

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HASHİMOTO TİROİDİTİNDE SELENYUM VE SELENOPROTEİN
DÜZEYLERİ İLE OKSİDATİF STRES BİYOGÖSTERGELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Ünzile YAMAN

**Farmasötik Toksikoloji Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA
2015**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HASHİMOTO TİROİDİTİNDE SELENYUM VE SELENOPROTEİN
DÜZEYLERİ İLE OKSİDATİF STRES BİYOGÖSTERGELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Ünzile YAMAN

**Farmasötik Toksikoloji Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Belma GÜMÜŞEL**

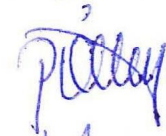
**ANKARA
2015**

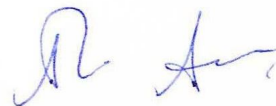
Anabilim Dalı : Farmasötik Toksikoloji
Program : Farmasötik Toksikoloji Yüksek Lisans Programı
Tez Başlığı : Hashimoto Tiroiditinde Selenyum Ve Selenoprotein Düzeyleri İle Oksidatif Stres Biyogöstergelerinin Değerlendirilmesi
Öğrenci Adı Soyadı : Ünzile Yaman
Savunma Sınav Tarihi : 31.08.2015

Bu çalışma jürimiz tarafından Farmasötik Toksikoloji Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı Prof. Dr. Belma GÜMÜŞEL
Tez *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık*
Danışmanı *Fakültesi*
Üye: Prof. Dr. Aylin GÜRBAY
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi
Üye: Doç. Dr. Ü. Pınar ERKEKOĞLU
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi
Üye: Doç. Dr. Suna SABUNCUOĞLU
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi
Üye: Yrd. Doç. Dr. Ali AŞCI
Atatürk Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi







Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarında yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Ersin FADILLIOĞLU
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca gerek bilgi, beceri ve tecrübeleriyle gerek manevi olarak bu çalışmanın ortaya çıkmasında her türlü desteği esirgemeyen kıymetli hocam ve tez danışmanım Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Başkanı **Prof. Dr. Belma GÜMÜŞEL'e**,

Deneylerimin yapılması ve tezimin hazırlanması sırasında sabırla bana destek olan, güler yüzünü bir an olsun esirgemeyen kıymetli hocam **Doç. Dr. Ü. Pınar ERKEKOĞLU'na**,

Akademik eğitimime başladığım ilk günden bu yana bıkmadan usanmadan bana yardımcı olan kıymetli hocam ve ağabeyim **Yrd. Doç. Dr. Ali AŞCI'ya**,

Tüm bu yorucu süreçte, bana her daim destek olan sevgili çalışma arkadaşlarım **Ecz. Aylin BALCI, Ecz. Kübra Gizem YILDIZTEKİN ve Ecz. Tuğbagül ÇAL'a**,

Örnek toplama aşamasındaki yardımlarından dolayı, "S.B. Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü" Başkanı sayın **Prof. Dr. Nesibe ANDIRAN ve Uzm. Dr. Ayşe Derya BULUŞ'a**,

Eğitimime katkıda bulunan **Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'ndaki bütün Öğretim Üyelerine**,

Sağladıkları imkan ve olanaklardan ötürü **H.Ü. ÖYP Koordinatörlüğü'ne**,

Duaları ve güzel temennileri ile bana güç veren ve her zaman yanımda olan **Canım Ailem'e**,

Tüm saygı ve sevgimle teşekkürü bir borç bilirim...

ÖZET

Ünzile Y. Hashimoto Tiroiditinde Selenyum, Selenoprotein ve Oksidatif Stres Biyogöstergelerinin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2015. Hashimoto tiroiditi (HT) otoimmün bir tiroid hastalığıdır. Hastalık sırasında tiroid bezi hücrel ve antikor aracılıklı immün etkilere maruz kalır. Yüksek iyot alımı, selenyum (Se) eksikliği, sigara, enfeksiyon hastalıkları, çevresel faktörler ve bazı ilaçların otoimmün tiroidit gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir. HT gibi otoimmün hastalıklarda oksidatif olayların artabileceği ve tiroid bezinin antioksidan savunma sistemindeki değişikliklere bağlı olarak oksidatif strese yeterli yanıt veremeyeceği öngörülmektedir. Se, antioksidan savunma sisteminde, tiroid hormon metabolizması ve regülasyonunda ve immün proseslerde kritik bir role sahiptir. Se eksikliği, oksidatif stres oluşumu ve enfeksiyon hastalıklarının görülmesinde rol oynar. HT gibi otoimmün hastalıklarda Se eksikliğinin de katkısıyla var olan oksidatif stresin daha da artabileceği düşünülmektedir. Sunulan tez çalışmasında, HT tanısı yeni konan çocuklarda tiroid hormon parametreleri ile selenyum ve selenoproteinler dahil oksidan/antioksidan statü parametrelerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma grubu, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Bölümüne başvuran, 29 HT hastasından oluşmuştur (yaş aralığı=8-16). Tiroid hormon ve antikor konsantrasyonları (tiroid stimule edici hormon, TSH; serbest tiroksin, sT4; serbest triiyodotironin, sT3 ve tiroperoksidaz antikorları, anti-TPO), idrar iyot düzeyleri, eritrosit antioksidan enzim aktiviteleri (glutasyon peroksidaz 1, GPx1; katalaz, CAT, süperoksit dismutaz, SOD); plazma GPx3 aktivitesi ve selenoprotein P (SePP) düzeyleri, eritrosit total glutasyon (GSH), plazma malondialdehit (MDA) ve serum çinko (Zn) konsantrasyonları tayin edilmiştir. Sonuçlar, yaş ve cinsiyet yönünden HT grubu ile eşleştirilen sağlıklı bir kontrol (n=29) grubuna ait veriler ile karşılaştırılmıştır. Çalışma gruplarında yer alan çocukların herhangi bir kronik, endokrin veya genetik hastalığı bulunmamaktadır ve düzenli ilaç veya takviye kullanımları söz konusu değildir. HT tanısı konan çocukların % 62'inde iyot eksikliği (hafif veya orta) gözlenmiştir. TSH ve anti-TPO konsantrasyonlarında kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde artışlar ve sT3 düzeylerinde anlamlı azalmalar tayin edilmiştir. İyot ve anti-TPO düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. SOD (% 24) ve GPx1 (% 45,5) aktivitelerinin hasta grubunda önemli ölçüde azaldığı; GPx3 aktivitelerinin ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek (% 15,6) olduğu belirlenmiştir. Total GSH konsantrasyonlarının istatistiksel açıdan önemli olmamakla birlikte kontrol grubuna göre azaldığı (% 23,6) saptanmış; GSH ile GPx3, sT3 ve TSH arasında önemli korelasyonlar gözlenmiştir. Bununla birlikte, MDA düzeyleri ve CAT aktivitesi yönünden gruplar arasında bir fark saptanamamıştır (p>0,05). Çalışmanın sonuçları, oksidan/antioksidan dengede bir bozulma olduğunu ve oksidatif stres varlığını düşündürmekte; HT oluşumunda selenoenzimler dahil antioksidan savunma sisteminin önemine işaret etmektedir. Ancak, oksidatif stresteki artışın HT'de gözlenen kronik enflamasyon ve otoimmünitenin nedeni mi sonucu mu olduğu konusunun anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hashimoto tiroiditi, oksidatif stres, antioksidan enzimler, selenyum, selenoproteinler, iyot, çinko

