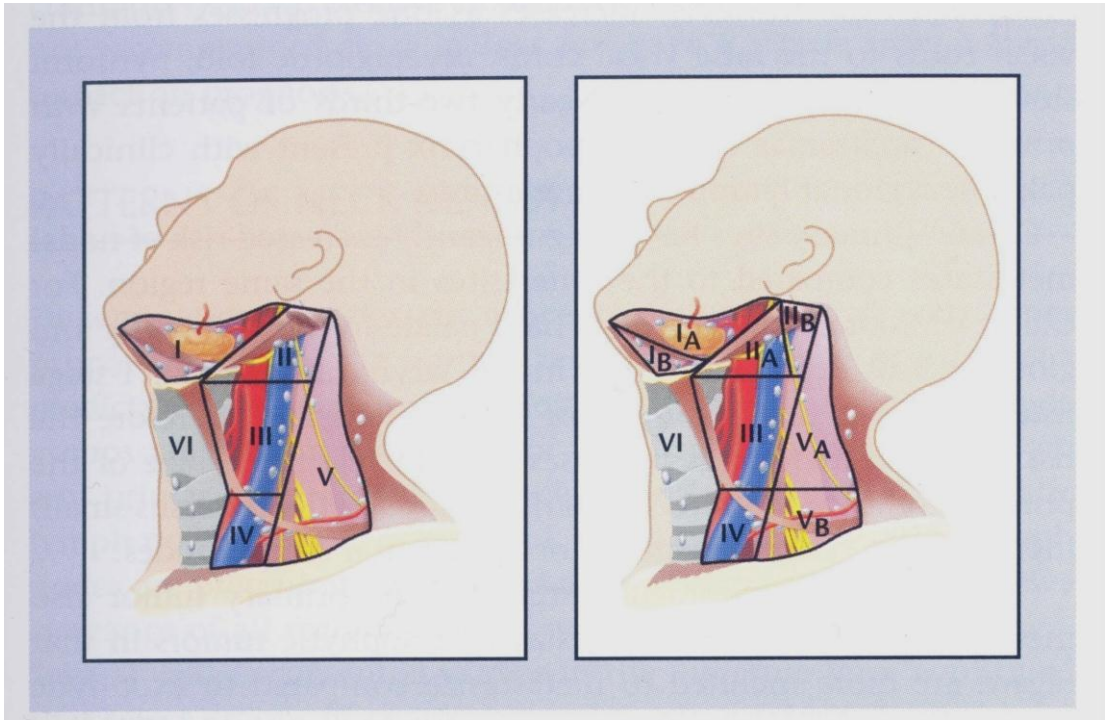
Cerrahinin sınırını belirleyen faktörler; histolojik tanı, orijinal lezyonun boyutu, lenf nodu ve uzak metastaz varlığı, hastanın yaşı ve risk grubudur.

DTK varlığında totale yakın (1 gramdan daha az tiroid dokusu bırakılması) veya total tiroidektomi tüm hastalara önerilmektedir. Total tiroidektomi, PTK'ların çoğu multifokal ve bilateral olduğundan daha sınırlı cerrahiye göre nüks oranını düşürür. Ayrıca tiroid dokusunun tamamı değilse bile çoğunun çıkarılması postoperatif I¹³¹ ile remnant ablasyonunu kolaylaştırır. Riski çok düşük olan hastalarda (örneğin unifokal intratiroidal papiller mikrokarsinoma) ise lobektomi yeterli olabilir.

Malignite kuşkusu olmadan opere edilip lobektomi uygulanmış kişilerde ve düşük riskli (unifokal, kötü prognoza işaret eden histolojik alt grup tanısı olmayan, metastazı olmayan, baş-boyuna yönelik radyoterapi öyküsü olmayan, intratiroidal ve <1 cm boyutlu papiller tiroid Ca) olanlarda tamamlayıcı tiroidektomi yapılmayabilir.

Subtotal tiroidektomi uygulanan hastalarda, büyük tümör kitlesi (>10 mm), multifokal tümör, tiroid dışı yayılım, vasküler invazyon, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, baş-boyuna yönelik radyoterapi anamnezi, olumsuz prognoza işaret eden histolojik alt gruplar söz konusu ise, tamamlayıcı tiroidektomi, gereken vakalarda lenf ganglionu disseksiyonu ile yapılmalıdır (51). Cerrahi sırasında, santral ya da lateral boyun kompartmanlarında operasyon öncesi kanıtlanmış metastatik tutulum varlığında, kompartmanlara yönelik, terapötik kompartman disseksiyonu önerilmektedir.

Papiller tiroid kanserli hastaların %20 ile %90'ında bölgesel lenf gangliyonlarında metastaz saptanır (52). Papiller kanserde lenf gangliyon metastazının yerini tanımlamak için boyunda santral ve lateral bölge olarak iki esas yerleşim tanımlanmıştır. Santral bölge yukarıda hyoid kemik, aşağıda jugulum ve lateralde karotis arterler arasında yer alan kısım olup kendi içinde 7 farklı bölgeye ayrılır (Şekil 2).



Şekil 2. Bölgesel lenf gangliyonlarının anatomisi (53)

I.Prelarengeal lenf nodları; II.Pretrakeal lenf nodları; III.Paratrakeal lenf nodları; IV. Paraglandular lenf nodları; V.Üst derin servikal lenf nodları; VI.Alt derin servikal lenf nodları; VII.Derin lateral servikal lenf nodları

2.3.2.1 Tiroid Kanserinde TNM Sınıflaması ve Evreleme

Tablo 1. Tiroid kanserinde TNM sınıflaması

Primer Tümör (T)	
T₁	< 2 cm (tiroide sınırlı)
T₂	> 2 cm < 4 cm (tiroide sınırlı)
T₃	> 4 cm (tiroide sınırlı veya tiroid dışına minimal yayılım)
T_{4a}	Tiroid kapsülü dışına, larinks, trakea, özofagusa uzanım
T_{4b}	Prevertebral fasya, karotis, mediastene uzanım
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
N_x	Lenf nodu metastazı bilinmiyor
N₀	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N_{1a}	Seviye VI'e metastaz
N_{1b}	Unilateral, bilateral, kontralateral servikal veya mediastinal lenf nodu metastazı
Uzak Yayılım (M)	
M₀	Uzak metastaz yok
M₁	Uzak metastaz var

Tablo 2. Tiroid kanserinin evrelendirilmesi

EVRE	YAŞ	TNM
Evre 1	< 45 yaş (yıl)	$T_{1-4}N_{0-1}M_0$
Evre 2		$T_{1-4}N_{0-1}M_1$
Evre 1	>45 yaş (yıl)	$T_1N_0M_0$
Evre 2		$T_2N_0M_0$
Evre 3		$T_3N_0M_0$
		$T_1N_{1a}M_0$
		$T_2N_{1a}M_0$
		$T_3N_{1a}M_0$
Evre 4a		$T_4N_0M_0$
		$T_{4a}N_{1a}M_0$
		$T_1N_{1b}M_0$
		$T_2N_{1b}M_0$
		$T_3N_{1b}M_0$
		$T_{4a}N_{1b}M_0$
Evre 4b		$T_{4b}N_{1ab}M_0$
Evre 4c		$T_{1-4}N_{1ab}M_1$

Düşük Riskli:

- Lokal veya uzak metastaz olmaması
- Tüm makroskopik tümörün rezeke edilmiş olması
- Lökorejyonel dokularda tümör invazyonu olmaması
- Tümörde agresif histolojinin (örneğin tall hücre, insular, kolumnar hücre) olmaması
- Cerrahi sonrası ilk tüm vücut RAI taraması yapıldıysa tiroid yatağı dışında tutulumun olmaması

Orta Riskli:

- İlk cerrahide peritiroidal yumuşak dokuya mikroskopik invazyon olması
- Servikal lenf nodlarında metastaz veya remnant tiroid ablasyonu sonrası I^{131} taramasında tiroid yatağı dışında tutulum olması
- Agresif tümör histolojisi veya vasküler invazyon olması

Yüksek riskli:

- Makroskopik tümör invazyonu olması
- Tam olmayan tümör rezeksiyonu
- Uzak metastaz veya ihtimalinin olması
- Tedavi sonrası taramalarla orantısız Tg yüksekliği olması (54).

2.3.3 Radyoaktif İyot Tedavisi

Radyoaktif iyot fiziksel yarı ömrü 8 gün olan, beta partikül ve gama radyasyonu yayan bir radyonükliddir. I^{131} tarafından salınan beta partikülünün ortalama enerjisi 192 kilo elektron volt (keV) olup doku içinde en fazla 2 mm yol alır. Beta partikülleri hücrelerin DNA'sını bozarak hücre ölümüne neden olur. Gama enerjisi ise 364 keV olup sintigrafik görüntülemeye olanak sağlar (55). Folliküler hücrelerden köken alan tiroid malignansileri genellikle sodyum/iyot symporter (NIS) eksprese ettikleri için çoğunlukla radyoaktif iyot uptake'i gösterirler (56).

Ablasyon, total ya da totale yakın tiroidektomiden sonra geriye kalan bakiye tiroid dokusunun I^{131} ile ortadan kaldırılmasına denir. Tiroidektomi sonrası I^{131} uygulanması surveyi uzatmakta, mikroskopik rezidüel metasdazı elimine ederek yaşam kalitesini düzeltmektedir.

Cerrahiden sonra çok fazla miktarda bakiye tiroid dokusu kalmışsa tamamlayıcı cerrahi düşünülmelidir (51,57,58). Aksi halde bakiye dokunun ablasyonu için daha

yüksek dozlarda radyoiyot kullanılması gerekir ki bu da radyasyona bağlı komplikasyon oranını arttırabilir.

Radyoiyot ablasyonunun yararları; varsa postoperatif geri kalan mikroskobik tümör odaklarını yok etmek, operasyondan geriye kalan normal tiroid dokusunu ortadan kaldırarak Tg ve I^{131} tüm vücut tarama (TVT) ile olguların takibine olanak sağlamak ve ablasyon dozundan 3-7 gün sonra yapılan I^{131} TVT ile varsa bölgesel ve uzak metastazları tespit etmek (51).

Dolaşımda anti-Tg antikorlarının varlığında, ölçüm yöntemiyle etkileşim nedeniyle, yanlış negatif ya da yanlış pozitif sonuçlar alınabilir. Cerrahi ya da cerrahi +RAI sonrasında total tiroid ablasyonu gerçekleştiğinde serum Tg konsantrasyonlarının ölçülemeyecek kadar düşük olması beklenir. TSH uyarısı altında Tg düzeylerinin ölçümünün duyarlılığı daha yüksektir. Takip sırasında TSH uyarısı altında ya da TSH baskılı iken Tg düzeylerinin ölçülebilir hale gelmesi nüks göstergesidir. Başlangıç tedavisi sonrasında serum Tg düzeyleri bir süre ölçülebilir halde kalabilir. O nedenle başlangıç tedavisinden 3 ay sonra ölçülmesi önerilmektedir. Başlangıçta anti-Tg antikoru pozitif olan hastalarda, takip sırasında tiroid dokusu ablasyonu ile antikor düzeylerinin azalması ve kaybolması beklenir. Süregelen anti-Tg antikor pozitifliği, devam eden hastalık ya da nüks işareti olarak yorumlanmalıdır. Anti-Tg antikoru pozitif olan hastalar, periodik olarak I^{131} TVT ve boyun USG ile değerlendirilmelidirler. Takip sırasında hastanın risk derecesine göre Tg düzeyleri, anti-Tg ile birlikte 6-12 ay aralıklarla ölçülmelidir.

Takip sırasında endojen hipotiroidi ya da rekombinant TSH stimülasyonu ile başlangıç radyoaktif iyot tedavisinden sonra en erken 9. ayda, sıklıkla 9,12. aylarda 2-5 mCi ile gerçekleştirilen I^{131} TVT yapılır. Bu işlem sırasında TSH > 30 mIU/L iken ölçülen Tg konsantrasyonları (uyarılmış Tg) tiroid ablasyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır.

TSH 30 mIU/L iken Tg düzeyleri ölçülebilir (>2 ng/mL) bulunan, fakat I^{131} TVT de tutulum tespit edilmeyen hastalar, daha ileri görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmelidirler. Bu yöntemler arasında pozitron emisyon tomografisi (PET), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans (MR) görüntüleme sayılabilir.

Uyarılmış Tg düzeyleri 1-2 ng/mL arasında bulunan, fakat TVT da tutulum tespit edilmeyen, boyun USG normal sınırlarda olan hastaların, Tg düzeyleri ile takip edilebileceği bildirilmektedir. Bu hastalarda takip sırasında uyarılmış ya da TSH baskılı iken ölçülen Tg düzeylerinde artış, aktif hastalık varlığına işaret eder.

Primer RAI tedavisi sonrasında total ablasyonu tanımlamada, TSH stimülasyonu ile tiroglobulin düzeylerinin tespit edilemeyecek kadar düşük (< 1 ng/mL), boyun USG nin normal bulunması ve TVT de tutulum olmaması gereklidir. Başlangıç tedavisinden sonra 3- 6. ayda, ardından yıllık boyun USG, özellikle yüksek riskli hastaların takibinde gereklidir (57).

2.3.4 TSH Süpresyon Tedavisi ve Uzun Dönemde Takip

Diferansiye tiroid kanserleri TSH reseptörü içerirler ve TSH tümörün büyümesini uyarır (58). Yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda supresyon tedavisi gören hastalarda nüks ve ölüm oranlarının tedavi görmeyenlere nazaran daha az olduğu gösterilmiştir (59). Bu nedenle cerrahi ve RAI tedavisinden sonra hastalara rutin olarak supresyon tedavisi uygulanmaktadır. Supresyon tedavisinde, TSH salgılanması normal değerlerin altına inecek şekilde yani hastada subklinik hipertiroidi yapacak şekilde T_4 verilir. Bu değerler yüksek riskli tiroid kanserlerinde 0.05 mU/L'nin altında, düşük riskli kanserlerde ise 0.05-0.1 arasında olmalıdır (60,61). Supresyon tedavisinin bazı yan etkileri mevcuttur. Menopoz sonrası yapılan çalışmalarda yüksek doz alan ve yaklaşık on yıl tedavi görmüş hastaların %9'unda osteoporoz görülebileceği ileri sürülmektedir. Supresyon tedavisinin diğer bir önemli yan etkisi ise kardiovasküler sistem üzerinedir (58,62).

Differansiye tiroid kanserinin uzun dönem takibi, yıllık fizik muayene, levotiroksin tedavisi altında TSH, Tg ve anti-Tg ölçümleri ve boyun USG ile yapılır Bu parametrelerde, lokal nüks ya da uzak metastaza işaret edecek değişikliklerin varlığında, ileri görüntüleme yöntemlerinin (I^{131} TVT tekrarı, BT/MR, PET) verilerine göre, cerrahi, RAI, radyoterapi gibi tedavi seçenekleri hastaya göre değerlendirilir.

Yüksek riskli grupta fakat, ilk tedaviden sonra, 9-12 ay arasında yapılan I¹³¹TVT ve bu sırada değerlendirilen uyarılmış (endojen hipotiroidi ile TSH >30 mIU/L iken ya da rekombinant TSH uyarısı ile) Tg düzeyine göre remisyonda olduğu kabul edilen hastalarda, supresyon tedavisinin 3-5 yıl süre ile sürdürülmesi önerilmektedir (Avrupa Tiroid Birliği (ETA) önerisi).

Düşük riskli grupta ise, başlangıç tedavisinden sonra yapılan değerlendirme ile remisyon doğrulanmış ise, nüks oranının <%1 olduğu dikkate alınarak L-tiroksin dozunun TSH konsantrasyonunu alt sınırdaki (0.5-1.0 mIU/L) tutacak şekilde azaltılması önerilmektedir. Amerikan Tiroid Birliği (ATA) 2009 kılavuzu ise düşük riskli grupta ilk yıl için –remnant ablasyonu yapılmısa da- TSH düzeyinin 0.1-0.5 mIU/L arasında tutulmasını önermektedir. Yüksek ya da orta riskli grupta ilk yıl için önerilen TSH düzeyi <0.1 mIU/L ‘dir.

Devam eden hastalığı olanlarda TSH düzeyinin <0.1 mIU/L tutulması gerektiği açıktır. Fakat 2009 kılavuzu, başlangıçta yüksek risk grubunda olan, tedavi ile remisyonda olduğu belirlenen hastalarda, TSH düzeyinin 5-10 sene için, 0,1-0,5 mIU/L arasında tutulmasını; düşük risk grubunda olup tedavi sonrası remisyonda olanlarda TSH düzeyinin 0,3-2,0 mIU/L arasında tutulmasını; remnant ablasyonu uygulanmayan fakat klinik bulgular, USG ve tedavi altında ölçülemeyecek kadar düşük Tg düzeyleri ile remisyonda olanlarda TSH düzeyinin 0,3-2,0 mIU/L arasında tutulmasını önermektedir (49,60).