ABSTRACT

Unzile Y. Evaluation of Selenium, Selenoproteins and Biomarkers of Oxidative Stress in Hashimoto's Thyroiditis. Hacettepe University Institute of Health Sciences, M.Sc. Thesis in Pharmaceutical Toxicology, Ankara, 2015. Hashimoto's thyroiditis (HT) is an autoimmune disease of thyroid gland. In the course of the disease, thyroid gland is attacked by a variety of cell- and antibody-mediated immune processes. It is reported that high iodine intake, selenium (Se) deficiency, smoking, infectious diseases, environmental triggers and some drugs may contribute the development of autoimmune thyroiditis. It is considered that oxidative events may increase in immune diseases like HT, and thyroid gland could not give an adequate response against oxidative stress depending on alterations in the antioxidant defense system. Se has a critical role in antioxidant defense system, thyroid hormone metabolism and regulation, and immune processes. Se deficiency may contribute oxidative stress and infectious diseases. It is considered that oxidative stress may increase with the contribution of Se deficiency in autoimmune diseases like HT. The objective of this study was to evaluate the parameters of thyroid hormones and oxidant/antioxidant status including selenium and selenoproteins in the children newly diagnosed by HT. The study group was composed of 29 patients with HT admitted to Keçiören Training and Research Hospital Pediatric Endocrinology Department (age=8-16 years). Concentrations of thyroid hormones and antibodies (serum thyroid stimulating hormone, TSH; free thyroxine, sT4; free triiodothyronine, sT3 and thyroperoxidase antibodies, anti-TPO), urinary iodine levels, erythrocyte antioxidant enzyme activities (glutathione peroxidase 1, GPx1; catalase, CAT, superoxide dismutase, SOD); plasma GPx3 activities and selenoprotein P (SePP) levels, erythrocyte total glutathione (GSH), plasma malondialdehyde (MDA) and serum zinc (Zn) concentrations were determined. The results were compared with those of a healthy control group (n=29) who were matched for age and gender with HT group. The children in the study groups had no chronic, endocrine or genetic disease and were not taking any regular medication or supplementation. Iodine deficiency (mild or moderate) was observed in 62 % of HT children. Significant elevations in TSH and anti-TPO concentrations and significant decreases in sT3 levels were determined in HT group compared to control and a significant correlation was found between urinary iodine and anti-TPO levels. The activities of SOD (24 %) and GPx1 (45,5 %) were decreased significantly in patient group. GPx3 activities of HT patients were found to be higher significantly (15,6 %). Total GSH concentrations decreased in HT group compared to control (23,6 %), but the differences were not significant. Significant correlations between GSH and GPx3, sT3 and TSH were also observed. However, we did not observe any significant differences in MDA levels and CAT activities between HT and control groups ($p>0.05$). Our results suggest an imbalance between oxidant and antioxidant status and the presence of oxidative stress and overall findings indicate the importance of antioxidant defense system including selenoenzymes in HT. However, future studies are needed to determine whether elevated oxidative stress is the result or the cause of chronic inflammation and autoimmunity observed in HT.

Key words: Hashimoto's thyroiditis, oxidative stress, antioxidant enzymes, selenium, selenoproteins, iodine, zinc

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xv
TABLolar	xvii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tiroid Bezi ve Hormon Fizyolojisi	3
2.2. Tiroid Hastalıkları	5
2.2.1. Guatr	5
2.2.2. Hipotiroidizm	7
2.2.3. Hipertiroidizm	8
2.2.4. Tiroid Kanseri	9
2.2.5. Otoimmün Tiroid Hastalıkları	10
2.3. Oksidatif Stres	15
2.3.1. Reaktif Oksijen ve Reaktif Azot Türleri	15
2.3.2. Oksidatif Stres	16
2.3.3. Reaktif Oksijen ve Azot Türleri: Oluşumları, Karakterizasyonları, Aktiviteleri	16
2.3.4. Süperoksit Radikali	18
2.3.5. Hidroksil Radikali	19
2.3.6. Moleküler Oksijen ve Ozon	19
2.3.7. Nitrik Oksit ve Azot Dioksit	20
2.3.8. Reaktif Oksijen Türleri ile Makromoleküller Arasındaki Etkileşmeler	20
2.3.9. Oksidatif Stres ve Enflamatuvar Hastalıklar	22
2.3.10. Oksidatif Stres ve Otoimmünite	22

2.4. Antioksidan Savunma Sistemi	23
2.4.1. Tanımlar ve Sınıflandırma	23
2.4.2. Antioksidan Enzimler	25
2.4.3. Glutasyon	27
2.5. İyot	28
2.5.1. Yüksek İyot Alımı ve Tiroid Otoimmünitesi	30
2.6. Selenyum ve Selenoproteinler	32
2.6.1. Selenyum: Tarihçesi, Doğal Formları, Toksisitesi ve Fonksiyonları	32
2.6.2. Selenyum Eksikliğinin İnsanlardaki Etkileri	34
2.6.3. Selenoproteinlerin Rolü ve Metabolizması	36
2.7. Çinko	41
2.7.1. Çinko ve Antioksidan Aktivite	43
2.7.2. Çinko ve Tiroid Arasındaki İlişki	45
2.8. Hashimoto Tiroiditi ile Oksidatif Stres ve Selenyum/Selenoenzimler Arasındaki İlişkiyi Değerlendiren Çalışmalar	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	50
3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	51
3.3. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanışı	53
3.3.1. Eritrosit Total Glutasyon Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	53
3.3.2. Eritrosit ve Plazma Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	54
3.3.3. Eritrosit Süper Oksit Dismutaz Aktivitesi Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	55
3.3.4. Eritrosit Katalaz Aktivitesinin Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	56
3.3.5. Plazma Malondialdehit Düzeylerinin Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	57
3.3.6. Plazma Selenyum Tayininde Kullanılan Çözeltiler	58

3.3.7. Eritrosit Hemoglobin Tayininde Kullanılan Çözeltiler	58
3.4. Deneysel İşlemler ve Yöntemler	59
3.4.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	59
3.4.2. Biyolojik Örneklerin Alınması ve Hazırlanması	59
3.5. Deneysel Yöntemler	60
3.5.1. Tiroid Hormon Parametrelerinin Tayini	60
3.5.2. Eritrosit Total Glutasyon Ölçümü	60
3.5.3. Glutasyon Peroksidaz Enzim Aktivitesinin Ölçümü	62
3.5.4. SOD Aktivitesinin Ölçümü	64
3.5.5. CAT Aktivitesinin Ölçümü	65
3.5.6. MDA Düzeyinin Ölçümü	67
3.5.7. Plazma Selenyum Tayini	69
3.5.8. İdrar İyot Tayini	70
3.5.9. Serum Çinko Tayini	70
3.5.10. Eritrosit Hemoglobin Tayini	70
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	71
4. BULGULAR	73
4.1. Çalışma Gruplarına Ait Demografik Bilgiler	73
4.2. Çalışma Gruplarına Ait Anket Bilgilerinin Değerlendirilmesi	74
4.2.1. Çalışmaya Katılan Çocukların Annelerindeki Prenatal İlaç Kullanımı Bilgileri	74
4.2.2. Çalışmaya Katılan Çocukların Ailelerinde Hormonal Hastalık Görülme Oranı	74
4.2.3. Çalışmaya Katılan Çocukların Birinci Derece Akrabalarında Tiroid Hastalığı Görülme Oranı	75
4.2.4. Çalışmaya Katılan Çocukların Birinci Derece Akrabalarında Diğer Endokrin Hastalıkların Görülme Oranı	75
4.3. Tiroid Hormon Parametreleri	76
4.3.1. Tiroid Stimüle Edici Hormon Düzeyleri	76
4.3.2. Serbest T ₃ Düzeyleri	77
4.3.3. Serbest T ₄ Düzeyleri	78

4.3.4. Anti-Tiroid Peroksidaz Düzeyleri	79
4.3.5. İdrar İyot Düzeyleri	80
4.3.6. Plazma Selenyum Düzeyleri	81
4.3.7. Serum Çinko Düzeyleri	82
4.3.8. Lipit peroksidasyonu	83
4.3.9. Total Glutatyon Düzeyleri	84
4.3.10. Süperoksit Dismutaz Aktivitesi	85
4.3.11. Katalaz Aktivitesi	86
4.3.12. Glutatyon Peroksidaz Aktivitesi	87
4.3.13. Selenoprotein P	89
4.3.14. Parametreler Arası Korelasyonların Değerlendirilmesi	90
4.4. İyot Düzeyleri Dikkate Alınarak Yapılan Değerlendirme	93
4.4.1. Tiroid Hormon Parametreleri	94
4.4.2. Oksidan/Antioksidan Statü Parametreleri	95
4.4.3. Eser Element Düzeyleri	97
4.4.4. Parametreler Arası Korelasyonların Değerlendirilmesi	97
5. TARTIŞMA	101
5.1. Çalışma Gruplarına Ait Demografik Bilgilerin ve Anket Verilerinin Değerlendirilmesi	102
5.2. Çalışma Gruplarında Tiroid Hormon Parametrelerinin Değerlendirilmesi	103
5.3. Oksidan/Antioksidan Statü Parametrelerinin Değerlendirilmesi	104
5.4. Selenyum ve Selenoproteinler	111
5.5. İyot ve Çinko Düzeylerinin Değerlendirilmesi	112
5.5.1. İyot	112
5.5.2. Çinko	115
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	118
7. KAYNAKLAR	121
8. EKLER	168
8.1. Etik Kurul İzni	168
9. ÖZGEÇMİŞ	169

SİMGELER VE KISALTMALAR

anti-Tg	Tiroglobulin antikoru
anti-TPO	Tiroid peroksidaz antikoru
BHT	Bütillenmiş hidroksitoluen
CAT	Katalaz
Cu	Bakır
DIO	Deiyodinaz
DİT	Diiyodotironin
DTNB	5,5'-ditiyo-bis-(2-nitrobenzoik asit)
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
Fe	Demir
GPx	Glutatyon peroksidaz
GR	Glutatyon redüktaz
GSH	Glutatyon
GSSG	Okside glutatyon
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HCl	Hidroklorik asit
HNO ₃	Nitrik asit
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

HT	Hashimoto tiroiditi
$K_3[FeCN_6]$	Potasyum ferrisiyanür
KH_2PO_4	Potasyum dihidrojen fosfat
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LT ₄	Levotiroksin
MDA	Malondialdehit
MES	2-(N-morfolino)ethansülfonik asit
$Mg(NO_3)_2$	Magnezyum nitrat
MHC	Major histokompatibilite kompleks
MİT	Monoiyodotironin
Mn	Mangan
MPA	Metafosforik Asit
Na	Sodyum
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NaOH	Sodyum Hidroksit
NO [·]	Nitrik oksit
NO ₂	Azot dioksit
O ₂	Moleküler oksijen
O ₂ [·]	Singlet oksijen

$O_2^{\cdot -}$	Süperoksit
OH^{\cdot}	Hidroksil radikali
RDA	Diyetle alınması önerilen günlük alım miktarı (Recommended Daily intake)
RAT	Reaktif azot türleri
RO^{\cdot}	Alkoksil
ROO^{\cdot}	Peroksil
ROT	Reaktif oksijen türleri
Se	Selenyum
SeMet	Selenometiyonin
SePP	Selenoprotein P
SeSis	Selenosistein
SOD	Süperoksit dismutaz
sT ₃	Serbest triiyodotironin
sT ₄	Serbest tiroksin
T ₄	Tiroksin
TAK	Total antioksidan kapasite
TBA	2-tiyobarbitürik asit
TCA	Trikloro asetik asit

TEAM	Trietanolamin
TEP	1,1,3,3-tetraetoksipropan
Tg	Tiroglobulin
TNF	Tümör nekroz faktörü
TOS	Total oksidan statü
TPO	Tiroid peroksidaz
TR	Tiyoredoksin redüktaz
TRH	TSH salıverici hormon
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
UL	Üst limit
Zn	Çinko

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. DİT, MİT, T ₄ ve T ₃ oluşumunu gösteren reaksiyonlar	5
2.2. İyot artışı ve otoimmünite	31
2.3. GPx'in katalitik mekanizması	40
3.1. GSH döngüsü	61
3.2. SOD aktivitesi ölçüm yöntemine ait reaksiyon şeması	64
4.1. Çalışma gruplarına ait TSH düzeyleri	77
4.2. Çalışma gruplarına ait sT ₃ düzeyleri	78
4.3. Çalışma gruplarına ait sT ₄ düzeyleri	79
4.4. Çalışma gruplarına ait anti-TPO düzeyleri	80
4.5. Çalışma gruplarına ait idrar iyot düzeyleri	81
4.6. Çalışma gruplarına ait plazma Se düzeyleri	82
4.7. Çalışma gruplarına ait serum Zn düzeyleri	83
4.8. Çalışma gruplarına ait plazma MDA düzeyleri	84
4.9. Çalışma gruplarına ait eritrosit GSH düzeyleri	85
4.10. Çalışma gruplarına ait eritrosit SOD aktiviteleri	86
4.11. Çalışma gruplarına ait eritrosit CAT aktiviteleri	87

4.12.	Çalışma gruplarına ait GPx1 aktiviteleri	88
4.13.	Çalışma gruplarına ait GPx3 düzeyleri	89
4.14.	Çalışma gruplarına ait SePP düzeyleri	90

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Avrupa Birliği Sağlık ve Tüketiciyi Koruma Komisyonu ve ABD Ulusal Akademiler Tıp Enstitüsü Gıda ve Beslenme Kurulu tarafından belirlenen iyota ait RDA ve UL Değerleri.	30
2.2. Se için tavsiye edilen günlük alım miktarı (RDA*).	33
2.3. Organizmada bulunan selenoproteinler, fonksiyonları ve ilişkili olduğu hastalıklar.	38
2.4. Zn için tavsiye edilen günlük alım miktarı (RDA*).	43
3.1. Plazma MDA tayini HPLC koşulları.	68
3.2. Plazma Se analizi enstrümental parametreler.	69
3.3. Plazma Se analizi fırın programı.	70
4.1. Çalışma gruplarına ait yaş, cinsiyet, boy, kilo ve relatif vücut ağırlığı değerleri.	73
4.2. Çalışmada yer alan çocukların ailelerinde hormonal hastalık görülme oranı.	74
4.3. Çalışmada yer alan çocukların birinci derece akrabalarında tiroid hastalığı görülme oranı.	75
4.4. Çalışmada yer alan çocukların birinci derece akrabalarında diğer endokrin hastalıkların görülme oranı	76
4.5. Çalışma gruplarına ait TSH düzeyleri.	76

4.6.	Çalışma gruplarına ait sT ₃ düzeyleri.	77
4.7.	Çalışma gruplarına ait sT ₄ düzeyleri.	78
4.8.	Çalışma gruplarına ait anti-TPO düzeyleri.	79
4.9.	Çalışma gruplarına ait idrar iyot düzeyleri.	80
4.10.	Çalışma gruplarına ait plazma Se düzeyleri.	81
4.11.	Çalışma gruplarına ait serum Zn düzeyleri.	82
4.12.	Çalışma gruplarına ait plazma MDA düzeyleri.	83
4.13.	Çalışma gruplarına ait eritrosit total GSH düzeyleri.	84
4.14.	Çalışma gruplarına ait eritrosit SOD aktiviteleri.	85
4.15.	Çalışma gruplarına ait eritrosit CAT aktiviteleri.	86
4.16.	Çalışma gruplarına ait GPx1 aktiviteleri.	87
4.17.	Çalışma gruplarına ait plazma GPx3 aktiviteleri.	88
4.18.	Çalışma gruplarına ait plazma SePP düzeyleri.	89
4.19.	Çalışma gruplarına ait tiroid hormon parametreleri ile diğer ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar.	91
4.20.	Çalışma gruplarına ait oksidan/antioksidan statü göstergeleri ile diğer ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar.	92

4.21.	Çalışma gruplarına ait eser elementler ile diğer ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar.	93
4.22.	İyot gruplarına ait tiroid hormon parametreleri.	95
4.23.	İyot gruplarına ait oksidan/antioksidan statü parametreleri.	96
4.24.	İyot gruplarına ait eser element düzeyleri.	97
4.25.	İyot gruplarına ait tiroid hormon parametreleri ile diğer ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar.	98
4.26.	İyot gruplarına ait oksidan/antioksidan statü göstergeleri ile diğer ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar.	99
4.27.	İyot gruplarına ait eser elementler ile diğer ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar.	100
5.1.	HT gruplarında ölçülen tiroid hormon parametrelerinin K grubuna göre değişimi	104
5.2.	HT grubunda ölçülen oksidan/ antioksidan parametrelerin K grubuna göre değişimi.	105

1. GİRİŞ

Kronik lenfositik tiroidit veya otoimmün tiroidit olarak da bilinen Hashimoto tiroiditi (HT), otoimmün tiroid hastalıklarından biridir (1,2). İlk HT tanısı, 1912 yılında, Japon cerrah Hakaru Hashimoto tarafından konulmuştur (3) ve yaygın lenfosit infiltrasyonu, kolloid miktarında azalma, küçülmüş tiroid folikülleri ve fibrozis ile karakterizedir; genellikle olgulara hipotiroidizm eşlik etmektedir (4,5).

Genellikle orta yaş kadınlarda görülüyor olmasına rağmen, HT ailesel bir hastalık olup tüm yaşlarda kadın ve erkek bireyleri etkileyebilmektedir (6,7). Hastalığın görülme sıklığının etnik köken, yaş, cinsiyet, çevresel faktörler, iyot ve selenyum (Se) seviyelerine bağlı olduğu bildirilmektedir. Amerika'daki yetişkin kadınlarda görülme sıklığının % 1-2 olduğu tahmin edilmekte, kadınlarda hastalığın görülme sıklığının erkeklere oranla 15-20 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (6-9). Genellikle 30-50 yaş arası yetişkinlerde görülmekle birlikte çocuklarda da HT görülme oranının arttığı rapor edilmektedir (10-12). Çocuklarda hastalığın en sık görüldüğü dönem, adölesan çağıdır, ancak hastalık 1 yaş altı da dahil olmak üzere her yaş döneminde ortaya çıkabilmektedir. Ergenlik çağındaki kızlarda % 0,8- 1,6 oranında görüldüğü bildirilmiştir (13).