Hastaların uzun dönem takibinde, boyun USG süregelen ya da nüks eden hastalığı değerlendirmede en duyarlı görüntüleme yöntemidir. Metastatik lenf nodlarının değerlendirilmesi, boyutları çok küçük olsa bile bu yöntemle mümkün olabilmektedir.

2.3.5 Tekrarlayan ve Metastatik Hastalığı Olanlar

Boyun bölgesindeki nüksün tedavisinde cerrahi ve RAI tedavi seçenekleri kullanılabilir. Cerrahi eksizyonun mümkün olmadığı hastalarda, tümör dokusunda RAI “uptake” i düşükse- özellikle 45 yaş üzerinde- eksternal radyoterapi

uygulanabilir. Akciğer metastazları varlığında, I^{131} “uptake”i olduğu sürece RAI vermek önerilmektedir (63).

2.4. SERBEST RADİKALLER ve ANTİOKSİDANLAR

2.4.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, dış orbitallerinde eşleşmemiş elektron içeren, yüklü veya yüksüz, atom, atom grubu veya moleküllerdir. Kararsız yapıları nedeniyle kısa ömürlüdürler. Serbest radikaller, endojen ya da ekzojen kaynaklı olabilirler; aerobik canlılarda mitokondriler (solunum zinciri), hücre membranı (prostaglandin sentezi), sitokrom P450 sistemi (detoksifikasyon) ve aktif lökositlerde, normal metabolizma sırasında oluşabilecekleri gibi; çeşitli dış etkenlerle de meydana gelebilirler. Diyet, radyasyon, ilaçlar, hava kirliliği, sigara dumanı, alkol, karbon tetraklorür ve benzeri kimyasallar, ya direkt olarak ya da intraselüler metabolizma ve detoksifikasyon sırasında radikallere dönüşerek, intraselüler radikal düzeyini etkilemektedirler (64,65).

Serbest radikaller; hücre bileşenleriyle etkileşerek (amino asitler, proteinler, lipidler, karbohidratlar ve nükleotidler) hücre hasarına neden olabilirler. Biyomoleküller, serbest radikallerle elektron alışverişi yaparak veya zincirleme reaksiyonlara katılarak, yeni radikaller oluşturabilirler (65).

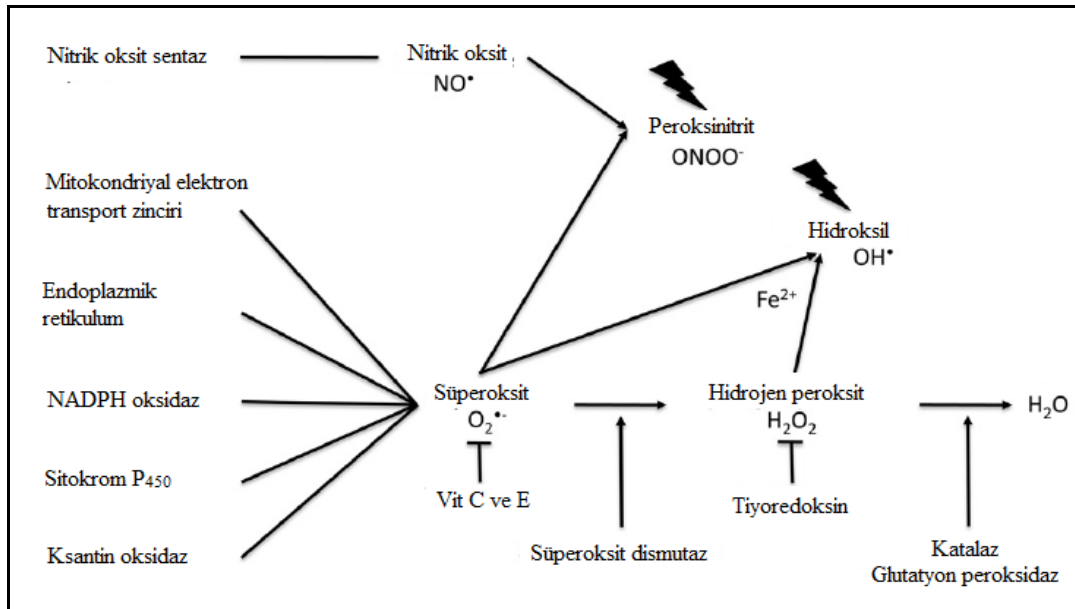
2.4.2. Serbest Oksijen Radikalleri

Hücrenin tüm fraksiyonlarında oluşabilen serbest oksijen radikalleri (SOR), oksijenin radikal olan ve olmayan türevlerini kapsamaktadır (65). Serbest oksijen radikalleri tablo 3’de sunulmuştur:

Tablo 3. Serbest oksijen radikalleri

Serbest Oksijen Radikalleri	
Radikal türevler	Radikal olmayan türevler
Süperoksit ($O_2^{\cdot -}$)	Singlet oksijen (1O_2)
Hidroksil ($HO^{\cdot}$)	Ozon (O_3)
Hidroperoksi ($HO_2^{\cdot}$)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Peroksi ($ROO^{\cdot}$)	Lipid hidroperoksit ($ROOH$)
Alkoksi ($RO^{\cdot}$)	Hipoklorik asit ($HOCl$)
Nitrik oksit ($NO^{\cdot}$)	Peroksinitrit ($ONOO^-$)

Aerobik canlılar için hayati öneme sahip olan O_2 , birçok metabolik olayda terminal elektron akseptörü olarak görev yapmakta; başta mitokondriyal solunum zinciri olmak üzere, fagositik hücrelerdeki solunum patlaması, mikrozomal sitokrom P_{450} sistemi, sitoplazmik, peroksizomal, lizozomal ya da membrana bağlı oksidaz aktiviteleri gibi fizyolojik şartlarda gerçekleşen pek çok hücresel süreç, SOR oluşumuna yol açmaktadır (Şekil 3) (65).



Şekil 3. Organizmada serbest oksijen radikalleri oluşumu ve antioksidanların etki mekanizmaları (65)

Moleküler oksijen, tek elektron geçişiyle suya redüklenirken süperoksit radikaline dönüşmekte, bu radikalın dismutasyonu ile H_2O_2 oluşmakta ya da oksijenin enerjetik uyarımı ile singlet oksijen açığa çıkmaktadır. Hücrelerde üretilen ve nispeten daha az zararlı olan $O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 ve $NO^{\cdot -}$ gibi radikaller, daha ileri etkileşimlerle çok daha güçlü ve toksik oksidanlar da oluşturabilmektedir: $O_2^{\cdot -}$ ve H_2O_2 'den Fe/Cu gibi metallerin varlığında, Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonlarıyla $HO^{\cdot -}$ oluşumu; $O_2^{\cdot -}$ ve $NO^{\cdot -}$ 'dan peroksinitrit oluşumu; $O_2^{\cdot -}$ ve H_2O_2 'den Cl^- varlığında aktif nötrofillerden salınan MPO tarafından $HOCl$ oluşumu gibi (65).

Hidroksil radikali, diğer SOR türevlerinden farklı olarak, yüksek reaktivitesi nedeniyle oksidasyona uğratacağı hedeflerde seçici olmadığından, biyolojik membranları kolaylıkla geçer ve radikal zincir reaksiyonlarını başlatır; ayrıca, etkileştiği biyomoleküllerden peroksi, alkoksi ve alkil peroksi gibi daha az reaktif yeni radikaller de oluşturabilir (65). $HOCl$ ise, SOR türleri içerisinde, en reaktif ve en toksik olanıdır (66).

İntraselüler SOR seviyesi, hücre tipine ve çevresel faktörlere bağılı olarak değışebilse de nötrofiller, monositler ve makrofajlar, SOR üretimi açısından yüksek aktiviteye sahip olan hücrelerdir (64,65).

2.4.3. Antioksidanlar

Aerobik canlılarda, serbest oksijen radikallerinin zararlarını önlemek amacıyla antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Genelde redükten özellikle olan antioksidanlar, doğal (endojen) ve ekzojen kaynaklı olmak üzere iki ana gruba ayrılabilirdiği gibi; enzim ve enzim olmayanlar şeklinde yapılarına göre; sıvı ya da lipid fazdaki çözünürlüklerine; kinetik özelliklerine ve organizmadaki intraselüler/ekstraselüler dağılımlarına göre de sınıflandırılabilirler.

Antioksidanlar etki mekanizmalarına göre de sınıflandırıldığında (65): Serbest radikalleri tutabilen,aktivitelerini bastırabilen yada inaktif formlara dönüştürebilen antioksidanlar: Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz gibi enzimatik antioksidanlar ile üratlar, serbest tiyol bileşikleri, α -tokoferol ve askorbat bu grup içinde yer almaktadır.

Serbest radikal zincir reaksiyonlarını kırabilen ve otokatalitik olarak yayılan antioksidanlar: Bu grup içerisinde tokoferoller, aromatik aminler, fenoller sayılabilir.

Geçiş metal iyonların bağlayabilen ya da oksidasyonla etkisizleştirilen antioksidanlar: Seruloplazmin, transferrin, laktoferrin, albümin, ferritin ve desferroksamin gibi demir şelatörleri, bu grup içinde sayılabilir.

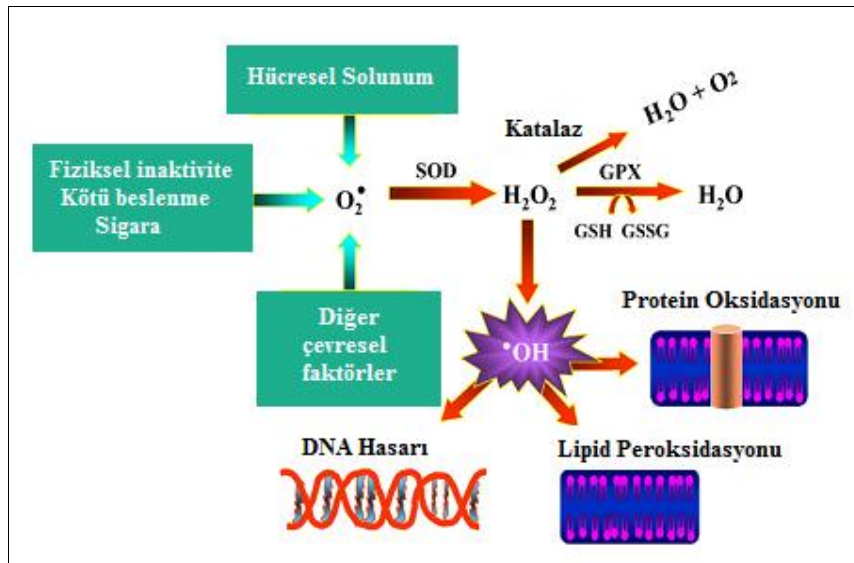
Oksidatif hasara uğrayan hücre bileşenlerini onarabilen antioksidanlar: Bu grupta askorbat, tokoferol ve redükte glutatyon (GSH) yer alır.

2.5. OKSİDATİF STRES

SOR'un oluşum hızı ile antioksidanlarca tüketilme hızı, dengede olduğu sürece, organizma biyolojik bütünlüğünü koruyabilir. Fakat SOR'un aşırı miktarda üretildiği ya da antioksidan mekanizmaların yetersiz kaldığı durumlarda; oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengenin oksidanlar lehine bozulması durumu oksidatif stres olarak adlandırılır (67).

SOR ile etkileşen nükleik asit, polisakkarit, lipid ve proteinler gibi temel hücre bileşenlerinden oluşan toksik bileşikler, hücre ve dokularda birikmekte ve bunun sonucunda hem yapısal hem de fonksiyonel hasar meydana gelmektedir. Bazen de oksidatif hücre hasarı, nekroz ya da apoptoz ile sonuçlanabilmektedir (68).

Oksidatif stresle oluşan başlıca doku hasarları arasında lipid peroksidasyonu, membran fonksiyonlarının bozulması, protein oksidasyonu, mukopolisakkaritlerin yıkımı, monosit ve makrofajlardan proenflamatuvar sitokinlerin salınımı ve DNA yapısının bozulması sayılabilir (64,69).



sırasında oluşan ürünler, SOR'a benzer şekilde, membran bütünlüğünün bozulmasına ve sitopatolojik sonuçların oluşmasına neden olur (72). Lipid peroksidasyonu; yaşlanma, ateroskleroz ve diyabetin yanı sıra, nörodejeneratif bozukluklar için de genel kabul gören bir mekanizma olup, hücre hasarı ve hatta hücre ölümü ile ilişkilendirilmektedir (71).

2.5.2. Protein Oksidasyonu

Proteinler, organizmada yüksek oranda bulunmaları ve çok sayıda radikalle yüksek hızda reaksiyon vermeleri nedeniyle, oksidatif hasarın en önemli hedeflerindendir (73). Proteinlerin kovalent modifikasyonu olarak tanımlanan protein oksidasyonu, irreversibl ve nonenzimatik reaksiyonlarla gerçekleşebilir. Aktif nötrofillerce üretilen H_2O_2 -HOCl gibi SOR türevleri, sekonder oksidatif stres ürünleri, Fe^{2+} ve Cu^+ gibi geçiş metalleri, UV radyasyon, karbohidrat/lipid türevi ketoaldehit ve ketoaminler, proteinlerin oksidasyonuna yol açan ajanlar arasında sayılabilir.

Proteinlerin oksidasyona duyarlılığını; hücrel lokalizasyon, konformasyon, oksidasyona duyarlı rezidü ve metal bağlayan bölge varlığı ve degradasyon hızları belirler. Oksidasyonla oluşan kararsız ya da stabil ara ürün/ürünlerin kantitatif tayiniyle, hasarın derecesi ve spesifik bir hastalıktaki yeri belirlenebilir (73,74).

Protein oksidasyonu; protein iskeletinin oksidasyonu, peptid bağlarının kırılması, amino asit yan zincirlerinin oksidasyonu ve kovalent çapraz bağlanma reaksiyonları şeklinde dört farklı mekanizma ile gerçekleşebilir (74).

Sistein ve metiyonin, hemen hemen tüm SOR türlerine duyarlı amino asitler olmakla beraber; oksidasyon ürünlerinin en önemli özelliği, organizmada onarılabilen tek modifikasyon olmasıdır.

Okside Proteinlerin Birikimi: Oksidatif hasar gören proteinlerin onarımı mümkün olmadığından; katepsin C, kalpain ve 20 S proteozom gibi endojen proteazlarla yıkılmaları gerekir. Ancak oksidatif hasarın derecesi, proteinlerin metabolik sonlarını belirlemekte ve kısmi oksidasyon, proteinlerin hidrofilik özelliğini artırırken; ileri derecede oksidasyon, proteinlere hidrofobik özellik kazandırmaktadır. Hücrelerdeki okside protein düzeylerinin, protein oksidasyon hızı ile proteolitik yıkım hızı

arasındaki dengeye bağılı olduğu ve dengenin bozulmasıyla, okside proteinlerin organizmada birikmeye başladığı ve böylece tüm hücre fonksiyonlarının bozulabileceği söylenebilir (75).

2.6. OKSİDATİF STRESİ GÖSTEREN BAZI PLAZMA PARAMETRELERİ

2.6.1. Miyeloperoksidaz (MPO)

Miyeloperoksidaz, başlıca nötrofillerde ve daha az miktarda monositlerde bulunan lizozomal bir enzimdir (76). Birbirine disülfid köprüsü ile bağılı, her biri α -hafif ve β -ağır zincir içeren iki alt ünite ($\alpha_2\beta_2$)’den oluşan glikozile bir hemoproteindir (77). Nötrofil proteinlerinin % 5’ini oluşturan MPO’nun başlıca fonksiyonu, solunum patlaması sırasında, antimikrobiyal ajanları oluşturmaktadır (66,78).

Fagositoz sırasında aktifleşen nötrofil ve makrofajların membranında oksijen tüketiminin artmasına cevap olarak, oksijen alınımı, O_2^- ve H_2O_2 üretimi artar. Pentoz monofosfat yolu hızlanır ve O_2^- , H_2O_2 , HO^- , $HOCl$ ve HO_2 gibi radikaller ekstraselüler ortama salınır. Bu değişiklikler, hep birlikte “**solunum patlaması**” olarak adlandırılır.

Aktif nötrofillerden salınan MPO, ekstraselüler ortamda H_2O_2 ve Cl^- ile $HOCl$ oluşturabilen tek enzimdir (66,76). SOR türleri içerisinde en reaktif ve toksik olan $HOCl$ ’nin başlıca hedefleri, tiyoller, tiyoeterler, aminler ve amidler gibi sülfür ve nitrojen atomu içeren nükleofillerdir. Bu nedenle proteinlerdeki sistein rezidüleri, GSH ve serbest tiyol grubu içeren bileşikler, $HOCl$ için ana hedeflerdir. $HOCl$, endojen aminlerle kloraminler olarak adlandırılan ve proteinleri oksitleyebilen uzun ömürlü oksidanları da oluşturmaktadır.