Yüksek iyot alımı, Se eksikliği, sigara gibi çevresel faktörler, enfeksiyon hastalıkları ve bazı ilaçların otoimmün tiroidit gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (14). Uzun süreli iyot maruziyetinin, antijenitenin artışına ve genetik olarak yatkın bireylerde otoimmün sürecin başlamasına yol açabileceği rapor edilmiştir. Se eksikliği ise glutatyon peroksidaz (GPx) gibi selenoproteinlerin aktivitesini azaltarak, hidrojen peroksit (H_2O_2) miktarlarında artışa ve sonuç olarak enflamasyonun başlamasına sebep olmaktadır. Duman, poliklorlu bifeniller, solvanlar ve metaller gibi çevresel etmenlerin de hastalık üzerinde etkisi olduğu düşünülmeyle birlikte, hastalık patogenezindeki rolleri, immün sürecin gelişmesine olan etkileri ve genlerle olan etkileşimleri henüz açıklanamamıştır (15,16).

Hastalık klinikte genellikle ötiroidi ve hipotiroidi ile, nadir olarak da hipertiroidi ile birlikte görülmektedir. HT'ye eşlik eden hipotiroidin kalıcı olduğu varsayılır ve yaşam boyu levotiroksin (LT_4) tedavisi önerilmektedir. Eğer hasta

çocuksa ergenlik döneminden sonra LT₄ tedavisinin gerekli olup olmadığının yeniden değerlendirilmesi gereklidir (17).

Tiroid hormon sisteminin düzenlenmesinde iyot ile birlikte Se'un da esansiyel rolü olduğu bilinmektedir. Hormon sentezinde görevli iyodotironin deiyodinaz (DIO) enzim sisteminin çalışması, tiroid hormonlarının sentez ve depolanması için Se gereklidir(18-21). Ayrıca, hayvan (22) ve insan (21,23-25) çalışmalarından elde edilen sonuçlar, iyot alımı ve vücuttaki iyot düzeyleri ile tiroid dokusundaki Se içeriği ve selenoprotein ekspresyonları arasında bir korelasyon olduğuna işaret etmektedir. Vücuttaki Se alımı yeterli olduğunda GPx ve tiyoredoksin redüktaz (TR) gibi antioksidan enzimlerin tirozitleri oksidatif strese karşı koruduğu bilinmektedir (26,27). Dolayısıyla Se'un tiroid üzerindeki etkinliğinin antioksidan enzim aktivitelerini arttırması ile ilgili olabileceği ve inflamatuvar aktiviteyi azaltması ile ilişkilendirilebileceği belirtilmektedir (28). Çinko (Zn), tiroid hormonlarının sentez ve metabolizması için gerekli olan bir diğer eser elementtir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, hormonların sentezinde gerekli olan protein ve transkripsiyon faktörlerinin yapısında yer almaktadır (29,30).

Oksidatif stres ve HT oluşumu arasında bir ilişki olduğu düşünülmele birlikte, bu konuda yapılmış çalışmalar oldukça sınırlıdır (31-35) ve çalışmaların tümü yetişkinlerde yürütülmüştür. Ayrıca, oksidatif stres parametrelerinin yanı sıra Se/selenoprotein, iyot ve Zn ilişkilerinin de değerlendirildiği kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sunulan tez çalışmasında, 8-16 yaş aralığındaki HT teşhisi yeni konmuş ve hiç tedavi almamış çocuklarda, selenoproteinler dahil oksidan/antioksidan parametreleri (GPx1, GPx3, selenoprotein P (SePP), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon (GSH), malondialdehit (MDA)), tiroid hormon parametreleri (tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest triiyodotironin (sT₃), serbest tiroksin (sT₄), tiroid peroksidaz antikoru (anti-TPO), tiroglobulin antikoru (anti-Tg)) ve tiroid fizyolojisi için önemli olan eser elementler (Se, iyot, Zn) ölçülerek, bu parametrelerin HT ile ilişkilerinin incelenmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Bezi ve Hormon Fizyolojisi

Tiroid bezi, ilk olarak 1656 yılında Thomas Warton tarafından keşfedilmiş (36) ve sonrasında yapılan birçok çalışmanın ardından 1914 yılında Kendall ve Osterberg isimli iki araştırmacı koyun tiroid ekstraktından tiroksin (T_4) izole etmeyi başarmıştır (37,38). 19. yüzyıl boyunca ise tirotoksikozis, Grave's hastalığı ve hipotiroidizm gibi birçok tiroid hastalığı keşfedilmiştir (38-40).

Tiroid bezi, trakeanın hemen üzerinde, larinksin önünde ve iki yanında yer alan krikoid kıkırdağa istmus ile bağlı bir yapıdır. Normal bir tiroid bezinin bir lobu 2,5-4 cm uzunluğunda, 1,5-2 cm genişliğinde ve 1-1,5 cm kalınlığındadır. Ağırlığı erişkinde yaklaşık 10-20 g olan tiroid bezinin boyutları vücuda alınan iyot miktarı ve vücut büyüklüğü ile orantılıdır. Tiroid dokusu kanlanma bakımından oldukça zengindir. Kanlanma karotid arter, tiroservikal gövdeden gelen subklavyen arter ve aortun bir kolu olan brokiyosefalik arter ile sağlanır. Normal kan akış hızı 5 ml/g/dk'dır, ancak hipertiroidi durumunda bu rakam yaklaşık yüz katına çıkabilmektedir (41).

Tiroid bezi farklı büyüklüklerde foliküllerden oluşmaktadır. Foliküllerin içerisinde kolloid adı verilen proteince zengin bir sıvı ve etrafında ise tek tabakalı bir tiroid epitel dokusu bulunmaktadır. Tiroglobulin (Tg) bu foliküllerin içerisinde sentezlenir ve iç lümeninden salınır. Tiroid hormon biyosentezi hücre-kolloid yüzeyinde gerçekleşir ve yine aynı yerde Tg tiroid hormonlarının salınımı için hidroliz edilir. Bunun yanında, foliküllerin arasında kümeleşmiş şekilde C hücreleri de bulunur. Bu hücreler sinir ucunda (neural crest) bulunan ultimobranşiyal cisimcikten oluşur ve kalsitonin salınımindan sorumludur. Yetişkin bireylerde tiroid dokusunda bulunan hücre popülasyonunun yaklaşık % 1'i C hücreleridir (41).

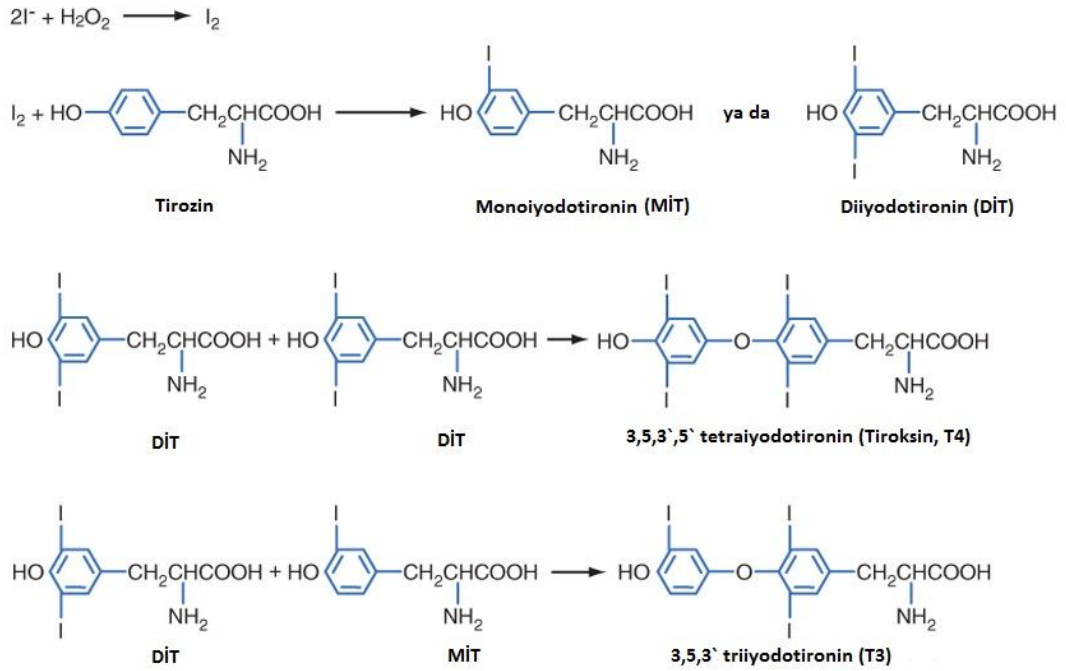
Tiroid hormonları, normal büyüme ve gelişme gibi çok sayıda biyolojik işlev için gereklidir. Ayrıca termoregülasyon, metabolizma, üreme işlevleri, dolaşım ve kas fonksiyonlarının düzenlenmesi gibi önemli işlevlerde aktif role sahiptir (42-44). Tiroid hormonlarının sentezi için iyot, bir glikoprotein olan Tg