Diğer taraftan MPO ile oluşturulan oksidanların aşırı üretimi, akut veya kronik enflamasyonla ilgili birçok hastalıkta doku hasarına da neden olmakta; hatta yüksek MPO aktivitesi, KVH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Ayrıca MPO, katalitik aktivitesinden bağımsız olarak, hücre sinyal iletimi, hücre-hücre etkileşimleri ve enflamatuvar cevabın modülasyonunda da rol oynamaktadır.

Hem-peroksidaz ailesinin bir üyesi olan MPO, peroksidaz aktivitesiyle de tirozini okside ederek tirozil radikalini ve ditirozin çapraz bağlarını ya da süperoksit ile reaksiyona girerek tirozin peroksiti oluşturabilir (76,78).

2.6.2. Protein Karbonil Bileşikleri (PCC)

Proteinlerin oksidasyonu, serbest veya proteine bağlı olarak oluşan karbonil (aldehit ya da keton) grupları, protein karbonil bileşikleri (PCC) olarak adlandırılır (79). Spektrofotometrik yöntemlerle tayin edilebildiğinden, plazma ve/veya doku PCC ölçümü, basit ve ucuz bir oksidatif stres parametresi olarak kullanılmaktadır.

Protein oksidasyonunun yanı sıra, glikasyon/glikoksidasyon ve lipoksidasyon reaksiyonlarıyla da PCC oluşabildiğinden; bu durum, PCC'nin plazma ve doku örnekleri için özel bir marker olmasını önlemekte ve PCC, çok sayıda radikalın yol açtığı protein oksidasyonu için genel bir marker olarak kabul edilmektedir (73,80). PCC oluşumu, irreversibl olduğundan, onarılamayan karbonillenmiş proteinler; ya proteolitik olarak yıkılırlar ya da hasarlı-modifiye protein yapıları şeklinde organizmada birikirler (79).

2.6.3. Proteinlerin İleri Oksidasyon Ürünleri (AOPP)

Oksidatif stres koşullarında, oksidasyonla modifiye olmuş albümin türevleri, ilk defa 1996 yılında, Witko-Sarsat ve ark tarafından, üremik hastaların plazmasında, yüksek derecede okside proteinler olarak tanımlanmış ve proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri (AOPP) olarak adlandırılmıştır. Protein oksidasyonunun son çapraz bağlanma ürünleri olan AOPP'nin, sadece albüminden değil; fibrinojen ve lipoproteinler gibi diğer plazma proteinleriyle de oluştuğu, yıllar içerisinde gösterilmiştir (81,82).

Kimyasal yapısı halen araştırılmakta olan AOPP'nin, kromatografik ve elektroforetik yöntemlerle saf albümin ve plazma albümininden farklı olduğu; spektrofotometrik özelliklerinin de değiştiği gösterilmiştir.

Plazma AOPP konsantrasyonunun, protein oksidasyonu belirteci ditrozin ve protein glikoksidasyonu belirteci pentozidin düzeyleri ile yüksek derecede ilişkili olduğu ve

plazma proteinleriyle bu oksidanlar arasındaki etkileşimlerle AOPP oluştuğu ve AOPP'nin yapısında büyük miktarda ditrozin, karbonil grupları, disülfid ve çapraz bağların bulunduğu bilinmektedir. SOR türleri içinde, en çok HOCl'in saf albümin veya plazma örneklerinde in vitro AOPP oluşumuna yol açtığı gösterilmiş (83)

Fizyolojik olarak, yaşam boyunca küçük miktarlarda gerçekleşen AOPP oluşumu, yaş ilerledikçe artmakta ve AOPP, karaciğer ve dalak yoluyla organizmadan atılmaktadır. (79). Diğer taraftan, oksidatif stresle ilişkili olarak, KVH ve DM dahil pek çok patolojik durumda belirgin derecede artan AOPP düzeyleri, oksidatif stres ve enflamasyonun boyutunu ve oksidatif protein hasarını yansıtan stabil bir marker olarak kabul edilmektedir (81,84).

Basit ve hızlı bir spektrofotometrik yöntemle tayin edilebilen AOPP düzeyleri, oksidatif stresle ilişkilendirilen hastalıkların tanı ve takibinde ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde, güvenilir bir marker olarak kullanılmaktadır (81).

2.6.4. Pirrolize Proteinler (Pirrol)

Oksidatif stres sırasında açığa çıkan lipid peroksidasyon ürünleri ve proteinlerin serbest amino grupları arasındaki etkileşimlerle oluşan pirrolize proteinlerin, hücre ve doku düzeyinde, organizmanın maruz kaldığı stresi gösteren bir markır olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (85,86).

Protein yan zincirlerinin metal aracılı oksidasyonu ile kıyaslandığında; lipid peroksidasyonu ürünü olan aldehitlerin, proteinlerde intra- ya da inter-moleküler çapraz bağlanmalara da yol açabilmesi; pirrolizasyonun, daha ileri boyutta bir protein oksidasyonu örneği olduğunu göstermektedir (86,87).

Plazma albümini ve globulinlerin yanı sıra, LDL'de ve kollajen gibi doku proteinlerinde de pirrolizasyonun gerçekleştiği; böbrek yetmezliği, ateroskleroz, KVH ve diyabet gibi oksidatif stresle ilişkilendirilen hastalıklarda pirrolize protein düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Pirroller, Ehrlich reaktifi (p-dimetilaminobenzaldehit;DMAB) ile kendilerine spesifik ürünler oluşturabildiğinden; biyolojik örneklerdeki pirrolize proteinler, DMAB ile tayin edilebilirler (85,86,87).

2.6.5. Lipid Hidroperoksitler (Peroksit)

Oksidatif stres şartlarında; fosfolipidler, glikolipidler ve ester kolesterolde bulunan doymamış yağ asitlerinden peroksidatif reaksiyonlarla oluşan lipid hidroperoksitler, oksidatif stress markırı olarak yaygın kullanıma sahiptirler (69,88).

Genelde, HO[•], lipid oksi veya peroksi radikalleri, singlet oksijen ve peroksinitrit gibi aktif SOR türleriyle başlatılan reaksiyonlarda açığa çıkan hidroperoksitler, lipid peroksidasyonunun radikal olmayan ara ürünleridirler. Lipid hidroperoksitlerin oluşumunu sağlayan peroksidatif reaksiyonlar, “oto-oksidasyon, foto-oksidasyon ve enzimatik oksidasyon” şeklinde üç ana başlık altında toplanabilirler (69).

Lipid hidroperoksitler, bir kez oluşuktan sonra, sitotoksik potansiyellerini artıracak ya da azaltacak şekilde, redoks reaksiyonlarına da katılabilirler. Şöyle ki, hidroperoksitlerin demir-katalizli tek elektronla redüksiyonu, radikal aracılı zincir reaksiyonlarını başlatırken; selenoperoksidaz ile katalizlenen çift elektronla redüksiyonu, toksik olmayan alkoller (ROH)’in oluşumuyla sonuçlanmaktadır.

Türedikleri radikallerden daha polar ve daha uzun ömürlü olan lipid hidroperoksitler; aynı hücre içinde, hücreler arasında ya da lipoproteinler ile hücreler arasında membrandan membrana geçebilirler ve bu yolla, membran yapı ve fonksiyonlarının bozulmasına, akışkanlığın artmasına ve sitozolik solütlerin membran dışına sızmasına neden olabilirler. Dahası, dokularda biriken peroksitler, dokusal ve hücresel fonksiyon bozukluklarına yol açmakta ve bu durum, yaşlanmada veya yaşlılık ve oksidatif stresle ilişkili diyabet, ateroskleroz ve nörodejeneratif hastalıklarda önemli olmaktadır (69,72).

2.6.6. Serbest Tiyol (Tiyol)

Sülfidril grubu içeren organik bileşikler olan tiyoller, antioksidan özelliklerinin yanı sıra; çoğu enzim ve koenzimlerin aktif merkezinde bulunmaları, disülfid köprüleri (S-S) ile proteinlerin tersiyer ve quarterner yapılarını oluşturmaları, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, intra- ve ekstrasellüler ortamda redoks tamponu olmaları, sinyal iletimi ve apoptozis gibi birçok yapısal ve metabolik fonksiyona sahiptirler (72).

Organizmanın total tiyol havuzu, ya redükte/okside glutatyon (GSH/GSSG) gibi serbest formlarda ya da proteinlere bağlı formlarda bulunan intra- ve ekstraselüler tiyollerden oluşur. İntraselüler tiyol bileşikleri içerisinde en önemlisi, GSH olmakla beraber; dokular, tiyol içeren proteinlerden zengindir ve bu protein-tiyollerin redoks durumu, selüler lokasyonlarına bağlıdır. Sitoplazmada redükte formda ağır basan GSH/GSSG çifti, protein-tiyol gruplarını oksidasyondan korur.

Hücrelerden kan dolaşımına salınan GSH'nın büyük kısmı eritrositlerde toplandığından; plazma GSH düzeyleri nispeten düşüktür. Buna karşılık, disülfid formu ağır basan sistein/sistin havuzu, kantitatif olarak plazma ve ekstraselüler ortamın en büyük tiyol ve disülfid kaynağını oluşturur. Plazmada redükte formda bulunan serbest tiyoller arasında, GSH'nı yanı sıra homosistein, sisteinilglisin ve sistein sayılabilir; homosistin, sistinilglisin, sistin ve GSSG ise okside formda bulunan serbest tiyollerdir. Protein-bağlı tiyoller, protein-SH grupları ve bunların diğer tiyol bileşikleriyle yaptıkları karma disülfidlerden oluşurlar (89).

Total plazma proteininin %50'den fazlasını oluşturan albümin, Cys-34-SH nedeniyle en önemli ekstraselüler antioksidandır. Tiyol gruplarının antioksidan özelliği, elektronunu kolaylıkla verebilen sülfür atomuna dayalıdır. Serbest tiyol bileşikleri, radikallerle direkt/indirekt reaksiyona girerek ya da protein-SH gruplarıyla reversibl bağlar oluşturarak, proteinleri oksidatif hasara karşı korur (90).

Tiyol grubu oksidasyonu, aynı zamanda protein oksidasyonunun göstergesi olarak da düşünülebilir. Organizmada tiyol stres'in belirlenmesi, hem antioksidan gücün kaybını hem de protein oksidasyonunun derecesini yansıtacaktır. Tiyol gruplarının diğer okside türlere ya da disülfidlere dönüşmesi; proteinlerin radikal aracılı oksidasyonu sırasında, ilk gözlenen olaylardan biridir. Protein yapısındaki amino asitlerin çoğu, H_2O_2 varlığında, küçük değişiklikler geçirirken; tiyol grupları tüketilmekte ve protein üzerinde disülfid türevleri oluşmaktadır. Plazmada total peroksit radikal yakalama sürecinde ilk olarak tiyoller tüketildiğinden; plazma tiyol düzeylerinin tayiniyle, proteinlerin SOR aracılı oksidasyondan nedenli etkilendikleri gösterilebilir (90).

Diyabet, KVH, kronik böbrek yetmezliği, siroz, felç ve diğer nörolojik bozukluklar gibi birçok hastalıkta, plazma tiyol düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (89).

Daha önce hipotiroidili hastalarda oksidatif stresle ilgili yapılmış olan çalışmaların hepsinde hastaların ne kadar süredir hipotiroidide oldukları bilinmemektedir (91,92,93). Kronik (klinik veya subklinik) hipotiroidide oksidatif stresin arttığı yukarıda belirtilen ve bunların dışındaki bazı çalışmalarda da gösterilmiştir. Ancak tiroid hormon kesilmesi gibi akut gelişen hipotiroidide oksidatif stres ile ilgili son derece az bilgi vardır. Bu nedenle akut hipotiroidinin oksidatif stres üzerine etkisini incelemek için tiroid kanserli vakaların tiroid hormon altında ve ilaç kesilince girdikleri hipotiroid dönemin iyi bir model olacağını düşünerek bu çalışmayı planladık.

3. MATERYAL METOD

Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenen (Proje no: TSU-12-3810) ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan (12/ 2010 tarih, 16 toplantı sayılı, karar no: 2010/31) bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Polikliniğinde yapıldı.

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmaya Ocak 2011-Mart 2013 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Polikliniğine başvuran 33 hasta alındı. Tiroid papiller kanseri tanısı ile takip edilen hastalar I^{131} taraması planlandığı tarama öncesi ötiroid dönem ve tarama sırasındaki hipotiroid dönemde incelendi. Hastalar hastalıklarının ortalama 30.3 ± 5.1 ayında çalışmaya alınmış olup, 4 hasta yeni tanıydı.

Çalışmaya alınan hastaların ötiroid ve hipotiroid dönemlerinde inceleme yapıldı. L-tiroksini düzenli kullanan ve tiroid hormon değerleri normal olan hastalardan ötiroid döneminin (bazı hastalarda tedavileri gereği subklinik hipertiroidi dönemin) kanları alındı. Karışıklık olmaması amacı ile hastaların tiroid hormon aldıkları dönem “ötiroid dönem” olarak adlandırıldı. Hipotiroid dönemin kanları ise; L-tiroksinin kesildiği ve ortalama 27.1 ± 1.0 gün boyunca alınmadığı dönemden sonra girilen akut hipotiroidizmde alındı.

Koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus ve hipertansiyonu olan, alkol ve sigara kullanan, lipid düşürücü tedavi, tiroid dışı hormon replasman tedavisi ve vitamin ilaçları alan, diferansiye tiroid kanseri dışında kanser hastalığı olanlar ile hamile ve postmenapozal olanlar çalışmaya alınmadı.

Rutin laboratuvar sonuçları normal sınırlar içerisinde bulunan, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç ve sigara kullanmayan sağlıklı kişiler arasından, hasta grubunun yaş, cinsiyet ve VKI dağılımı benzer şekilde seçilen 23 gönüllü de (22 kadın, 1 erkek) kontrol grubu olarak çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan tüm hastalar ve sağlıklı gönüllüler çalışma hakkında bilgilendirildi. Katılımcılardan hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızalarıyla çalışmaya katıldıklarını teyit eden imzalanmış bilgilendirilmiş gönüllü olur formları alındı.

3.1.1. Çalışma Planı

Çalışma kapsamına alınan tüm hasta ve gönüllülerde; 12 saatlik açlığı takiben ayakta durur pozisyonda, vücut ağırlığı, boy, bel çevresi gibi antropometrik ölçümler yapıldı. Çalışmaya katılanlara normal bir ekspiryum yaptırdıktan sonra, katılımcıların göğüs kafesinin en alt kısmı ile iliak kemiğin en üst düzeyi arasındaki en dar çaplı yeri santimetre (cm) cinsinden ölçülerek bel çevresi ölçüldü. Vücut kütle indeksi; katılımcıların kilogram (kg) cinsinden ağırlıkları ve metre (m) cinsinden boyları ölçüldükten sonra, aşağıda verilen formüle göre hesaplandı:

$$VKI \text{ (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Ağırlık (kg)}}{\text{Boy (m}^2\text{)}}$$

Tüm hasta ve sağlıklı gönüllüler, en az 10 dakika dinlendirildikten sonra, tansiyonları ölçüldü. Kan basıncı ortalaması hesaplandı ve kaydedildi.

Hastalardan hipotiroid ve ötiroid dönemlerde olmak üzere iki kez, kontrol grubundan da bir kez kan alındı. Yapılacak olan biyokimyasal ölçümlere uygun şekilde, venöz kan örnekleri antikoagülanlı (EDTA/heparin) ve antikoagülanlı tüplerde toplandı. Rutin incelemeler dışında kalan örnekler 5000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Elde

edilen plazma ve serum örnekleri çalışma gününe kadar, ependorf tüplerde -80°C’de dondurularak saklandı. Çalışma günü bu örneklerden oksidatif stresi gösteren plazma parametreleri olan miyeloperoksidaz (MPO), protein ileri oksidasyon ürünleri (AOPP), protein karbonil bileşikleri (PCC), pirrolize protein (Pirrol), serbest tiyol (Tiyol) ve total lipid hidroperoksit (Peroksit) çalışıldı.

Ayrıca hastalara ötroid ve hipotiroid dönemlerde iki kez, kontrol grubuna ise bir kez OGTT testi yapıldı. Test için katılımcılara 75 gr glukoz içeren 300 ml su içirildi. Glukozlu su içirilmeden hemen önce 0.dk’da aç karnına ve glukozlu su içirildikten sonra 30.dk, 60.dk ve 120.dk olmak üzere dört kez kan alınarak biyokimya laboratuvarında plazma glukoz ve insülin değerleri ölçüldü. Sonuçlar sayısal değer olarak mg/dl cinsinden kaydedildi. Sonuçlara göre aşikar diyabetes mellitus (0.dk ≥ 127 mg/dl, 120.dk ≥ 200 mg/dl) olan katılımcılar çalışmaya alınmadı. Glukoz toleransının değerlendirilmesinde Amerikan Diyabet Derneği (ADA) kriterleri kullanıldı (94).