ve mikrozomal bir enzim olan tiroid peroksidaz (TPO)'ın son derece önemli bir role sahip oldukları bilinmektedir. Sentez için öncelikle sodyum/iyot simporteri aracılığıyla ve aktif transport ile iyot hücre içine alınır. Sonrasında alınan iyot oksidasyona uğrar ve hücre içinde tutularak tirozil artıklarının TPO aracılığıyla iyodinasyonu gerçekleşir. Tirozillerin 3 konumundan iyotlanması ile monoiodotironin (MİT), 3,5' konumundan iyotlanması ile diiodotironin (DİT) oluşur. Bu olaya "iyodun organikleşmesi" adı verilir. MİT ve DİT moleküllerinin eşleşmesi sonucu triiodotironin (T_3), iki DİT molekülünün birleşmesi ile T_4 oluşur (**Şekil 2.1**). Salgılanan hormonun % 90 kadarı T_4 , % 10'u ise T_3 'dür ve T_4 'ün önemli bir bölümü kanda ve periferik dokularda T_3 'e çevrilir. Tiroid hormonlarının serumda taşınması taşıyıcı proteinler aracılığı ile olur, ancak yine de hormonal aktiviteden sorumlu küçük bir kısmı (T_4 'ün % 0,03'ü ve T_3 'ün % 0,3'ü) serbest olarak bulunur. T_4 bağlayan globülin, albümin ve transtiretin (T_4 bağlayıcı prealbumin) tiroid hormonlarının taşınmasından sorumlu üç ana proteindir ve sırasıyla % 70, % 15 ve % 10 oranlarında hormon taşırlar. Ancak bu proteinlerin hormon taşıma kapasiteleri hastalık durumu ve bazı ilaçların etkisiyle değişebilmektedir (45-48).

Tiroid hormonlarının sentezi, ön hipofiz bezinden salgılanan serum tirotropin, bir diğer adıyla TSH tarafından kontrol edilir. TSH kontrolü ise hipotalamus tarafından sentezlenen tirotropin salıverici hormon (TRH) tarafından sağlanmaktadır. Bağlanmamış ya da sT_3 ve sT_4 ile dolaşımdaki tiroid hormon ihtiyacına göre salınan TSH ve TRH arasındaki negatif geri besleme mekanizması sayesinde hücrelerin ihtiyacı olan T_3 ve T_4 yeterli miktarda sentezlenir (49).

Normal bireylerde, hergün tiroid bezinde yaklaşık 10 nmol T_4 ve yaklaşık 10 nmol T_3 salgılanır. Ancak, T_4 miktarca ne kadar yüksek olursa olsun deiyodinasyon ile T_3 formuna geçmeden aktif değildir, metabolizmada bir pro-hormon vazifesi görür (45). T_4 'ün aktif hormon T_3 'e dönüşümünde en önemli rol bir selenoenzim olan DIO'lara aittir. Katalitik merkezinde selenosistein (SeSis) bulunduran DIO'ların, Tip I 5'-DIO, Tip II 5'-DIO ve Tip III 5'-DIO olmak üzere üç adet farklı izozimi bulunmaktadır. Karaciğer, böbrek ve tiroide bulunan Tip I 5'-DIO, tiroid dışındaki T_3 oluşumunun % 30-40'ından sorumludur. Tip II 5'-DIO

izozimi ise, santral sinir sistemi, hipofiz ve iskelet kasında bulunur ve ekstratiroidal T₃ oluşumunun % 60-70'inden sorumludur. Tip III 5'-DIO ise karaciğer, cilt ve santral sinir sisteminde bulunur (50,51).



Şekil 2.1. DİT, MİT, T₄ ve T₃ oluşumunu gösteren reaksiyonlar

Tiroid hormonları etkinliklerini tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak gösterir. Tiroid reseptörleri, seks steroid reseptörleri, D vitamini reseptörleri ve retinoik asit reseptörlerinin de içinde bulunduğu büyük bir steroid hormon reseptör ailesine dahildir. Şimdiye dek insan vücudunda 4 önemli tiroid reseptör izoformu (TRα1, TRα2, TRβ1 ve TRβ2) ve birçok minör reseptör tanımlanmıştır (52).

2.2. Tiroid Hastalıkları

2.2.1. Guatr

Yüzyıllardır bilinen bir tiroid hastalığı olan guatr, teşhis metoduna göre değişik şekillerde tanımlanmıştır. Özellikle 20. yüzyılın başlarında otopsi verileri kullanılarak hastalığın tanımı yapılmaya çalışılmış ve genellikle, tiroid bezinin

30-35 g'ın üzerinde büyümesi olarak tanımlanmıştır (53). İlerleyen yıllarda hastalarda yapılan elle muayene ve gözlem de hastalığın tanısında kullanılmıştır; ultrasonografinin de geliştirilmesi ile hastalığın tanımı bugünkü haline getirilmiştir (54-57). Guatr, tiroid bezinin normal boyutların üzerinde büyümesi ve tiroid bezinin total hacminin kadınlarda 18 ml, erkeklerde 25 ml'nin üzerine çıkması durumudur (58). Ancak total tiroid hacmi için belirlenen bu limit bazı çalışmalarda farklı tanımlanmıştır (59-63). Nodüler guatrda ise, büyümüş guatr bezine ek olarak, elle, otopsi/cerrahi veya ultrasonografi gibi görüntüleme metodlarıyla gözlenebilecek nodüller ve tiroit dokusu üzerinde bazı bölgelerde yapısal ve fonksiyonel değişimler gözlenir (64).

Guatr görülme sıklığı, genetik yatkınlık, yaş, vücut ağırlığı ve cinsiyet gibi birçok fizyolojik faktöre bağlı olabileceği gibi, en önemli çevresel faktörün ise iyot eksikliği olduğu bilinmektedir (65-70). Özellikle ergenlik döneminde oluşan ani hormonal ve fiziksel değişimler sonucu sıklıkla görülebilmektedir. İki cinsiyette de görülüyor olmasına rağmen, yapılan istatistiklerin sonucuna göre kadınlarda görülme sıklığının daha fazla olduğu bildirilmektedir (71,72).

Guatr oluşumunda ilk basamak tiroid bezinin genellikle iyot eksikliğine bağlı TSH stimülasyonu sonucu büyümeye başlamasıdır (73,74). Sonrasında tiroid bezi kolloid miktarlarının artması ile karakterize olan bir duraklama fazına geçer. İyodun yerine konması ya da tiroid hormonlarına ihtiyacın azalmış olması sebebiyle tiroid bezinin bu faza girdiği düşünülmektedir. Duraklama fazını takiben özellikle genetik olarak yatkın hastalarda multinodüler guatr görülme oranı oldukça yüksektir (66,75-77).

Tiroid folikülleri fonksiyonel olarak heterojendir ve hücreler tiroid hormonu üretme kapasitelerini kaybetmeye başlar. Foliküllerin klonal gelişimi ile meydana gelen yüksek replikasyon kapasitesi sonucu, TSH stimülasyonundan bağımsız olarak tiroid hormon ve sentezini gerçekleştirebilecek, fonksiyonel olmayan ya da yüksek fonksiyonlu nodüller oluşmaya başlar. Yüksek kapasiteli nodüllerin sayısının ve büyüklüklerinin artması sonucu tiroid hormon üretiminde yükselme meydana gelir ve bunun sonucunda ise serum tiroid hormon seviyelerinin normal olduğu, ancak TSH'ın azaldığı subklinik

hipertiroidizm tablosu ortaya çıkar. Tiroid hormon üretimi devam ederse, subklinik hipertiroidizm tablosu klinik hipertiroidizm tablosuna dönüşür (78).