3.2. YÖNTEM

Ötiroid ve hipotiroid dönemlerde, çalışma gruplarını oluşturan hasta ve gönüllülerden elde edilen tam kan, serum ve plazma örneklerinde yapılan tüm analizler; biyokimyasal testler ve oksidatif stres göstergeleri olarak iki başlık altında toplandı.

3.2.1. Biyokimyasal Testler

Hasta ve gönüllülerden alındığı gün, tam kan örneklerinde; tam kan sayımı yapıldı. Serum örneklerinde: glukoz, AST, ALT, ALP, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve total kolesterol (TK), total protein, albümin, kreatin kinaz (CK), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, TSH, serbest T₃, serbest T₄, tiroglobülin ve antitiroglobülin ölçümleri yapıldı. Serum TSH, serbest T₃ ve serbest T₄ düzeylerini değerlendirmede Siemens Advia Centaur XP (Siemens) kitleri kullanıldı. LDL kolesterol ise Friedewald formülü ile hesaplandı:

$$\text{LDL-K} = \text{TK} - [\text{HDL-K} + \text{TG}/5]$$

Glukoz, BUN, kreatinin, AST, ALT, ALP, ürik asit, TG, TK, HDL-K, total protein ve albümin düzeyleri, Architect C16000 marka otoanalizörde, uygun ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Yüksek duyarlılıklı (high sensitivity) CRP (hsCRP) düzeyleri, Dade Behring marka nefelometre cihazında çalışıldı.

Serum insülin düzeyleri, Roche Cobas E601 cihazında tayin edildi.

3.2.2. Oksidatif Stres Göstergeleri

Çalışma gününe kadar alikotlar halinde dondurularak saklanan plazma ve serum örneklerinde, Tablo 4’de verilen biyokimyasal parametreler çalışıldı.

Tablo 4. Çalışma gruplarında ölçülen biyokimyasal parametreler.

Parametre	Örnek
Miyeloperoksidaz (U/L)	Heparinli plazma
Total lipit hidroperoksit (µmol/L)	Heparinli plazma
Serbest tiyol (µmol/L)	Heparinli plazma
Protein ileri oksidasyon ürünleri (µmol/L)	EDTA’lı plazma
Protein karbonil bileşikleri (nmol/mg protein)	Serum
Pirrolize protein (nmol/mg protein)	Serum

EDTA: Etilendiamin tetraasetik asit

3.2.2.1. Miyeloperoksidaz (MPO) Aktivitesi Tayini

Plazma miyeloperoksidaz aktivitesi tayininde heparinli plazma örnekleri kullanıldı. H₂O₂ varlığında, peroksidaz substratı olarak bilinen O-dianisidinin, MPO tarafından oksidasyonu yöntemiyle tayin edildi. Ortamdaki enzim aktivitesiyle doğru orantılı olarak, zamana bağlı oluşan sarı-turuncu renkli oksidasyon ürününün renk şiddeti, spektrofotometrede 460 nm dalga boyunda, optik dansite artışı şeklinde izlendi. Bir ünite MPO, standart deney şartlarında, dakikada bir mikromol O-dianisidinin oksidasyonunu katalizleyen enzim miktarı (Ü/L; µmol O-dianisidin/dk/L) olarak

tanımlandı (95). Plazma MPO aktivite değerleri, litre plazma başına ünite şeklinde verildi (U/L).

3.2.2.2. Protein Karbonil Bileşikleri (PCC) Tayini

Proteinlerin yapısında bulunan serbest karbonil (aldehit ve/veya keton) gruplarının, 2,4-dinitrofenilhidrazin (DNPH) ile oluşturdukları hidrazonların renk şiddetinin, spektrofotometrede 360 nm dalga boyunda ölçülerek PCC düzeyleri tespit edildi. Serum PCC düzeyleri, mg protein başına verildi (nmol/mg protein). Hidrazon oluşumunun tayini, spektrofotometrik yöntemlerle yapılabildiğinden, plazma ve/veya doku PCC ölçümü, basit ve ucuz bir oksidatif stres parametresi olarak kullanılmaktadır (80).

3.2.2.3. Protein ileri oksidasyon ürünleri (AOPP) Tayini

Plazmada bulunan uzun ömürlü klorlu oksidanlar ile proteinlerin çapraz bağlanma ürünleri, potasyum iyodürü oksitler. Açığa çıkan triiyodid iyonunun renk şiddetinin spektrofotometrede 340 nm dalga boyunda ölçülmesi ile AOPP düzeyi tayin edildi (84). Plazma AOPP konsantrasyonları, litrede mikromol kloramin T ekivalanı ($\mu\text{mol/L}$) olarak verildi.

3.2.2.4. Pirrolize Protein (Pirrol) Tayini

Yöntemin prensibi; pirrolize proteinlerin, asidik ortamda ve yüksek sıcaklıkta, Ehrlich reaktifi [p-(dimetilamin)benzaldehit; DMAB] ile etkileşimi sonucu oluşan mavi-mor renkli Ehrlich reaksiyon ürünlerinin renk şiddetinin, spektrofotometrede 570 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanır. Pirrolize proteinlerin DMAB ile oluşturduğu Ehrlich reaksiyon ürününün molar ekstinksiyon katsayısı (ϵ : $35.000 \text{ M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) ve dilüsyon faktörü kullanılarak, pirrolize protein düzeyleri hesaplandı (85,86). Serum pirrolize protein değerleri, mg protein başına verildi (nmol/mg protein).

3.2.2.5. Total Lipid Hidroperoksit (Peroksit) Tayini

Plazmada total lipid hidroperoksit tayininde FOX (ferrous oksidasyon xilenol orange) yöntemi kullanılır. Peroksitlerin asidik ortamda oluşturduğu ferrik (Fe^{3+})

iyonun, XO ile yaptığı mavi-mor renkli kompleksin renk şiddetinin, spektrofotometrik olarak 560 nm dalga boyunda ölçüldü. Litre plazma başına mikromol olarak verildi ($\mu\text{mol/L}$) (96).

3.2.2.6. Serbest Tiyo (Tiyol) Tayini

Plazma tiyo düzeylerinin tayininde kullanılan yöntemin prensibi; serbest tiyo gruplarının Ellman reaktifi [5,5-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit); DTNB]'ni redüklemesiyle oluşan koyu sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asit (TNB)'in renk şiddetinin 412 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır (97). Plazma tiyo düzeyleri, litrede μmol tiyo olarak verildi ($\mu\text{mol/L}$).

3.3. GEREÇ

Biyokimyasal ölçümlerde, analitik saflıkta ve/veya HPLC kalitesinde, Sigma (St Louis. MO. USA), Aldrich, Supelco ve Fluka marka kimyasal maddeler kullanıldı.

Çalışma sırasında; spektrofotometre (Shimadzu UV-1601), HPLC (Agilent 1100), nefelometre (Dade Behring Dimension AR^X), otoanalizörler (Siemens Advia 2120i, Roche Cobas E601 ve Architect C16000), mikro ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) okuyucusu (BioTek ELx800), mikro ELISA yıkayıcısı (BioTek ELx50), saf su cihazları (MINipure, EASYpure RF. Barnstead), derin dondurucu (New Brunswick U-570), etüv (Dedeoğlu), soğutmalı santrifüj (Sigma 3K 30), pH metre (WTW-330İ/SET), hassas terazi (Sartorius, AND GR-200), su banyosu (Köttermann), manyetik karıştırıcı (Nüve, Labor Brand Hotplate Stirrer), buzdolabı (Arçelik), vorteks (Velp scientifica 2x³), sonikatör (Virtis), kronometre, otomatik pipetler (Socorex, Nichipet EX), polipropilen tüpler ile balon joje, beher, mezür, baget, pipet ve tüp gibi cam malzemeler kullanıldı.

Kullanılan pipet, tüp, mezür, beher, balon joje gibi cam malzemeler ve polipropilen tüpler, % 20 nitrik asit içinde 24 saat bekletildikten sonra, sırasıyla Tip II ve Tip I saf su ile 3 kez yıkanarak demineralize edildi. Ölçümlerde kullanılan çözelti ve tamponlar, Tip I saf su ile hazırlanarak çalışma süresince soğuk odada saklandı. Dayanıklılığı kısa süreli olan çözeltiler ise çalışma sırasında hazırlanarak kullanıldı. Analizler biyokimya laboratuvarında, biyokimya uzmanı nezaretinde yapıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Veriler IBM SPSS Statistics 20 istatistik paket programına göre değerlendirildi. Normal dağılan verilerin istatistikleri ortalama $\pm$ standart hata, normal dağılmayan verilerin istatistikleri ortanca (%25-%75) persentil değerler olarak verildi.

Normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız ve bağımlı örnek t testleri, normal dağılmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ile Wilcoxon testleri kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistik olarak anlamlı kabul edildi. Sayısal değerler arasındaki ilişkiyi Spearman korelasyon analizi kullanarak değerlendirdik. İki ve daha fazla grup karşılaştırmasında normal dağılanlar için tek yönlü varyans analizi ve çoklu karşılaştırma olarak da Student Newman-Keuls metodu kullanıldı. Veriler uygun istatistik yöntemle EÜTF Biyoistatistik Anabilim Dalında uzman nezaretinde belirlendi ve uygulandı.

4. BULGULAR

33 tiroid papiller karsinomlu hasta ve 23 gönüllü (kontrol grubu) olmak üzere toplam 56 kişi çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların tarama sonuçları ve ultrason bulgularına göre 4 hasta metastatik, 29 hasta ise remisyundaydı. Metastatik hasta sayısı düşük olduğundan ayrı analiz yapılmadı.

Tiroid papiller karsinomlu hastalar çalışmaya alındıkları zamandaki durumlarına göre değerlendirildi ve TNM sınıflandırmasına göre evrelendirildi. 3 hasta Evre 4, 4 hasta Evre 2, 26 hasta Evre 1 olup bunun 10'u mikrokarsinomdu. Patoloji sonuçları incelenen papiller karsinomlu hastalardan 10 tanesinde foliküler varyant mevcuttu.

33 hastanın 1'i erkek 32'si kadın, 23 kontrol grubunun 1'i erkek 22'si kadındı. Papiller kanserin kadınlarda daha sık görüldüğü bilgisiyle uyumlu olarak hastalarımızda da kadın sayısı fazla olup, kontrol grubu da benzer şekilde seçildi. Hasta grubunun yaş ortalaması $41,6 \pm 1,2$ yıl, kontrol grubunun ise $38,5 \pm 1,4$ yıl olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta grubu ve kontrol grubunun VKİ ve bel çevresi ölçümü de benzer olup istatistiksel fark gözlenmemiştir. Hasta ve kontrol grubunun kan basıncı ortalaması karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Bahsedilen verilerle ilgili değerler tablo 5'de sunulmuştur.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun yaş, vücut kütle indeksi (VKİ), bel çevresi, ortalama kan basıncı değerleri.

	Hasta (n=33)	Kontrol (n=23)	P değeri
Yaş (yıl)	41.6±1.2	38.5±1.4	AD
VKI (kg/m²)	28.0±0.8	28.3±0.7	AD
Bel çevresi (cm)	90.1±1.2	89.4±2.1	AD
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	112.8±2.1	111.0±2.4	AD
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	72.7±1.3	68.6±1.5	AD

AD: Anlamli değil (p>0.05).

İstatistiki karşılaştırmada bağımsız t testi kullanıldı.

Hastaların tiroid cerrahisi sonrası tiroid hormonu kullandıkları dönem, yani ötiroid dönemin T₃ ve T₄ düzeyleri kontrol grubu ile farklı olmasına rağmen normal sınırlar içerisindeydi. TSH düzeyleri ise hasta grubunda anlamlı olarak düşüktü. 31 hastada T₃ ve T₄ normal TSH düşük, 2 hastada T₃, T₄ ve TSH normal saptanmıştır. Ötiroid hasta ve kontrol grubunda tiroglobülin değerleri arasında anlamlı fark mevcuttur (p=0.001)(Tablo 6). Hastaların ilacı bıraktıktan sonra tüm vücut tarama gününe kadar geçen süre ortalama 27.1±1.0 gündür. İlacı kullanırken (ötiroid) ve ilacı bıraktıktan sonraki (hipotiroid) dönemde tiroid hormon ve TSH değerleri arasında anlamlı fark gözlenmiştir. Ötiroid hasta ve hipotiroid hasta grubu karşılaştırıldığında Tg ve anti Tg değeri açısından önemli fark yoktur (Tablo 7).

Tablo 6. Kontrol ve ötiroid (hasta) gruplarında tiroid profili, tiroglobülin ve antitiroglobülin değerlerinin karşılaştırılması.

	Kontrol (n=23)	Hasta (Ötiroid) (n=33)
TSH (µIU/ml)	1.8±0.2	0.25±0.1*
sT4 (ng/dL)	1.0±0.0	1.5±0.0*
sT3 (pg/mL)	2.8±0.0	3.2±0.1*
Tiroglobülin (ng/mL)	10.6(4.0-30.3)	0.2(0.2-0.2)*
Antitiroglobülin (U/mL)	20(20-20)	20(20-36.4)

Veriler ortalama ± SEM ve median (%25-%75) şeklinde sunuldu.

İstatistiki karşılaştırma: Bağımsız t testi ve Mann-Whitney testi kullanıldı. (*p< 0.05).

Serbest T₃ (sT₃), serbest T₄ (sT₄), tiroid stimüle edici hormon (TSH),

TSH: 0.57-5.6, sT₃: 2.3-4.2, sT₄: 0.88-1.72, Tiroglobülin: 0.2-50, Antitiroglobülin: 0-64.

Tablo 7. Ötiroid (hasta) ve hipotiroid (hasta) gruplarında tiroid profili, tiroglobülin ve antitiroglobülin değerlerinin karşılaştırılması.

	Hasta (Ötiroid) (n=33)	Hasta (Hipotiroid) (n=33)
TSH (µIU/ml)	0.25±0.1	63.4±5.2•
sT4 (ng/dL)	1.5±0.0	0.4±0.02•
sT3 (pg/mL)	3.2±0.1	1.2±0.06•
Tiroglobülin (ng/mL)	0.2(0.2-0.2)	0.2(0.01-0.59)
Antitiroglobülin (U/mL)	20(20-36.4)	20(20-41)

Veriler ortalama ± SEM ve median (%25-%75) şeklinde sunuldu.

İstatistiki karşılaştırma: Bağımlı t testi ve Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. (•p< 0.05).

Serbest T₃ (sT₃), serbest T₄ (sT₄), tiroid stimüle edici hormon (TSH)

TSH: 0.57-5.6, sT₃: 2.3-4.2, sT₄:0.88-1.72, Tiroglobülin: 0.2-50, Antitiroglobülin: 0-64.

Hasta (ötiroid) ve kontrol grubunun lipid profili ve kreatin kinaz (CK) değerleri karşılaştırıldığında LDL-K hariç anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 8). Hastaların ötiroid dönemi ve hipotiroid dönemi lipid profili ve kreatin kinaz karşılaştırıldığında; hipotiroid döneminde T.kolesterol, LDL-K ve HDL-K değerlerinde belirgin artış görülmüş olup, bu fark anlamlıdır (p<0.001). Triglicerid değeri de hipotiroid hasta grubunda yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. CK hipotiroid hasta grubunda yüksek olup, ötiroid hasta grubuyla arasında anlamlı fark vardır (p<0.05)(Tablo 9). Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile elektrolit değerleri incelendiğinde bu değerlerin normal olduğu görülmüş, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamış olup, rakamsal veriler sunulmamıştır.

Tablo 8. Kontrol ve ötiroid (hasta) gruplarında lipid profili ve kreatin kinaz değerlerinin karşılaştırılması.

	Kontrol (n=23)	Hasta (Ötiroid) (n=33)
Triglicerid (mg/dL)	90(66-125)	112(82.5-164)
Total Kolesterol (mg/dL)	200.4±6.7	183.8±7.0
LDL-K (mg/dL)	127.7±5.3	110.7±5.5*
HDL-K (mg/dL)	50.1±1.8	48.3±1.9
Kreatin kinaz (U/L)	75(65-130)	70(48-95)

Veriler ortalama ± SEM ve median (%25-%75) şeklinde sunuldu.

İstatistiki karşılaştırma: Bağımsız t testi ve Mann-Whitney testi kullanıldı. (*p< 0.05).

Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K).