Guatra sebep olan moleküler mekanizmalar kısmen açıklanmış ve bu durumun TSH reseptörlerinin somatik nokta mutasyonu sonucu, adenilat-siklaz yolağının TSH'dan bağımsız olarak aktive olması ile ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (79,80).

2.2.2. Hipotiroidizm

Hipotiroidizm, birçok fizyolojik ve psikolojik belirtileri olan karmaşık bir hastalıktır ve hastanın hayat kalitesini oldukça düşürebilmektedir (81). Hipotiroidizmin en bilinen semptomları arasında yorgunluk, üşümek, düşük kalp hızı ve kalp debisi, unutkanlık, mental tembellik, konsantrasyon güçlüğü, depresyon, menstürasyon bozuklukları, yüksek kolesterol (düşük dansiteli lipoprotein - LDL), kas krampları, kilo alma, çatlak ve boğuk ses, guatr, parestezi, işitme kaybı, miksödem, konstipasyon, yara iyileşmesinde gecikme ve çocuklarda kısa boy sayılabilir (82-84). Oluşum zamanına göre (konjenital veya sonradan kazanılmış), tiroid bezinde ya da hipotalamus-hipofiz aksinde oluşumuna göre "primer veya merkezi hipotiroidizm" ve derecesine göre "overt ya da subklinik hipotiroidizm" olarak sınıflandırılabilir (85).

Hipotiroidizmi olan hastalarda serum TSH düzeyleri yükselmiş durumdadır. Serum sT₄ seviyesi referans değerlerin altında olan hastalar overt hipotiroidizm, sT₄ seviyeleri referans değerler içerisinde olanlara ise subklinik hipotiroidizm teşhisi konulur (85). Gerekli hormon tedavisi de serum TSH ve sT₄ seviyelerine bakarak belirlenebilir ve genellikle tedavisinde LT₄ kullanılır (86).

Hastalığın sebepleri ve prevalansının saptanması için yaş, cinsiyet, çevresel faktörler gibi birçok faktör değerlendirilmekle birlikte halen tam sebebi bilinmemektedir (87). Overt hipotiroidizmin görülme sıklığının özellikle iyot replasmanı alan toplumlarda % 1-2 arasında olduğu belirtilirken, subklinik hipotiroidizmde bu oran yaş, cinsiyet ve iyot alımına bağlı olarak % 1-20 oranında değişmektedir (88). Colorado'da 2000 yılında yapılan bir çalışmada, TSH seviyelerinin her iki cinsiyette de yaşa bağlı olarak arttığı (5,1 ml U/L) ve bu artış oranının % 9,5 olduğu saptanmıştır (87).

Fiziksel bir aktivite gerçekleştirildiğinde kalp, akciğer, kaslar ve periferik dolaşımın yeterli enerji için koordine çalışması gerektiği bilinmektedir. Bu koordinasyon ise tiroid hormonları tarafından sağlanmaktadır (89). Hipotiroidi durumunda, bu aktiviteler yeterince çalışmamaktadır, ancak yeterli hormon replasmanı ile hayat kalitesinin yükseltilebildiği bilinmektedir.

Hipotiroidi, bebeklikte kretinizm ve çocuklukta juvenil hipotiroidizm şeklinde ortaya çıktığında, büyüme ve gelişme geriliğine yol açar; erken tanı ile zamanında tedaviye başlanmazsa geri çevrilmeyecek kalıcı bozukluklar ortaya çıkabilir (83).

2.2.3. Hipertiroidizm

Hipertiroidizm, tiroid hormonlarının tiroid bezi tarafından fazla sentezlenmesi ve salınımı sonucu çevre dokuların yüksek düzeyde hormon etkisinde kalmasıyla ortaya çıkan, hipermetabolizmayla sonuçlanan, fizyolojik, biyolojik ve klinik bulguların oluşturduğu bir durumdur. Klinikte oldukça sık karşılaşılan bu hastalığın, tedavi edilmemesi sonucu dramatik sonuçları gözlenebilir. Metabolizmanın oldukça hızlandığı bu durumu tanımlamak için bazen "tirotoksikozis" terimi de kullanılır. En bilinen belirtileri, sinirlilik, iritabilite, aşırı terleme, kan basıncı ve solunum artışı, taşikardi, dispne, kilo kaybı/nadiren kilo alma, diyare, guatr, ekzoftalmi, kas zaafiyeti, tremor, saç dökülmesi, jinekomasti, splenomegali, hepatomegali, deride değişikliklerdir (83).

Tirotoksikozis tablosu oluşumu birkaç basamakla gerçekleşir. Beslenme ile ilgili faktörler ile tiroid uyarımı gerçekleşerek, tiroid hormonlarının aşırı sentezlenmesi ve salınımı sonucu tiroid hormon seviyeleri artar. Bu aşırı salınım durumu otoimmünite, enfeksiyon, kimyasal madde veya mekanik bir dış etkene cevap olarak başlayabilir ya da ekstratiroidal bir durum sonucu (struma ovarii, metastazik tiroid kanseri) tiroid hormon miktarının artması da söz konusu olabilir (90).

Hipertiroidizmin tedavisinde, antitiroid ilaçlar (propiltiyourasil, metimazol, karbimazol), lityum karbonat, radyoaktif iyot (131I) ve deksametazon kullanılır (83).

2.2.4. Tiroid Kanseri

Tiroid kanseri, genellikle yetişkinlerde görülmekle birlikte, yapılan çalışmalarda göre 18 yaşın altındaki çocuklarda da % 1-2 oranında görülebildiği rapor edilmiştir (91-94). Tiroid kanseri gelişiminin en çok kadınlarda görüldüğü bilinmekle birlikte, bunun dışında kafa ve boyun bölgesinden maruz kalınan radyasyon (röntgen filmi vb.), iyot eksikliği, ergenlik yaşı, aile geçmişinde tiroid hastalıklarının bulunmasının da tiroid kanserinin oluşumunda etkili faktörler olduğu bildirilmektedir (95,96). Çocuklarda abseler, lenfatik veya vasküler malformasyonlar, ektoptik timüs, tiroglossal duktus kisti ve bazı çeşit tümörler tiroid nodülü gibi görünebilir. Özellikle HT olan hastalarda tiroid bezi elle hissedilir derecede değişebildiği için nodül ile karışabilir (97). Tiroid kanserinde, oluşan lezyon malign ya da benign olup olmamasına göre sınıflandırılır. Malign tiroid nodül görülme sıklığı yetişkinlerde % 5-15 arası belirlenmiş, ancak bu oran çocuklarda ortalama % 26,2 olarak saptanmıştır (91,98,99).

Tiroid nodülleri normal fiziksel muayene sırasında doktor tarafından, hastanın kendisi tarafından ya da boyun bölgesinde yapılan herhangi bir görüntüleme sonucu tesadüfen de farkedilebilir. Ancak pediyatrik hastalarda bu durumu farketmek yetişkinlerdeki kadar kolay değildir (100). Tiroid kanseri sebebiyle oluşacak semptomlar hipertiroidi ya da hipotiroidin semptomları ile oldukça benzerdir. En belirgin semptomlar, taşikardi, bradikardi, sıcak intoleransı, aşırı terleme, kilo kaybı, diyare, konstipasyon, tansiyon yükselmesi, iştah kaybı, tremordur (101). Tiroid kanseri teşhisinden önce oluşabilecek olan bu semptomlar genellikle 5-6 ay civarında kalıcıdır (102).

Yetişkinlerde olduğu gibi, çocuklarda da teşhis amaçlı olarak tiroid fonksiyon testleri, sintigrafi, ultrasonografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanır; gerek görülmesi halinde genetik testler de uygulanır (103). Tedavide lobektomi ya da total tiroidektomi tercih edilebilir, ancak eğer hastada benign sitoloji bulunmuş ve şüpheli nodüller bulunmuyorsa cerrahi girişim yapılmayabilir (104-107). Ayrıca, LT₄ de tedavi seçeneklerinden biridir. Ancak çocuklarda yapılan birkaç çalışmada tiroid nodüllerinin LT₄ ile tedavisinin kemik kaybı ve advers kardiyak etkilere yol açabileceği belirtilmiştir (108,109).