Triglicerid: 0-250, Total kolesterol:0-200, LDL-K:100-130, HDL-K:40-60, Kreatinin Kinaz: 33-211.

Tablo 9. Ötiroid (hasta) ve hipotiroid (hasta) gruplarında lipid profili ve kreatin kinaz değerlerinin karşılaştırılması.

	Hasta (Ötiroid) (n=33)	Hasta (Hipotiroid) (n=33)
Trigliserid (mg/dL)	112(82.5-164)	120(94-204)
Total Kolesterol (mg/dL)	183.8±7.0	233.6±10.6•
LDL-K (mg/dL)	110.7±5.5	146.3±8.0•
HDL-K (mg/dL)	48.3±1.9	56.6±2.0•
Kreatin kinaz (U/L)	70(48-95)	109(76-147.5)•

Veriler ortalama ± SEM ve median (%25-%75) şeklinde sunuldu

İstatistiki karşılaştırma: Bağımlı t testi ve Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. (•p< 0.001).

Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K).

Trigliserid:0-250, Total kolesterol: 0-200, LDL-K:100-130, HDL-K:40-60, Kreatinin Kinaz: 33-211.

Tablo 10. Kontrol ve ötiroid (hasta) gruplarında oral glukoz tolerans testi sonuçları ve karşılaştırması.

OGTT(dk)	Kontrol (n=23)	Hasta (Ötiroid) (n=33)
Glukoz 0' (mg/dL)	72.0±1.7	78.0±1.7*
Glukoz 30' (mg/dL)	115.0±4.4	132.7±3.8*
Glukoz 60' (mg/dL)	132.1±8.0	142.4±6.6
Glukoz 90' (mg/dL)	126.6±8.1	127.5±5.8
Glukoz 120' (mg/dL)	113.0±5.0	114.2±6.1
İnsülin 0' (µU/mL)	5.4±0.7	6.8±0.8
İnsülin 30' (µU/mL)	30.1±3.3	49.2±7.2*
İnsülin 60' (µU/mL)	39.7±4.6	50.9±4.7
İnsülin 90' (µU/mL)	41.6±4.1	53.2±4.2
İnsülin 120' (µU/mL)	43.6±4.6	47.2±4.5

Veriler ortalama ± SEM şeklinde sunuldu

İstatistiki karşılaştırma: Bağımsız t testi kullanıldı. (*p< 0.05).

Hastaların ötiroid ve hipotiroid dönemi ile kontrol grubunda yapılan OGTT sonuçları tablo 10 ve 11'de gösterilmiştir. OGTT sonuçlara göre 7 hastada bozulmuş glukoz toleransı tespit edilmiş olup, ilaç kesilince glukoz toleransı bozulan hasta sayısı 1'dir. OGTT 0.dk, 30.dk glukoz ve 30.dk insülin sonuçları incelendiğinde kontrol grubuyla

ötiroid grup arasında anlamlı fark görülmüştür (Tablo10). Hasta grubunun OGTT 0.dk, 30.dk glukoz ve 30.dk insülin değerlerinde ötiroid hasta grubuyla hipotiroid hasta grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo11).

Tablo 11. Ötiroid (hasta) ve hipotiroid (hasta) gruplarında oral glukoz tolerans testi sonuçları ve karşılaştırması.

OGTT(dk)	Hasta (Ötiroid)(n=33)	Hasta (Hipotiroid)(n=33)
Glukoz 0' (mg/dL)	78.0±1.7	73.4±2.2*
Glukoz 30' (mg/dL)	132.7±3.8	119.6±4.6*
Glukoz 60' (mg/dL)	142.4±6.6	138.0±6.5
Glukoz 90' (mg/dL)	127.5±5.8	123.3±7.8
Glukoz 120' (mg/dL)	114.2±6.1	112.5±5.7
İnsülin 0' (µU/mL)	6.8±0.8	6.4±0.7
İnsülin 30' (µU/mL)	49.2±7.2	35.4±4.0*
İnsülin 60' (µU/mL)	50.9±4.7	48.8±4.8
İnsülin 90' (µU/mL)	53.2±4.2	50.4±4.9
İnsülin 120' (µU/mL)	47.2±4.5	46.4±4.8

Veriler ortalama ± SEM şeklinde sunuldu

İstatistiki karşılaştırma:

Hipotiroid ve ötiroid grup karşılaştırıldı (•p< 0.05). Bağımlı t testi kullanıldı.

Ötiroid hasta ve hipotiroid hasta grubunun eğri altında kalan alan (EAA) glukoz ve insülin sonuçları karşılaştırıldığında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların HOMA-IR sonuçları incelendiğinde; ötiroid hasta grubu ile hipotiroid hasta grubu arasında anlamlı fark görülmemiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta ötiroid ve hipotiroid gruplarında açlık kan şekeri (AKŞ), eğri altında kalan alan (EAA) glukoz, EAA insülin ve insülin direncinin (HOMA-IR) karşılaştırılması.

	Hasta (ötiroid) (n=33)	Hasta (hipotiroid) (n=33)	P değeri
AKŞ (mg/dL)	78.0±1.7	73.4±2.2	P=0.02
EAA glukoz (mg/dL× 120.dk)	14967.9±456	14222.1±573.5	AD
EAA insülin (mg/dL× 120.dk)	5413.6±352.9	4837.2±344.2	AD
HOMA-IR	1.3±0.1	1.2±0.1	AD

Veriler ortalama ±SEM şeklinde sunuldu.

AD: Anlamlı değil (p>0.05).

Oksidatif stresi gösteren plazma parametrelerinin çalışılması için; hastalardan (ötiroid ve hipotiroid dönem) ve kontrol grubundan alınan ve -80°C’de saklanan örnekler kullanıldı. Hasta ötiroid ve kontrol grubu karşılaştırıldığında AOPP, MPO, PCC, Pirrol ve Peroksit ötiroid hasta grubunda artmış; tiyol ise azalmış olup farklar anlamlı bulunmuştur ($P<0.05$). Kontrol grubunda hasta grubuna göre tek yüksek olan değer antioksidan sistemin göstergesi olan tiyoldür (Tablo 13).

Hastaların hipotiroid ve ötiroid dönem oksidatif stres plazma parametreleri karşılaştırıldığında tiyol hariç plazma parametrelerinin hepsi hipotiroidide yüksektir. MPO, AOPP, peroksit ve pirrol yüksekliği anlamlı iken; PCC’de fark saptanmamıştır. Ayrıca hipotiroid hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; MPO, AOPP, PCC, pirrol ve peroksit belirgin olarak daha yüksekken, tiyol belirgin olarak daha düşüktür ve aralarındaki bu fark anlamlıdır ($p<0.005$) (Tablo 13).

Tablo 13. Kontrol, ötiroid (hasta) ve hipotiroid (hasta) gruplarında oksidatif stres parametre değerlerinin karşılaştırılması.

	Kontrol (n=23)	Hasta (n=33)	
		Ötiroid	Hipotiroid
MPO (U/L)	50.1±2.3	79.0±3.8*	92.5±4.3 [#]
AOPP (μmol/L)	29.8±1.5	38.0±1.5*	45.2±2.3 [#]
PCC (mmol/mg protein)	1.0±0.0	1.4±0.0*	1.7±0.1 [#]
Peroksit (μmol/L)	9.7±0.3	15.9±0.5*	18.6 ±0.5 [#]
Pirrol (mmol/mgprotein)	0,8±0.0	1.2±0.0*	1.5±0.0 [#]
Tiyol (μmol/L)	352.8±10.0	298.7±5.3*	247.1±6.5 [#]

Veriler ortalama ±SEM şeklinde sunuldu.

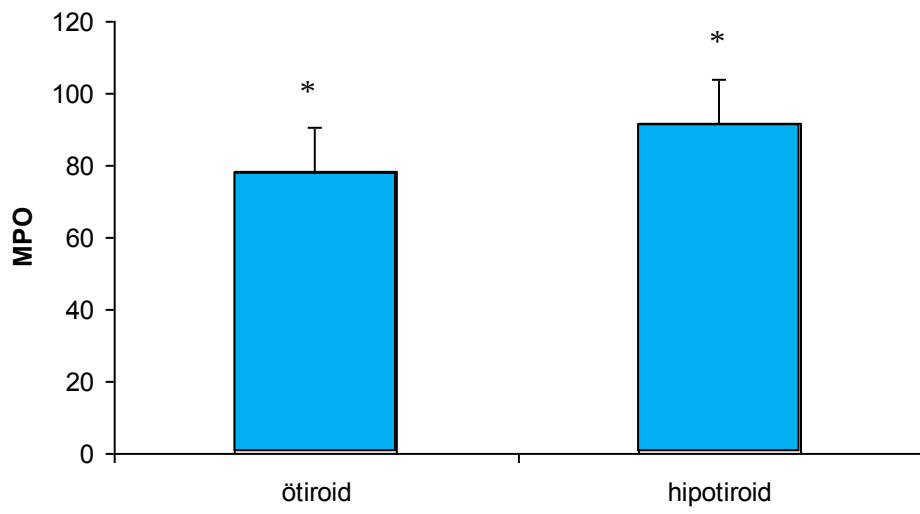
İstatistiki karşılaştırmada Tek yönlü varyans analizi ve Student Newman-Keuls metodu kullanıldı.

Kontrol ve ötiroid grup (* $p<0.05$). Hipotiroid ve ötiroid grup ([#] $p<0.05$). Hipotiroid ve kontrol grup ([#] $p<0.05$).

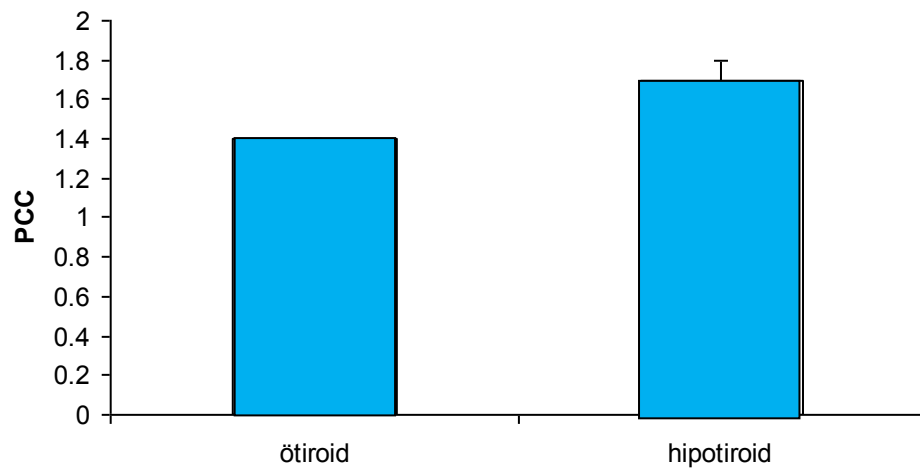
Miyeloperoksidaz (MPO), Pirrolize Proteinler (Pirrol), Total lipid hidroperoksit (Peroksit), Protein karbonil bileşikleri (PCC), Proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri (AOPP), Serbest tiyol grupları (Tiyol).

Şekil 5’de de görüldüğü üzere hipotiroid hasta grubunda ötiroidi hasta grubuna göre MPO, AOPP ve pirrol değerleri belirgin yüksek olup anlamlıdır, PCC ise yüksek olmasına rağmen anlamlı değildir. tiyol değeri ise hipotiroidi hasta grubunda ötiroid hasta grubuna göre belirgin olarak düşüktür.

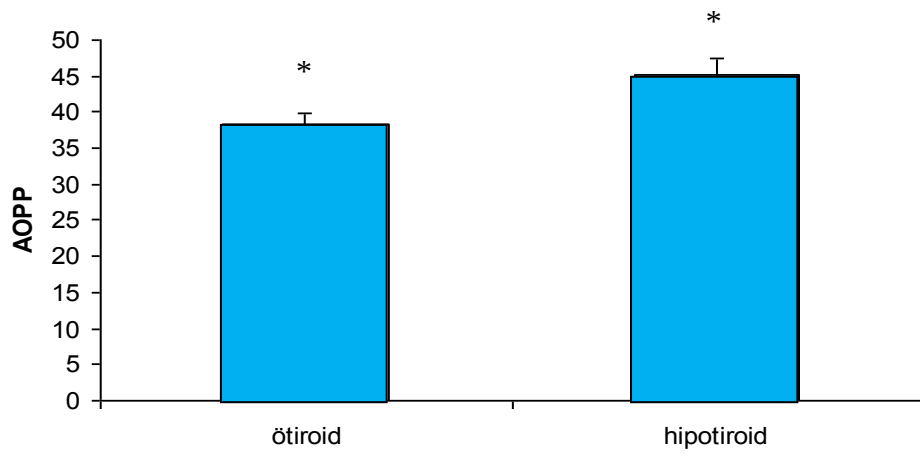
(a)

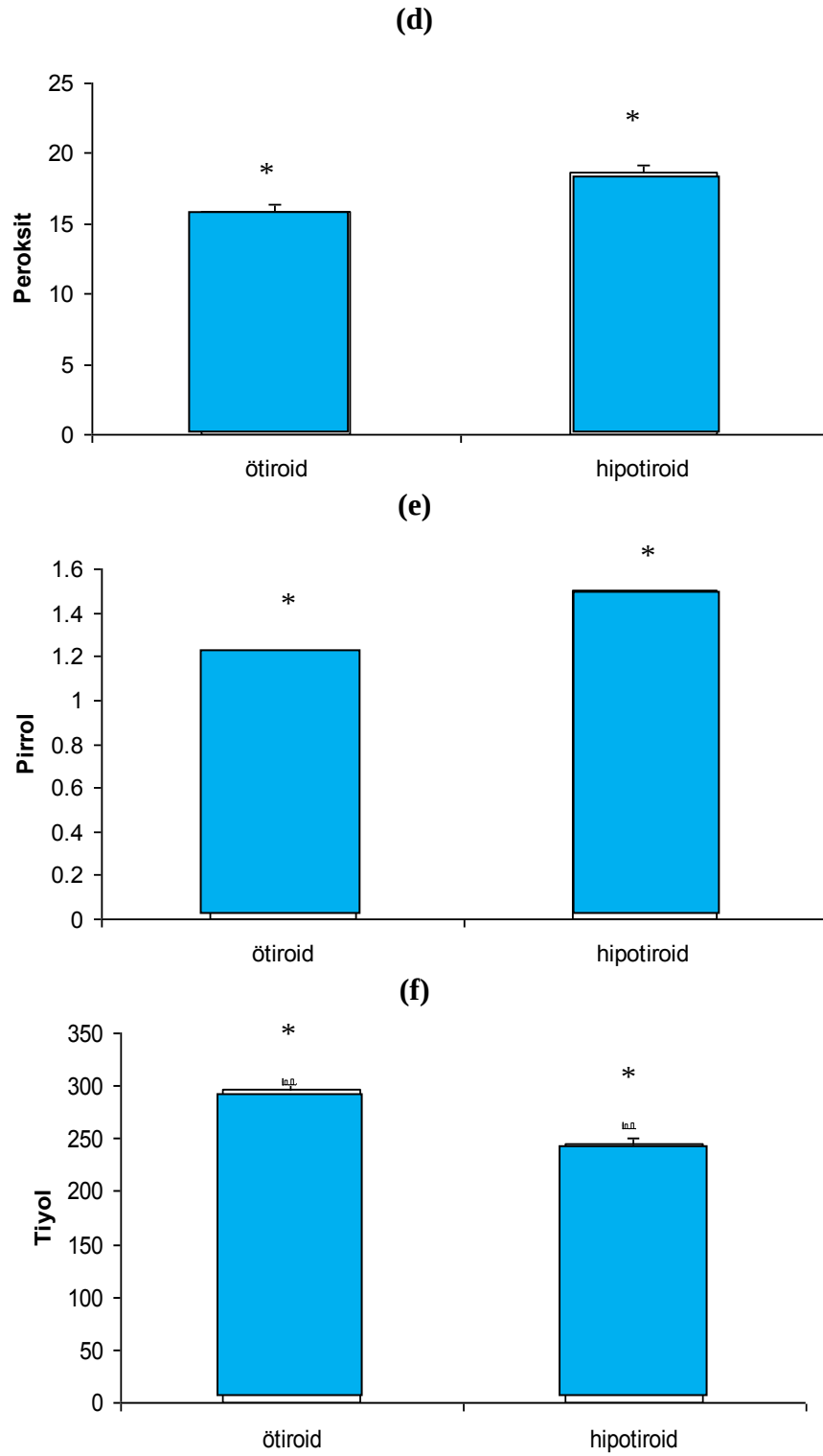


(b)



(c)





Şekil 5. Ötiroid ve hipotiroid hastalarda a) MPO (U/L), b)AOPP (μmol/L), c)PCC (nmol/mg protein), d)Peroksit (μmol/L), e)Pirrol (nmol/mg protein) ve f)Tiyol (μmol/L) değerleri. MPO:Miyeloperoksidaz; AOPP: Proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri; PCC: Protein karbonil bileşikler; Peroksit: Total lipid hidroperoksit; Pirrol: Pirrolize proteinler; Tiyol: Serbest tiyol grupları (*p<0.05)

Ötiroid hasta grubunda oksidatif stres parametreleri ile lipidler ve tiroid hormonları arasındaki korelasyona bakılmıştır. Buna göre; ötiroid dönemde MPO ile sT₄ arasında negatif yönde TSH ile pozitif yönde anlamlı bir korelasyon vardır. HDL ile tiyol arasında negatif yönde korelasyon vardır ve aralarındaki ilişki anlamlıdır (Tablo 14).