2.2.5. Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Otoimmün tiroid hastalıkları, tiroid antijenlerine karşı immün hassasiyetin artması ile ortaya çıkar. Hipertiroidizm ile karakterize Grave's hastalığı ve hipotiroidizm ile karakterize kronik otoimmün tiroidit gibi tabloları da içerisinde barındırır (110). Organ spesifik olan bu durumda, tiroit antijenlerine karşı otoreaktif olan lenfositler aracılığı ile tiroid infiltrasyonu gerçekleşir ve kan dolaşımında tiroid antikoru varlığı gözlenir. Üstelik T hücreleri apoptozu indükleyerek tiroid bezi harabiyetine sebep olabilir (111). Ailede diğer otoimmün hastalıkların varlığı tiroidi de etkilemekte, özellikle kadınlarda oldukça sık karşılaşılmaktadır (112).

Majör histokompatibilite kompleks (MHC) 2 ailesine mensup antijen sunucu hücreler olan makrofajlar ve özellikle dentritik hücreler tiroid dokusunda birikir ve lenfositlere spesifik tiroid antijenleri sunar. Bunun sonucunda otoreaktif B ve T lenfositlerinin aktivasyonu ve proliferasyonu başlar. Aktive olan antijen spesifik T-yardımcı CD4+ lenfositleri, otoantikor salınımından sorumlu sitotoksik CD8+ T hücrelerinin üretimine ve B hücrelerinin aktivasyonuna sebep olur. Tiroid parankima hasarı, üretilen bu sitotoksik T hücrelerinin tiroid bezinde oluşturduğu infiltrasyon sonucu meydana gelir (112,113).

Yapılan hayvan ve insan deneylerinde, düzenleyici T hücrelerinin eksikliği sonucunda, tiroiditis, multiple skleroz, over enflamasyonu gibi birçok sistemik otoimmün hastalığın meydana gelebileceği gösterilmiştir (114,115). Aktive edilen organ spesifik CD4+ T hücreleri, B hücrelerine otoantikorlar yardımıyla immün yanıtın oluşturulmasında yardım eder (116). CD4+ T hücreleri otoimmün tiroid hastalıklarında infiltrasyona sebep olan ana hücrelerdir ve 3 farklı türü bilinmektedir: T-helper 1, T-helper 2, T-helper 17. Th hücrelerinin üretimi antijen sunucu dendritik hücreler tarafından gerçekleştirilir (117). HT, hücre odaklı immünite ve apoptoz aracılığıyla foliküler hücre ölümünü tetikleyen T-helper 1 aracılı immün yanıtın sonucunda oluşur (118,119). T-helper 2 ile oluşan humoral yanıt, B hücresi antikorlarının artmasına ve sonuç olarak anti-apoptotik moleküllerin aktivasyonu ve sitotoksik lenfositlerin ölümü, takiben ise tiroid dokusu infiltrasyonu ile sonuçlanır (120).

Otoimmün tiroid hastalıklarında, TPO, Tg ve TSH'a karşı oluşan otoantikörler bulunur (121). Tiroit otoimmünitesi TPO ve Tg'nin çapraz aktivitesi olarak bilinir. Artan Tg antikoru (anti-Tg) HT ve Grave's hastalarında ve % 10-20 sağlıklı kadınlarda gözlenir (122). Yapılan bir çalışmada tiroid antikörlerinin (anti-TPO ve anti-Tg) HT ile, HT'nin ise tiroid kanseri ile ilişkili olabileceği, bu antikörlerin papilar kanser biyomarkeri olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (123).

Tiroid peroksidaz antikoru, özellikle doğurganlık yaındaki kadınlarda daha yüksektir (124). Yapılan bir çalışmada anti-TPO ve anti-Tg ile artan düşük yapma veya erken doğum riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir (125). Birçok çalışmada overt hipotiroidizmin eşlik etmediği vakalarda anti-TPO varlığının düşük riskini 3-5 kat arttırdığı belirlenmiştir (126-129). Anti-TPO prevalansı Grave's ve otoimmün hipotiroidizmde daha yüksektir (130,131). Başka bir çalışmada ise anti-Tg varlığının otoimmün tiroid hastalığı varlığına işaret eden bağımsız bir gösterge olabileceği belirtilmiştir (132).

2.2.5.1. Grave's Hastalığı

Grave's hastalığı tiroid ve orbital bağlayıcı dokularda gözlenen sistemik otoimmün bir hastalıktır. Klinik olarak egzaftalmos (gözlerin dışarı doğru çıkması), periorbital ödem, göz kapağı gerilemesi, ekstraoküler kas bozukluğu, ağrı ve optik nöropati ile karakterizedir (133,134). Bu semptomlar göz içerisindeki retro-oküler dokuda bulunan orbital fibroblastlar otoimmün saldırının ilk hedefidir ve Grave's patofizyolojisini anlamada anahtar rol oynar. Grave's retro-oküler dokunun hacminin artması sonucunda ortaya çıkar (135-137).

Diffüz guatr ve hipertiroidizm ile birlikte gözlenen Grave's hastalığı ile, özellikle iyot eksikliği olmayan ülkelerde sıklıkla karşılaşılmakta, aynı zamanda serum antikörlerini de patofizyolojisinde bulundurmaktadır. TSH reseptör antikoru, Grave's hastalığının göstergesi olan majör antikordur (138-140).

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, vücudun verdiği otoimmün tepkiye bakarak hastalığın temelinde çok güçlü genetik faktörlerin yattığını belirtmek gerekmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar da göz önüne alınarak,

Grave's gibi otoimmün tiroid hastalıklarının kompleks hastalıklar olduğu, genetik özellikler ile sıkı ilişkilere sahip olduğu, çevresel tetikleyiciler ile birlikte tiroide otoimmün yanıtın gelişmesinin hızlandığını söylemek mümkündür (141).

Yaş, cinsiyet (özellikle erkekler), genetik faktörler gibi endojen faktörler ve sigara, hipertiroidizm/hipotiroidizm ve bunların radyoaktif iyot ile tedavileri gibi eksojen faktörler hastalığın gelişmesinde ve/veya ciddiyetinin artmasında önemli bir rol oynamaktadır (142). Çalışma sonuçlarına göre, immünolojik genler, insan lökosit antijeni, sitotoksik T lenfosit antijen 4, düzenleyici T hücrelerinin genleri ve tiroid spesifik genlerin hastalık gelişimine katkıda bulunduğu düşünülen en kuvvetli adaylar olduğu bilinmektedir (143).

Sonuç olarak, kompleks hastalıkların tek bir gen ya da DNA varyasyonu ile kontrol edilmediği, patogenezinde birden fazla gen ve DNA varyasyonu barındırdığı genel olarak kabul görmüş bir gerçektir (144).

2.2.5.2. Hashimoto Tiroiditi

Kronik lenfositik tiroidit ya da otoimmün tiroidit olarak da bilinen HT, organospesifik otoagresif hastalıklar içerisinde en sık görülenlerden biridir (145). İlk olarak 1912 yılında Hakaru Hashimoto isimli bir araştırmacı tarafından tanımlanmış olsa da, otoimmün profili ancak 1950'lerde açıklanabilmiştir (3).

Yıllarca nadir bir hastalık olarak bilinmen HT tanısı genellikle ameliyat sırasında ya da tiroidektomi sonrasında bir patolog tarafından konulmuştur (5). İnce iğne biyopsisi ve antikörlerin ölçümü için yapılan serolojik testlerin kullanımının yaygınlaşması ile hastalık teşhisi daha kolay konulmaya başlanmış, bu da araştırmacılara gün geçtikçe HT görülme sıklığının arttığını düşündürmüştür (146). Genellikle orta yaş kadınlarda görülüyor olmasına rağmen, HT ailesel bir hastalık olup tüm yaşlarda kadın ve erkek bireyleri etkileyebilmektedir (6,7). Hastalığın görülme sıklığının etnik köken, yaş, cinsiyet, çevresel faktörler, iyot ve Se seviyelerine bağlı olduğu bildirilmektedir. Beyaz ırkta HT görülme sıklığı yaklaşık % 5 olarak tahmin edilmekte ve yaş arttıkça sıklığı artmakla birlikte, kadınlarda erkeklerden yaklaşık 10 kat daha fazla görülmektedir. En sık görüldüğü yaş aralığı ise 45-65 arasındır, ancak son yıllarda çouklarda görüme sıklığının da arttığı bildirilmektedir (10-12,147). Ayrıca, tip 1

diyabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi diğer otoimmün poliendokrin sendromlara sahip olanlarda, diğer kişilere göre daha sıklıkla gözlenmektedir (148).