Tablo 14. Ötiroid hasta grubunda oksidatif stres parametreleri ile serum TSH, tiroid hormonları ve lipid paneli arasındaki korelasyon

Ötiroid Hasta (n=33)		MPO (U/L)	AOPP (μmol/L)	PCC (nmol/mg protein)	Peroksit (μmol/L)	Pirol (nmol/mg protein)	Tiyol (μmol/L)
sT3 (pg/mL)	r p	-0,21 0,2	-0,1 0,5	0,17 0,3	-0,1 0,5	-0,18 0,3	0,05 0,7
sT4 (ng/dL)	r p	-0,36 0,03	0,01 0,9	0,07 0,6	-0,01 0,9	-0,11 0,5	-0,21 0,2
TSH (μIU/mL)	r p	0,4 0,02	-0,02 0,8	0,12 0,4	-0,11 0,5	0,15 0,3	0,04 0,7
TG (mg/dL)	r p	-0,21 0,2	-0,19 0,2	0,05 0,7	0,2 0,2	0,19 0,2	0,14 0,4
LDL-K (mg/dL)	r p	0,16 0,3	0,05 0,7	-0,18 0,3	0,08 0,6	0,09 0,6	-0,18 0,3
HDL-K (mg/dL)	r p	0,23 0,1	0,12 0,4	-0,07 0,6	-0,3 0,08	-0,29 0,09	-0,35 0,04
T.Kolesterol (mg/dL)	r p	-0,04 0,8	-0,16 0,3	-0,21 0,2	0,18 0,3	0,008 0,9	-0,18 0,3

p<0.05 istatiksels olarak anlamlı. r: Korelasyon katsayısı.

İstatistiki değerlendirme:

Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

Miyeloperoksidaz (MPO), pirrolize proteinler (Pirrol), total lipit hidroperoksit (Peroksit), protein karbonil bileşikler (PCC), proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri (AOPP), serbest tiyol grupları (Tiyol), serbest T₃ (sT₃), serbest T₄ (sT₄), tiroid stimüle edici hormon (TSH), Düşük dansiteli

lipoprotein kolesterol (LDL-K), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG) ve total kolesterol (T.Kolesterol)

Hipotiroid hasta grubunda; sT₄ ile PCC arasında negatif yönde anlamlı korelasyon mevcut olup trigliserid ile MPO arasında da negatif yönde anlamlı korelasyon vardır. Ayrıca tiyol ile trigliserid arasında pozitif yönde bir korelasyon olup, HDL ile tiyol arasında negatif yönde korelasyon mevcuttur ve bu iki korelasyon da anlamlıdır (Tablo 15).

Tablo 15. Hipotiroid hasta grubunda oksidatif stres parametreleri ile serum TSH, tiroid hormonları, lipid paneli arasında korelasyon

Hipotiroid Hasta (n=33)		MPO (U/L)	AOPP (μmol/L)	PCC (nmol/mg protein)	Peroksit (μmol/L)	Pirol (nmol/mg protein)	Tiyol (μmol/L)
sT ₃ (pg/mL)	r	0.90	-0.04	-0.28	-0.20	-0.17	0.14
	p	0.6	0.7	0.1	0.2	0.3	0.4
sT ₄ (ng/dL)	r	0.17	0.03	-0.42	-0.13	0.76	0.05
	p	0.3	0.8	0.01	0.07	0.6	0.7
TSH (μIU/mL)	r	-0.01	0.10	0.22	0.23	0.15	-0.08
	p	0.9	0.5	0.2	0.1	0.3	0.6
TG (mg/dL)	r	-0.42	0.21	0.02	-0.14	0.32	0.34
	p	0.01	0.2	0.8	0.4	0.06	0.04
LDL-K (mg/dL)	r	-0.21	0.25	-0.14	-0.13	0.22	-0.06
	p	0.2	0.1	0.4	0.4	0.2	0.7
HDL-K (mg/dL)	r	0.15	0.02	-0.22	-0.009	-0.24	-0.58
	p	0.3	0.8	0.2	0.9	0.1	0.001
T.Kolesterol (mg/dL)	r	-0.26	0.33	-0.17	-0.16	0.25	-0.03
	p	0.1	0.05	0.3	0.3	0.1	0.8

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı. r: Korelasyon katsayısı.

İstatistiki değerlendirme:

Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

Miyeloperoksidaz (MPO), pirrolize proteinler (Pirrol), total lipid hidroperoksit (Peroksit), protein karbonil bileşikler (PCC), Proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri (AOPP), serbest tiyol grupları (Tiyol), Serbest T₃ (sT₃), Serbest T₄ (sT₄), tiroid stimüle edici hormon (TSH), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG) ve total kolesterol (T.Kolesterol)

5. TARTIŞMA

Tiroid papiller karsinomu en sık görülen endokrin kanserdir ve genellikle prognozu iyidir. PTK'da 10 yıllık sağ kalım %85-90'dır. Tiroksin ile supresyon tedavisi alan hastalarda 30 yıllık takipten sonra tümör rekürrens oranı %25 daha az tespit edilmiş ve kansere bağlı ölüm oranı daha düşük bulunmuştur (59). Tiroid papiller karsinomlu hastaların uzun süreli takibinde; serum tiroglobülin ölçümü, antitiroglobülin ölçümü, boyun ultrasonografisi ve tüm vücut tarama testi kullanılır. Bu incelemelerin bir kısmında TSH yüksekliği gerekmektedir. Bu amaçla rekombinant TSH enjeksiyonu veya tiroid hormonu kesilmesi yollarından birisi kullanılır. Tüm vücut tarama testi öncesi tiroksin tedavisi kesilen hastalarda gelişen hipotiroidi yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Tiroksin'in kesilmesinden 5 hafta sonra diferansiye tiroid karsinom hastalarında sol ventrikül hipertrofisi gelişebildiği gösterilmiştir (98); bu durum interstisyel miksödemın erken dönemine karşılık gelir. Akut hipotiroidizmin yaşam kalitesi üzerine bilinen önemli etkileri; kardiovasküler etkiler ve şiddetli nöropsikiyatrik hastalıklardır (98).

Serbest radikaller; insan vücudunda doğal yollardan çeşitli enzimatik ve nonenzimatik reaksiyonlarla üretilen reaktif bileşiklerdir. Vücutta pozitif (immün sistem gibi) veya negatif etkiler (lipid, protein ya da DNA oksidasyonu gibi) yapabilirler (72,95,96). Son yıllarda serbest radikallerin kanser, parkinson gibi hastalıklar için indükleyici rol oynadığı düşünülmektedir (98,99). Oksijen reaktif ürünleri (ROS) ve antioksidan güç arasındaki dengesizlik oksidatif stres olarak

tanımlanır (68,100). ROS aracılı oksidatif stres hipotiroidide önemli rol oynar. Hipotiroidide oksidatif stres ile ilgili mevcut bilgiler sınırlı ve tartışmalıdır.

Akıncı ve arkadaşları oksidan-antioksidan etkiyi, tiroid karsinomlu hastalarda tiroidektomi öncesi ve tiroidektomiden 20 gün sonraki dönemde araştırmışlar (101). Bu çalışmada hastalar sadece ötiroid durumda incelenmiş olup, hasta ve kontrol grubunda postmenopozal kadınlarda yer almıştır. Bizim çalışmamızda hastalar hem ötiroid hem de hipotiroid dönemde incelenmiş olup, hasta ve kontrol grubundaki kadın katılımcıların tümü premenopozaldı. Sonuçta yapılan bu çalışma göstermiştir ki; lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit (MDA) değeri bu iki dönemde de kontrol grubundan daha yüksektir. Tiroid bezinin rezeksiyonu sonrası serbest radikal düzeyleri normal düzeylere dönmemiştir. Tiroidektomi yapılan tiroid karsinomlu hastalarda; oksidan-antioksidan etki ile ilgili çalışmalar eksiktir ve oksidatif strese maruz kalınan zaman ile ilişkili bir açıklama yoktur. Biz hastalarımızı hastalıklarının ortalama 30.3 ± 5.1 ayında çalışmaya aldık. Sonuçlarımız gösteriyor ki tiroidektomi sonrası DTK hastalarında oksidatif stres hala sürmektedir. Bu durum DTK vakalarında tedaviye antioksidan tedavilerin eklenmesini gündeme getirebilir.

Tiroid hormonları; oksidatif metabolizmayı da içeren, bazal metabolik durumu düzenleyen önemli faktörlerdir. Tiroid hormonları enerji metabolizması üzerine etkisini, oksijen tüketiminde, mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda ve bazı mitokondriyal solunum zinciri komponentlerinin aktivite ve sayısında değişikliklere yol açarak mitokondriyal solunumu artırma şeklinde göstermektedir (102,103). Yapılan son çalışmalar gösteriyor ki hipotiroidi artmış oksidatif stresle ilişkilidir fakat tiroksin tedavisinin kesilmesi sonrası oluşan akut hipotiroidizmin, oksidatif stres üzerine etkisi hakkında yeterli bilgi yoktur. Biz bu çalışmada; akut hipotiroidizmin lipid ve protein peroksidasyonuna etkisini ve antioksidan sistemin göstergesi olan tiyol düzeyindeki değişikliği araştırdık. Hem lipid peroksidasyon hem de protein oksidasyon göstergelerini beraber çalıştığımız bu çalışmada hipotiroid hasta grubunda ötiroid hasta ve kontrol grubuna göre oksidatif stres parametrelerinin belirgin arttığını gösterdik. Ayrıca yine hipotiroid hasta grubunda ötiroid hasta ve kontrol grubuna göre antioksidan sistemin en önemli göstergelerinden olan tiyol düzeylerinin ise belirgin azaldığını tespit ettik. Bununla

birlikte ötiroid hasta grubunda da kontrole göre oksidatif stres parametrelerinin belirgin arttığını, tiyol düzeylerinin ise belirgin azaldığını tespit ettik. Bu da bize papiller karsinomlu hastalarda, oksidatif stresin tiroidektomi sonrası da hala devam ettiğini, tiroid hormonun kesilmesi ile de ağırlaştığını göstermiştir.

Solunum patlaması sırasında gerçekleşen degranülasyonla, aktif nötrofillerden O_2 ve H_2O_2 gibi SOR türevleri ile birlikte miyeloperoksidaz (MPO) da plazmaya salınmaktadır. Nötrofillere spesifik olan MPO'nun, plazmada yüksek düzeyde bulunması, nötrofil degranülasyonunu ve aktivasyonunu gösterir. Başlıca fonksiyonu, solunum patlaması sırasında, antimikrobiyal ajanları oluşturmak olan MPO; aktif nötrofillerin varlığını yansıtır. MPO'nun NO tüketimine yol açarak endotelial disfonksiyon ve aterosklerotik plak oluşumunda rol oynadığı ve KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilir. MPO, ekstraselüler ortamda H_2O_2 ve Cl^- ile HOCl oluşturabilen tek enzimdir. Kan plazmasında bulunan SOR türleri içerisinde, en reaktif ve en toksik ajan olan HOCl için, başlıca hedefin proteinler olduğu; lipid ya da DNA gibi biyomolekülleri çok az modifiye edebildiği bildirilmektedir (66,76,78). Bizim çalışmamızda da hastalarda ve kontrol grubunda MPO değerlendirildi. Sonuçlarımıza göre tiroksin tedavisi altında normal tiroid hormonlarına sahip olmalarına rağmen tiroid kanserli hastalarımızda sağlıklı gruba göre oksidatif stres artmış durumdadır. Tiroid hormonunun kesilmesi ile bu durum daha da belirginleşmiştir ve akut hipotiroidinin hücresel düzeydeki zararlı etkisini göstermesi bakımından önemlidir.

Öztürk ve arkadaşları 30 subklinik hipotiroidili ve 18 hipotiroidili haşimato hastasında oksidatif stres parametrelerini araştırmıştır. Lipit peroksidasyon göstergesi olan MDA ve dien konjugat seviyelerinin hipotiroidili hastalarda arttığını bulmuşlardır (104). Yarı ömrünün kısa olması, stabil olmaması, spesifite ve sensitivitesi düşük yöntemlerle ölçülmesi; MDA sonuçlarının güvenilirliğini etkilemektedir (79). Bizim araştırmamızda ise hastaların tiroid papiller karsinom dışında bilinen ek hastalıkları yoktu ve hipotiroidiye girme süreleri belli olup bu süre akut diyebileceğimiz kısa bir döneme karşılık gelmektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda protein oksidasyon göstergeleri ve bir antioksidan olan tiyol çalışılmıştır.

Genellikle klinik araştırmalarda SOR turevleri yerine, plazma ve dokularda protein, lipoprotein, DNA ve lipid gibi biyomolekullede SOR etkisiyle oluşan oksidatif hasar urunleri, oksidatif stres goştergesi olarak kullanılmaktadır; ancak bu urunlerin olcumu, henuz standardize edilmemiş yontemlerle yapılmaktadır. Bu nedenle, oksidatif stresin goşterilmesinde daha stabil ve uzun omurlu parametrelere olan gereksinim giderek artmaktadır. Oksidatif stresin, proteinleri genellikle irreversible ve nonenzimatik olarak modifiye ettiği bilinmektedir. Bu nedenle gunumuzde oksidatif stres goştergesi olarak, oksidanlarla induklenen protein hasarının kantitatif olcumune dayanan protein oksidasyon urunlerinin kullanımı giderek artmaktadır (79,105). Biz de calışmamızda bir protein oksidasyon urunu olan protein ileri oksidasyon urunleri (AOPP) duzeylerini calıştık. Sonuclariımız akut hipotiroidi ile daha da belirginleşen bir protein oksidasyon artışını goştermektedir ve bu durum tıpkı MPO'da olduğu gibi otiroid kanserli hastalarda da sağlıklılarından yuksektir.

Protein karbonilasyonu; irreversible bir oksidatif protein modifikasyonu olduğundan, onarılamayan karbonillenmiş proteinler; genellikle hasarlı modifiye protein yapıları şeklinde organizmada birikirler. Proteinlerdeki karbonil grubunun miktarı ile oksidatif stres kaynaklı protein hasarı arasında cok yuakse bir korelasyon bulunduğundan; biyolojik orneklerde protein karbonil bileşikleri (PCC) duzeylerinin tayini, oksidatif protein hasarının derecesini belirlemede iyi bir goşterge olarak kabul edilmektedir (79,80). Calışmamızda protein oksidasyonunun goştergesi olan PCC'nin hipotiroidili hastalarda daha yuakse duzeyde olduğunu goşterdik. Oksidatif stres ve ozellikle karbonil stres varlığında, organizmada in vivo protein oksidasyonunun bir diğer orneği de pirrolize proteinlerin oluşumudur (87,106). Bizim calışmamızda hipotiroid grupta, kontrol ve otiroid gruba gore pirrolize protein seviyeleri belirgin yuakse bulunmuştur.

T₃ ve T₄ duşukluğunde lipoprotein katabolizmasının azalması hiperkolesterolomiye yol aar. Hiperkolesterolomi hipotiroidide SOR oluşumuna neden olarak oksidatif stres hasarı yapar (107,108). Hipotiroidide oksidatif stresle total kolesterol arasında guclu ilişki olduğu bir calışmada goşterilmiştir (92). Yine başka bir calışmada hipotiroidili insan makrofajında tiroksin tedavisinden sonra, okside LDL'nin baskılandığı invitro goşterilmiştir (109). Yakın zamanlarda yapılan başka bir

çalışmada LDL oksidasyonun hipotiroidide arttığı gösterilmiştir (104). Tiroid hormonları kolesterol sentezinde anahtar enzim olan hidroksimetil gluteril koenzim A (HMG COA) 'yı stimüle eder ve kolesterol sentezi artar. Ayrıca LDL-K reseptör geni tiroid hormon responsive element (TRE)'yi içerir. T₃ LDL reseptör ekspresyonunu TRE ile düzenler, sonuçta LDL reseptör sentezi artar (110). Santi ve arkadaşları 20 hipotiroidili hastada yaptıkları çalışmada TK, TG, LDL ve HDL seviyelerini yüksek bulmuştur. Ayrıca TSH ve oksidatif parametreler arasında gördükleri pozitif korelasyonun; kolesterol düşürücü tedaviden sonra ortadan kalktığını göstermişlerdir. Bu da hiperkolesteroleminin hipotiroidili hastalarda oksidatif stres biyomarkırları üzerinde önemli etkiye sahip olduğunu göstermiştir (92). Bizim çalışmamızda da hipotiroid dönemde lipid değerlerinin anlamlı olarak ötiroid döneme göre yükseldiği gösterilmiştir. Tiroid hormonları/ TSH ile oksidatif stres parametreleri ve lipidler arasında korelasyon analizi yaptığımızda hipotiroid dönemde T₄ düzeyinin düşmesi ile PCC düzeyinin arttığını ama diğer oksidatif stres parametreleri ile istatistiksel anlamlılığa ulaşan korelasyon göstermediğini gördük. Ötiroid dönemde ise T₄ artarken MPO'nun anlamlı azaldığını gördük. Hipotiroidi ile tüm oksidatif stres parametrelerinin artması antioksidan sistemin göstergesi olan tiyolün azalması oldukça manidardır. Ancak parametreler arasında birebir korelasyon olmaması incelemenin akut hipotiroidide yani oldukça kısa bir zaman aralığında yapılmış olmasından kaynaklanabilir.

Lipit peroksidasyonu (LPO) serbest radikal zincir reaksiyonudur ve proteinin yapısı ve fonksiyonunda değişiklikler yapar ve serbest radikallerin oluşumunu tetikler (111). Son çalışmalarda tiroid disfonksiyonunda LPO'nun hücre membran destrüksiyonuna öncülük ettiği ve bu destrüksiyonun hücre ölümüne ve toksik ürün ile serbest radikallerin (en önemlilerinden biri MDA) oluşumuna yol açtığı belirtilmiştir. Nanda ve arkadaşları MDA ile TSH arasında korelasyon gözlerken koroner lipit risk faktörleri etkisiz bırakılınca korelasyonun kaybolduğunu tespit etmişler (112). Yine Duarte ve arkadaşları hiperkolesteroleminin, hipotiroidili hastalarda oksidatif stresin gelişmesinde güçlü etkisi olduğunu göstermiştir (113). Coria ve arkadaşları 20-41 yaş arası 20 hipotiroidi ve 33 subklinik hipotiroidili kadın hastada yaptıkları çalışmada tiobarbütirik asit reaktif substratın (TBARS) hipotiroidide belirgin arttığını görmüşler. TBARS lipit peroksittir ve ROS olarak

bilinir ve membran lipit destrüksiyonu ile ilişkilidir (100). Biz ise çalışmamızda hipotiroidili hastalarda lipid peroksidasyonu ürünleri içerisinde en stabil ilk ürün olan lipid hidroperoksit (Peroksit) düzeylerini araştırdık ve artışının oksidatif stresle ilişkili olduğunu tespit ettik. Peroksit yüksek düzeyleri, hem SOR aracılı lipid peroksidasyonunun varlığını göstermesi, hem doğrudan pirrolize protein oluşumuna katılması ve hem de bazı proteinlerin üzerindeki modifikasyonları oluşturacak karbonil bileşiklerinin öncülü olması nedeniyle; oksidatif stresin ortaya konulmasında önemli bir parametredir.

Santi ve arkadaşları 20 subklinik hipotiroidili hastada oksidasyon göstergeleri ile lipit değerleri arasındaki ilişkiyi incelemişler. TSH ile TBARS arasında pozitif korelasyon varken, kolesterol düşürücü tedavi sonrasında korelasyonun ortadan kalktığını göstermişler (91). Başka bir çalışmada ise subklinik hipotiroidili hastalarda, hipotiroidizmin tek başına oksidatif strese neden olmadığını ve oksidatif stres göstergelerinin hipotiroidizme sekonder hiperlipidemi ile ilişkili olduğunu düşünmüşler (109). Diğer bir yandan yüksek plazma lipitlerinin oksidatif stres sonrası oluşan oksidasyon ürünleri olarak kabul edilebileceğini öne sürmüşlerdir.

Organizmadaki savunma sistemlerinin görevi, hücre hasarı ile sonuçlanan peroksidasyon reaksiyonlarını önlemektir. Dokularda ve makromoleküllerde gelişen oksidatif hasarı önlemek amacıyla, bütün canlı organizmalarda kompleks özellikleri olan, enzimatik ve non enzimatik antioksidan sistemler geliştirilmiştir (59,114). Oksidatif stresin oluşumunda, artmış oksidatif mekanizmaların yanı sıra; azalmış antioksidan sistemin varlığı da önemlidir. İntraselüler antioksidanlardan farklı olarak, plazmada bulunan başlıca antioksidanlar, ürik asit, proteinler, tiyoller ve vitaminlerdir. Yapılan bir çalışmada antioksidan bir gösterge olan ferik reducing antioksidan power (FRAP) hipotiroidili hastalarda önemli oranda azalmıştır (104). SOR'a karşı enzimatik korumada süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) görev alır ve hipotiroidide yükseldiğine ait bilgiler mevcuttur. Antioksidan olan vit E'nin de hipotiroidide yükseldiği gösterilmiştir (92). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise subklinik hipotiroidide CAT'ın arttığına dair sonuçlar mevcuttur (115). Paraoksonaz-1 (PON₁) antiaterojenik ve antiinflamtuvar özellikte olup, lipid hidrolizi yapan üç aktivite (paraoksonaz, arilesteraz (ARE), dyazonoksidaz) ile ilişkili bir

enzimdir. Bu üç aktivite lipofilik antioksidan karakterdedir ve bunların artışı kardiovasküler hasarı azaltır. PON₁ lipid peroksidasyon tekrarından koruyarak ateroskleroza önleyici role sahiptir. Aterojenik değişikliğe yatkın LDL'yi kontrol eder ve hatta antiinflamasyonda rol oynar. Yapılan bir çalışmada PON₁ değerlendirilmiş, hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre belirgin fark saptanmamıştır (100). Bir diğer çalışmada ise hipotiroidide PON₁ azalmış olarak bulunmuştur (116).

Bizim çalışmamızda antioksidan olarak çalışılan tiyol hasta hipotiroid grubunda, kontrol ve hasta ötiroid gruba göre belirgin olarak düşük düzeyde tespit edildi. Bu da oksidatif stres şartlarında üretilen oksidanlara karşı, tiyolün tüketiliyor olmasına bağlanabilir. Plazmada albümin üzerinde bulunan tiyol gruplarının, plazmanın başlıca antioksidanları arasındadır (65). Bu nedenle hipotiroid hastalarında artan SOR üretiminin plazmada ana hedefinin tiyol grupları olacağı söylenebilir. Oksidatif stresin proteinler üzerindeki etkisi irreversibl ve uzun süreli olduğundan, düşük tiyol değerleri, hem protein oksidasyonunun varlığını hem de antioksidan kapasitenin zayıfladığını yansıtabilir.

Lassoued ve arkadaşları 7 papiller tiroid karsinomlu hastada oksidatif stresin arttığını göstermiştir. SOD, MDA ve CTA aktivitelerini artmış; glutatyon peroksidaz aktivitesini azalmış olarak bulmuşlar (93). Çalışmalarında hasta sayısı sınırlı olmakla birlikte hastaların sadece hipotiroid (TSH:72.6) dönemlerini araştırmışlardır. Buna karşılık biz çalışmamızda ötiroid ve hipotiroid dönemlerinin ikisini de araştırdık.

Çalışmamızda hastaların ikisi dışında ilaç aldıkları dönemde tiroid hormonları normal olmakla birlikte TSH düzeyleri normalin alt sınırından düşüktü (subklinik hipertiroidi). Subklinik hipertiroidi de metabolik olarak olumsuzluklar olan bir durumdur. Ancak tiroid kanseri vakalarında özellikle tiroid kanser evresi arttıkça TSH'nin baskılanması önerilen bir tedavi şeklidir. Her ne kadar hastalarımızın önemli bir kısmı yüksek riskli olmasa da TSH hafif baskılı düzeyde bulunmuştur. Çalışmamızda TSH normal olan ayrı bir grubun olmaması nedeniyle subklinik hipertiroidinin etkisini doğrudan/ayrıca değerlendirme imkanı olmamıştır. Bununla birlikte bu çalışmanın birincil amacı akut hipotiroidinin etkisini araştırmak olduğundan, hedef hasta kitlesine de ulaşılmış bulunmaktadır. Subklinik

hipertiroidinin oksidatif stres üzerine etkisini araştıran çok sınırlı sayıda yayın vardır ve onlarda bu grup hastalarda da oksidatif stresin arttığını göstermiştir (117,118).

Akut ve kronik hipotiroidide tedavi edilen ve edilmeyen tiroid disfonksiyonun glukoz metabolizması üzerine farklı etkileri vardır. Brenta ve arkadaşları DTK'li altı kadın hastada hipotiroid ve ötiroid durumda insülin tolerans testini kullanarak insülin duyarlılığını değerlendirmiş ve akut hipotiroidizmin insülin direncine neden olduğunu bulmuşlardır (119). Owecki ve arkadaşları hipotiroidili hastaları hipotiroidizm ve insülin duyarlılığını HOMA modeli ile değerlendirmiş, arasında ilişki bulamamışlardır (120). Çalışmalar arasındaki bu tutarsızlık kullanılan metodlara bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda glukoz toleransı hipotiroid ve ötiroid hastalarda glukoz yüklemesi ile değerlendirilmiş olup, glukoz toleransı ve insülin direnci açısından gruplar arasında önemli fark bulunamamıştır.

Bu çalışmanın bulguları ve literatür bilgisi birlikte değerlendirildiğinde; literatürde hipotiroidi hastalarında özellikle de akut hipotiroidide MPO, PCC, AOPP, pirol, total lipid hidroperoksit ve tiyol düzeylerinin birlikte değerlendirildiği başka bir çalışma yoktur.

Sonuçta tiroid hormon tedavisinin kesilmesi üzerine akut hipotiroidiye giren DTK'li hastalarda oksidatif stres artmıştır. Bu durum, bu hastalarda tiroid hormon tedavisinin kesilmesi yolu ile elde edilecek TSH yüksekliği yerine, rekombinant TSH enjeksiyonundan yararlanmanın daha uygun olabileceğine farklı bir açıdan kanıttır. Günümüzde tiroid hormon kesilmesi sonucu oluşan hipotiroidinin hayat kalitesini bozması ve iş kayıplarına yol açması gibi nedenlerle rekombinant TSH daha fazla önerilmektedir. Bizim sonuçlarımızda ilave olarak oksidatif stresin artarak devam ettiğini göstermekte ve akut hipotiroidinin zararlarını farklı bir açıdan ortaya koymaktadır.

6. SONUÇLAR

Akut hipotiroidide oksidatif stresi araştırdığımız bu çalışmada, elde edilen sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

- 1) Hipotiroid hasta grubunda kontrol ve ötiroid hasta grubuyla karşılaştırıldığında; MPO, PCC, AOPP, pirrol, total hidroperoksit belirgin olarak yüksek, buna karşılık tiyol düzeyleri ise belirgin olarak düşük bulunmuştur. Bu çalışma akut gelişen hipotiroidide oksidatif stresin belirgin olarak arttığını göstermiştir.
- 2) Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta ötiroid grupta da MPO, PCC, AOPP, pirrol, total hidroperoksit yüksek, buna karşılık tiyol düzeyleri belirgin şekilde düşük bulunmuş ve bu durum bize tiroidektomi sonrası ötiroid dönemde dahi oksidatif stresin sürdüğünü göstermiştir.
- 3) En sık görülen endokrin kanser olan PTK'nın takibinde TVT gerekli olup, öncesinde TSH'nın yükselmesi gerekmektedir. Hastaların yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilediği bilinen bu döneme artmış oksidatif stresin varlığı tiroid hormonu kesilmeden rekombinant TSH enjeksiyonun daha faydalı olacağını düşündürmektedir.
- 4) Oral glukoz tolerans testi sonrası ulaşılan sonuçlar değerlendirildiğinde ise gruplar arasında glukoz toleransı ve insülin direnci açısından önemli bir fark tespit edilmemiştir. Elde ettiğimiz bu sonucun, akut hipotiroidinin glukoz toleransı üzerine etkisi olmadığını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Özata M, Tiroid hastalıkları Tanı ve Tedavisi, tiroid hormonları ve tiroid hastalıklarının fizyopatolojisi 2003;1-15.
2. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, et al. Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:1853–1878.
3. Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V. Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. Horm Metab Res 1999; 31:620-624.
4. Constantini F, Pierdomenico S.D, Domenico D.S, et al. Effect of thyroid function on LDL oxidation. American Heart Association 1998; 18:732-737.
5. Scandalios JG. The rise of ROS. Trends in Biochemical Sciences 2002; 27: 483-486.
6. Stocker R, Yamamoto Y, Mc Donagh AF, et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. Science 1987; 235:1043-6.
7. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, et al. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. Clin Chim Acta 2003; 329: 23-38.
8. Davies MJ, Fu S, Wang H, et al. Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease. Free Radic Biol Med 1999; 27: 1151-1163.
9. Palmieri B, Sblendorio V. Oxidative stress tests: overview on reliability and use. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2007; 11: 309-342.
10. Dere F. Glandula thyroidea ve parathyroidea. Anatomi 1990; 497-502.
11. Guyton & Hall, Tiroidin Metabolik Hormonları. Tıbbi Fizyoloji 2001; 858-868.
12. Sencer E. Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevi 2001; 94-95.
13. Shean P, Murphy M.S. Thyroid tubercle of zuckerkanal: importance in thyroid surgery. The Laryngoscope 2011; 121:2335-2337.

14. Cotran R.S, Kumar V. Robbins Pathologic Basis of Disease (6nd ed). Philadelphia, Pennsylvania: USA Collins; WB Saunders Company 1999; 1130-131.
15. Netter FH, MD. İnsan Anatomisi Atlası, Netter (5nd ed). Nobel Tıp Kitapevi 2005.
16. Kologlu EG, Endokrinoloji Temel ve Klinik (2nd ed). Ankara: MN Medikal & Nobel 2005; 139-158,158-168,240.
17. Fawcett D, Jensch R.P. Bloom & Fawcett's Concise Histology. New York: Arnold Publishers 2002; 257-258.
18. Ridgway EC, Weintraub BD, Maloof F. Metabolic clearance and production rates of human thyrotropin. J Clin Invest 1974; 53:895-903.
19. Jameson JL WA, Tiroid bezi hastalıkları. Harrison Dc Hastalıkları Prensipleri (15nd ed). In: F.A. Braunwald E, Kasper DL (eds). Nobel Tıp Kitabevleri & McGraw-Hill Companies 2004; 2061-2069.
20. Alagol M, Tiroid hastalıkları. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları (2nd ed). İn: E. Sencer (eds). Nobel Tıp Kitabevleri 2001; 95-103, 121.
21. Adam B, Goker Z, Ardıçoglu Y. Hormonlar. Temel ve Klinik Biyokimya. Ankara: Atlas yayıncılık 2000; 150-171.
22. Okuyucu A, Alaçam H. Iodine metabolism. J. Exp. and Clin. Med. 2012; 29:277-279.
23. Özata M, Yonem A. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. İstanbul medikal yayıncılık 2006; 123-156.
24. İsgör A. Tiroid hastalıkları ve cerrahisi (1nd ed). Avrupa Tıp Kitapçılık 2000; 253- 281.
25. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489-499.

26. Dagre AG, Lekakis JP, Papaioannou TG, et al. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int J Cardiol* 2005; 103:1-6.
27. Streeten DH, Anderson GH, Howland T, et al. Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension. *J Am Heart Assoc.* 1988; 11:78-83.
28. Iwasaki Y, Oiso Y, Yamauchi K, et al. Osmoregulation of plasma vasopressin in myxedema. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 534-539.
29. Obuobie K, Smith J, Evans LM, et al. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4662-4666.
30. Abrams JJ, Grundy SM. Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. *J Lipid Res* 1981; 22: 323-338.
31. Noyan A. Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji (1nd ed). Meteksan Anonim Şirketi 1993; 1007-1033.
32. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995; 273:808-812.
33. Altınova EA, Toruner F, Karakoc A. Serum ghrelin levels in patients with hashimoto's thyroiditis 2006; 16:1259-1264.
34. Dillmann W, Tiroid. Cecil textbook of medicine (22nd ed). A. Goldman (eds). Gunes kitabevi 2006; 1391-1394,1402-1406.
35. İlçin G, Biberoglu K, Suleymanlar G. İç Hastalıkları (2nd ed). Ankara: Gunes Kitabevi 2003; 2183- 2192.
36. Parving HH, Helin G, Garbursch C. Acid glycosaminoglycans in myxedema. *Clin Endocrinol* 1982; 16: 207-210.
37. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect of thyrotropine, prolactin, and thyroid reverse, and metabolic impact on peripheral tissues. *Am J Med* 1992; 92:621-642.
38. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996; 42: 140-145.
39. Roberts CGP, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363:793-803

40. Dayan CM, M.D.,Ph.D.,et al. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996; 335:99-107.
41. Attia J, Margetts P, Guyatt G. Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: A Systematic Review. *Arch Intern Med* 1999; 159:658-665.
42. Schlumberger MJ, Filetti S., Hay ID. Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia. *Williams Textbook of Endocrinology* (12nd ed). In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). Saunders Elsevier Press. Philadelphia 2011; 450-470.
43. Zidan J, Karen D, Stein M, et al. Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features, prognostic factors, treatment and survival. *Cancer* 2003; 97:1181-1185
44. Muro-Cacho CA, Ku NN. Tumors of the thyroid gland: histologic and cytologic features part 1. *Cancer Control* 2000; 7:276-287.
45. Chem KT, Rosai J. Follicular variant of thyroid papillary carcinoma: a clinicopatologic study of six cases. *Am J Surg Pathol* 1977; 1: 123-130.
46. Carcangiu ML, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: Clinicopatologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 1041-1049.
47. Evans HL. Columnar cell carcinoma of the thyroid: a report of two cases of an aggressive variant of thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 77-80.
48. Johnson TL, Lloyd RV, Thompson NW, et al. Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 22-27.
49. Carling T, Udelsman R. Thyroid tumors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. (7nd ed). In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Philadelphia 2005; 1502-19.
50. Reiners C. Radioiodine therapy of the thyroid: treatment of thyroid malignancies. In: Ell PJ, Gambhir SS (eds). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Churchill Livingstone 2004;393-401.

51. Samuel AM, Rajashekharrao B. Radioiodine therapy of well- differentiated thyroid cancer: A quantitative dosimetric evaluation for remnant thyroid ablation after surgery. J Nucl Med. 1994; 35:1944-1950.
52. Moo TA, Umunna BS, Kato M, et al. Ipsilateral versus bilateral central neck lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. Ann Surg 2009; 250:403-408.
53. Bükey Y. Lateral boyun diseksiyonu. Antalya kongresi. Endokrin cerrahi.org, 2011
54. AJCC Cancer Staging Manual (6nd ed). Greene FL, Page DL, Fleming ID (eds). New York: Springer-Verlag 2002.
55. Meier DA, Brill DR, Becker DV, et al. Prosedur guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹iodine. J Nucl Med 2002; 43: 856-861.
56. Caillou B, Troalen F, Baudin E, et al. Na⁺/I symporter distrubition in human thyroid tissues: An immunohistochemical study. J Clin Endocrinol Metab 1988; 83: 4102-4106.
57. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, et al. Fluorine-18-FDG and Iodine¹³¹ iodide uptake in thyroid cancer. J Nucl Med 1996; 37: 1468-1472.
58. Cooper DS, Doherty G, Haugen BR, et al. ATA guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009; 19:1167-1214.
59. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Am J Med 1995; 97:418-428.
60. Dulgeroff AJ, Hershman JM. Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma. Endocr Rev 1994; 15:500-515.
61. Schluter B, Karl H, Beyer W,et al. Impact of FDG PET on patient with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative ¹³¹I scan. J Nucl Med 2001; 42: 71-76.
62. Dillmann WH. Cardiac function in thyroid disease: clinical features and management considerations. Ann Thorac Surg 1993; 56:9-14.
63. Tiroid hastalıkları kılavuzu. TEMD 2013; 73.

64. Valko M, Leibfritz D, Moncola J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84.
65. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine* (4nd ed). Oxford University Press 2007;35-79,105-128,268-277.
66. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol* 2005; 77: 598-625.
67. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82: 291-295.
68. Amira AM. Oxidative stress and disease: An updated review. *Res J Immunol* 2010; 3: 129-145.
69. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res* 1998; 39: 1529-1542.
70. Bandeira S.M, Fonseca LJ, Guedes SG, et al. Oxidative stress as an underlying contributor in the development of chronic complications in diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 3265-3284.
71. Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chem Rev* 2011; 111: 5944-5972.
72. Avery SV. Molecular targets of oxidative stress. *Biochem J* 2011; 434: 201-210.
73. Hawkins CL, Morgan PE, Davies MJ. Quantification of protein modification by oxidants. *Free Radic Biol Med* 2009; 46: 965-988.
74. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem* 1997; 272: 20313-20316.
75. Breusing N, Grune T. Biomarkers of protein oxidation from a chemical, biological and medical point of view. *Exp Gerontol* 2010; 45: 733-737.
76. Van der Veen BS, de Winther MP, Heeringa P. Myeloperoxidase: molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11: 2899-2937

77. Antwerpen PV, Slomianny MC, Boudjeltia KZ, et al. Glycosylation pattern of mature dimeric leukocyte and recombinant monomeric myeloperoxidase. *J Biol Chem* 2010; 285:16351-16359.
78. Davies MJ, Hawkins CL, Pattison DI, et al. Mammalian heme peroxidases: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10:1199–1234.
79. Dalle-Donne I, Aldini G, Carini M, et al. Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression. *J Cell Mol Med* 2006; 10:389-406.
80. Reznick AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: Spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol* 1994; 233: 357-363.
81. Selmeçı L. Advanced oxidation protein products (AOPP): novel uremic toxins, or components of the non-enzymatic antioxidant system of the plasma proteome? *Free Radic Res* 2011;45:1115-1123.
82. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1304-1313.
83. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Kidney Int Suppl* 2001; 78:108-113.
84. Kalousová M, Zima T, Tesar V, et al. Advanced glycoxidation end products in chronic diseases-clinical chemistry and genetic background. *Mutat Res* 2005; 579: 37-46.
85. Hidalgo FJ, Alaiz M, Zamora R. A spectrophotometric method for the determination of proteins damaged by oxidized lipids. *Anal Biochem* 1998; 262: 129-36.
86. Martínez-Cruz F, Guerrero JM, Osuna C. Melatonin prevents the formation of pyrrolized proteins in human plasma induced by hydrogen peroxide. *Neurosci Lett* 2002; 326:147-150.
87. Stefek M, Gajdosik A, Gajdosikova A, et al. p-Dimethylamino benzaldehyde-reactive substances in tail tendon collagen of streptozotocin-diabetic rats: temporal relation to biomechanical properties and advanced glycation

- endproduct (AGE)-related fluorescence. *Biochim Biophys Acta* 2000;1502: 398-404.
88. Lee R, Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. *Curr Med Chem* 2012; 19:2504-2520.
 89. Prakash M, Shetty MS, Tilak P, et al. Total thiols: biomedical importance and their alteration in various disorders. *Online J Health Allied Scs* 2009; 8: 1-9.
 90. Dean RT, Fu S, Stocker R, et al. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J* 1997; 324: 1-18.
 91. Santi A, Duarte MMM, Menezes CC, et al. Association of lipids with oxidative stress biomarkers in subclinical hypothyroidism. *Int J Endocrinol* 2012; 856359.
 92. Santi A, Duarte MMM, Muresco RN, et al. Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress biomarkers in overt hypothyroidism. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48:1635-1639.
 93. Lassoued S, Mseddi M, Mnif F, et al. A Comparative study of the oxidative profile in graves' disease, hashimoto's thyroiditis, and Papillary thyroid cancer. *Biol Trace Elem Res* 2010; 138:107-115.
 94. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009; 32: 62-67.
 95. Bradley PP, Priebat DA, Christensen RD, et al. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol* 1982; 78: 206-269.
 96. Nourrooz-Zadeh J. Ferrous ion oxidation in presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxides in plasma. *Methods Enzymol* 1999; 300: 58-62.
 97. Hu ML, Louie S, Cross CE, et al. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. *J Lab Clin Med* 1993; 121: 257-262.

98. Duntas LH, Biondi B. Short-term hypothyroidism after Levothyroxine-withdrawal in patients with differentiated thyroid cancer: clinical and quality of life consequences. *Eur J Endocrinol* 2007; 156:13-19.
99. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19: 311-315.
100. Coria MJ, Pastran AI, Gimenez MS. Serum oxidative stress parameters of women with hypothyroidism. *Acta Biomed* 2009; 80:135-139.
101. Akinci M, Kosova F, Çetin B, et al. Oxidant/antioxidant balance in patients with thyroid cancer. *Acta Cir Bras* 2008; 23:551-554.
102. Constantini F, Pierdomenico SD, Domenico DS, et al. Effect of thyroid function on LDL oxidation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:732-737.
103. Goswami K, Nandakumar DN, Koner BC, et al. Oxidative changes and desialylation of serum proteins in hyperthyroidism. *Clin Chim Acta* 2003; 337:163-168.
104. Öztürk Ü, Vural P, Özderya A, et al. Oxidative stress parameters in serum and low density lipoproteins of Hashimoto's thyroiditis patients with subclinical and overt hypothyroidism. *Int Immunopharmacol* 2012; 14:349-352
105. Hopps E, Noto D, Caimi G, et al. A novel component of the metabolic syndrome: The oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 72-77.
106. Martínez-Cruz F, Guerrero JM, Osuna C. Melatonin prevents the formation of pyrrolized proteins in human plasma induced by hydrogen peroxide. *Neurosci Lett* 2002; 326: 147-150.
107. Mayer O Jr, Simon J, Filipovsky J, et al. Hypothyroidism in coronary heart disease and its relation to selected risk factors. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2:499–506.
108. Huesca-Go´mez C, Franco M, Luc G, et al. Chronic hypothyroidism induces abnormal structure of high-density lipoproteins and impaired kinetics of apolipoprotein A-I in the rat. *Metabolism* 2002; 51:443–450.

109. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12:1003-1007.
110. Vitic J, Stevanovic J. Comparative studies of the serum lipoproteins and lipids in some domestic, laboratory and wild animals. *Comp Biochem Physiol B* 1993; 106:223-229.
111. S. Bouderbala, M. Lamri-Senhadj, J. Prost, et al. Changes in antioxidant defense status in hypercholesterolemic rats treated with *Ajuga iva*. *Phytomedicine* 2008; 15: 453–461.
112. N. Nanda, Z. Bobby, A. Hamide. Oxidative stress and protein glycation in primary hypothyroidism. Male/female difference. *Clin and Exp Med* 2008; 8:101–108.
113. M.M.F.Duarte, R.N.Moresco, T.Duarte, et al. Oxidative stress in hypercholesterolemia and its association with Ala16Val superoxide dismutase gene polymorphism. *Clin Biochem* 2010; 43:1118–1123.
114. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37: 112– 119.
115. D. M. Shih, A. J. Lusis. The roles of PON1 and PON2 in cardiovascular disease and innate immunity. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20:288–292.
116. Azizi F, Raiszadeh F, Solati M, et al. Serum paraoxonase 1 activity is decreased in thyroid dysfunction. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 703-709.
117. Yavuz DG, Yazıcı D, Toprak A et al. Exogenous subclinical hyperthyroidism impairs endothelial function in nodular goiter patients. *Thyroid* 2008 ;18:395-400.
118. Cetinkaya A, Kurutas EB, Buyukmese MA, et al. Levels of malondialdehyde and superoxide dismutase in subclinical hyperthyroidism. *Mediators Inflamm* 2005; 57:59.
119. Brenta G, Celi FS, Pisarev M, et al. Acute thyroid hormone withdrawal in athyreotic patients results in a state of insulin resistance. *Thyroid* 2009; 19:665-669.

120. Owecki M, Nikisch E, Sowiński J. Hypothyroidism has no impact on insulin sensitivity assessed with HOMA-IR in totally thyroidectomized patients. *Acta Clin Belg* 2006; 61:69-73.

EKLER

Ek Tablo 1. Hasta grubunun hastalık süresi ve tarama sonuçları.

Hasta (n=33)	Tiroid kanser süresi (ay)	Tiroglobülin (ng/mL)	Antitiroglobülin (ng/mL)	I ¹³¹ tüm vücut tarama çalışması (Çalışmaya alındığı zaman)	Hastaların çalışmaya alındığı zamandaki durumu
1	66 ay	.20	36.30	Taramada metastaz negatif	Remisyon
2	10 ay	9.38	177.40	Taramada metastaz negatif	Metastatik
3	30 ay	9.72	27.40	Taramada metastaz negatif	Remisyon
4	36 ay	2.01	25.30	Taramada metastaz negatif	Remisyon
5	22 ay	.01	20.00	Taramada metastaz negatif	Remisyon
6	26 ay	.35	22.60	Taramada metastaz negatif	Remisyon
7	122 ay	.20	14.30	Taramada metastaz negatif	Remisyon
8	67 ay	.01	27.50	Taramada metastaz negatif	Remisyon
9	Yeni tanı	.24	48.20	Taramada metastaz negatif	Remisyon
10	123 ay	1.47	25.40	Taramada metastaz negatif	Remisyon
11	Yeni tanı	.37	27.30	Taramada metastaz negatif	Remisyon
12	22 ay	.01	65.20	Taramada metastaz negatif	Remisyon
13	23 ay	.76	41.50	Taramada metastaz negatif	Remisyon
14	14 ay	19.40	52.80	Taramada metastaz negatif	Metastatik
15	9 ay	.01	47.70	Taramada metastaz negatif	Remisyon
16	21 ay	.01	40.50	Taramada metastaz negatif	Remisyon
17	51 ay	.01	38.50	Taramada metastaz negatif	Remisyon
18	Yeni tanı	.29	15.00	Taramada metastaz negatif	Remisyon
19	21 ay	1.26	20.00	Taramada metastaz negatif	Remisyon
20	22 ay	.30	20.00	Taramada metastaz negatif	Remisyon
21	43 ay	2.23	20.00	Taramada metastaz negatif	Remisyon
22	61 ay	.43	40.10	Taramada metastaz negatif	Remisyon
23	22 ay	.01	20.00	Taramada metastaz negatif	Remisyon

24	18 ay	.20	20.00	Taramada metastaz negatif	Metastatik
25	25 ay	1.08	20.00	Taramada metastaz negatif	Remisyon
26	10 ay	1.08	20.00	Taramada metastaz negatif	Remisyon
27	22 ay	.01	20.00	Taramada metastaz negatif	Remisyon
28	20 ay	.20	20.00	Taramada metastaz negatif	Remisyon
29	37 ay	.20	20.00	Taramada metastaz negatif	Remisyon
30	24 ay	.20	20.00	Taramada metastaz negatif	Remisyon
31	8 ay	.33	20.00	Taramada metastaz negatif	Remisyon
32	25 ay	.42	20.00	Taramada metastaz negatif	Remisyon
33	Yeni tanı	.61	20.00	Taramada metastaz negatif	Metastatik

Ek Tablo 2. Tiroid papiller karsinomlu hastaların yaş, TNM sınıflandırması ve evresi.

HASTA (n=33)	YAŞ (yıl)	TNM	EVRE
1	28	T1N0M0	Evre 1
2	37	T2N1bM1	Evre 2
3	45	T1N0M0	Evre 1
4	44	T2N1bM0	Evre 4*
5	43	T1N0M0	Evre 1
6	38	T1N0M0	Evre 1
7	34	T1N0M0	Evre 1
8	33	T1N0M0	Evre 1
9	51	T1N0M0	Evre 1
10	32	T1N0M0	Evre 1
11	61	T1N1bM1	Evre 4
12	46	T1N0M0	Evre 1
13	33	T1N0M0	Evre 1
14	46	T1N1bM1	Evre 4
15	45	T1N0M0	Evre 1
16	47	T1N0M0	Evre 1
17	44	T1N0M0	Evre 1
18	38	T1N0M0	Evre 1
19	39	T1N0M0	Evre 1
20	36	T1N0M0	Evre 1
21	43	T1N0M0	Evre 1
22	47	T1N0M0	Evre 1
23	31	T1N0M0	Evre 1
24	36	T1N1bM1	Evre 2
25	42	T3N0M0	Evre 1
26	49	T1N0M0	Evre 1
27	41	T1N0M0	Evre 1
28	27	T1N0M0	Evre 1
29	36	T1N0M0	Evre 1
30	47	T1N0M0	Evre 1
31	45	T2N0M0	Evre 2
32	36	T1N0M0	Evre 1
33	29	T1N1bM1	Evre 2

T:tümör boyutu, N:lenf nodu, M:metastaz.

* Hasta yaşının, sınıra yakın olması nedeniyle Evre 4 kabul edildi.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr.Ayşe Kesdoğan KIRIŞ'a ait “Akut Hipotroidide Gelişen Oksidatif Stres” adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:02./05/2014

Başkan : Prof Dr. Kürşad Ünlühıncı..... İmza

Üye : Prof Dr. Bülent Uğur..... İmza

Üye : Doç Dr. Fethi Tamer..... İmza