1990 yılında Tg ve TPO antijenlerinin farelerde otoimmün tiroiditisi indüklediği kanıtlanmış ve bu antijenlerin insanda HT oluşumunun patogeneğinde rol alabileceği bildirilmiştir (149,150). Oluşan antitiroid antikoları, eğer uygun bir immünglobulin G alt sınıfına sahiplerse, komplemanı düzeltme yeteneğine sahiptir, ancak oluşan komplemente bağımlı antikor aracılı sitotoksitate, tiroid bezine T hücreleri ve sitokin aracılı apopitozdan daha fazla zarar vermektedir (151). Tiroidektomi ya da antitiroid ilaç kullanımından sonra antikor miktarındaki azalma tiroid dokusunun tiroid antijenlerinin salınımından sorumlu olduğunu kanıtlamakla birlikte, ekstratiroidal lenfoit dokunun da antikor üretimine katkıda bulunduğuna dair çalışmalar mevcuttur (152,153).

Hastalığın patogeneğinde ilk adım CD4 T lenfosit aktivasyonu olarak kabul edilmektedir. CD4 T hücreleri bir kez aktive olduklarında, CD8 T hücrelerini ve otoreaktif B hücrelerini tiroid dokusu içine toplar. T hücreleri hastalığın patogeneğinde önemli rol oynar. Tiroid antijenleri ile etkileşirler ve sitokin salınmasına sebep olurlar (154,155).

Çoğunlukla HT hastalarında yüksek miktarlarda anti-Tg ve anti-TPO bulunmaktadır (156). Anti-TPO'nun sitotoksik etkisi olabileceği düşünülerek yapılan çalışmalar kısıtlı olmakla beraber, bu çalışmalarda anti-TPO'nun insan fetüsünde tiroid hasarını genellikle indüklediği görülmüştür (15). HT hastalarının foliküler hücrelerinde apopitozun karakteristik göstergesi olan DNA parçalarının bulunması, tiroid fonksiyon bozukluğunun, T lenfosit infiltrasyonundan değil, tiroid epitel hücrelerinin sitokin kaynaklı apopitozu sebebiyle olabileceğini düşündürmüştür (157).

Piramidal lob genişliğinin eşlik ettiği sertleşmiş ve yaygın bir guatr ve tirotoksikozisi gösteren herhangi bir verinin olmaması, HT'yi akla getirmelidir. Hipotiroidizme eşlik eden guatr, HT teşhisi sırasında da sıklıkla görülmektedir. Ağrı ve acı genellikle görülmemekle birlikte, özellikle yetişkin kadınlarda multinodüler guatr görülme sıklığı oldukça yüksektir (15).

sT₃ ve sT₄ seviyeleri genellikle normal veya düşük değerlerdedir (158). TSH ve gama globulin seviyeleri normal veya artmış, otoantikör seviyeleri ise oldukça yüksektir (159). Bazı hastalarda ise normal T₄ ve T₃ ve hafif yükselmiş TSH seviyeleri ile klinik olarak ötiroid olma durumu sıklıkla gözlemlenir (158).

Hastalık klinikte genellikle ötiroidi ve hipotiroidi ile, nadir olarak da hipertiroidi ile birlikte görülmektedir. HT'ye eşlik eden hipotiroidin kalıcı olduğu varsayılır ve yaşam boyu LT₄ tedavisi önerilir. Eğer hasta çocuksa puberte bittikten sonra LT₄ tedavisinin gerekli olup olmadığı yeniden araştırılır (160).

Hastaların birçoğu asemptomatik ve küçük guatra sahip oldukları için herhangi bir tedaviye ihtiyaç duymaz. Guatr büyümesinde düşük miktarda ve birkaç aylık tiroid hormon tedavisi sonucunda memnun edici sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle genç bireylerde tiroid hormonlarına verilen cevap oldukça iyidir (161,162).

Son yıllarda, immün sistem bozuklukları, genetik yatkınlık, yüksek iyot alımı, Se eksikliği ve çevresel faktörlerin HT oluşumuna katkıda bulunabileceğine dair çalışmalar yapılmakla birlikte, hastalık patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır (14,163). Morfolojik olarak hastalarda, oluşan lenfositik hücre göçüne bağlı tiroid bezi atrofisi, foliküler atrofi ve foliküler hücrelerin onkositik görünüm almaları sıklıkla gözlenmekte, bu durum hastada klinik olarak normal tiroid aktivitesi görülse de hipotiroidizm gelişmesine sebep olmaktadır (2).

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre antikor miktarı ile subklinik hipotiroidizm gelişme riski arasındaki ilişki ile ilgili net bir tablo çizilememiştir ancak, 2007 yılında yapılan bir çalışmada, anti-TPO ve anti-Tg ile tiroid bezindeki inflamatuvar aktivite ve hipotiroidizm gelişimi arasında pozitif bir ilişki tanımlanmıştır (148). Başka bir çalışmada ise, anti-TPO miktarının, subklinik hipotiroidizm tablosunun overt hipotiroidizme dönüşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (164). Bununla birlikte, TSH seviyelerinin yalnızca anti-TPO seviyesi ile ilişkili olduğunu ve anti-Tg varlığının sürece katkısının olmadığını belirten bir çalışma da mevcuttur (165).

2.3. Oksidatif Stres

2.3.1. Reaktif Oksijen ve Reaktif Azot Türleri

Oksidasyon, moleküllerin okside olması sırasında bir atomundan başka bir atomuna elektron transferi olayıdır. Aerobik solunum sırasında farklı serbest radikaller oluşur (166). Reaktif oksijen türleri (ROT) ve serbest radikal gibi davranan diğer moleküllerin fizyolojik işlevlerde ve birçok sinyalleşme yolağında önemli görevleri olmakla birlikte, aşırı derecede oluşumları veya varlıkları intrasellüler hasara neden olabilir. Serbest radikaller genellikle sigara dumanı, hava kirliliği, ultraviyole ışınlar, iyonize radyasyon gibi dış etkenler aracılığıyla oluşur ve sadece erken yaşlanmadan değil aynı zamanda erken kanser gelişimi ve diğer kronik hastalıkların oluşumunda da önemlidir (167,168).

Reaktif oksijen türleri, oksijen merkezli, enflamasyon ve hipoksi gibi durumlarda vücutta üretilen, otoimmün hastalıklar da dahil olmak üzere bir çok hastalığın patogenezinde rol alan serbest radikallerdir (169,170). Hidroksil (OH^\cdot), süperoksit ($\text{O}_2^{\cdot -}$), peroksil (ROO^\cdot) ve alkoksil (RO^\cdot) gibi birçok farklı formda oluşabilir (171). Organizmalar ROT kaynaklı zararlara karşı bir savunma sistemi geliştirmiştir. Antioksidan moleküller bu savunma sisteminin en önemli üyeleridir (172). Vücutta antioksidan savunma sisteminin en önemli bileşenleri GPx enzim ailesi, TR enzim ailesi, CAT, SOD enzimleri, tiyoller ve GSH'dir (173). Diğer taraftan, sebze ve meyvelerin tüketimiyle vücuda alınan fenolik bileşikler de önemli antioksidan kaynaklardır. Ayrıca, yaşam boyunca yiyeceklere koruyucu olarak eklenen sentetik antioksidanlara da (bütillenmiş hidroksianisol, bütillenmiş hidroksitoluen (BHT) ve tert-bütül hidrokinonun) temas söz konusudur; ancak bu bileşiklerin vücuda alındıklarında antioksidan etkinlikleri tartışmalıdır ve zararlı etkilerinin de olabileceği belirtilmiştir (174).

Reaktif oksijen türleri, oksidatif reaksiyonların zarar verici etkilerinden sorumlu tutulmaktadır. Ancak bunun dışında, nitrik oksit (NO^\cdot) gibi reaktif azot türleri (RAT) olarak adlandırılan, azot taşıyan radikaller de intrasellüler stres oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır (174).

2.3.2. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, ilk olarak Sies tarafından “prooksidan-antioksidan dengenin oksidan moleküller lehine dönerek hasar oluşma potansiyelini arttırması” olarak tanımlanmıştır (175). Ancak daha sonra, oksidatif stresin sadece ROT artışı ile ilgili değil, aynı zamanda metabolizmanın antioksidan savunma sisteminin aktivite kaybı ile ilgili olduğu da belirtilmiştir (176). Bu bilgiler ışığında oksidatif stres, intrasellüler ROT ve RAT düzeyi ile organizmanın antioksidan koruma sistemi aracılığıyla bu moleküllerin zararlı etkilerini kompanse edebilme yeteneği arasındaki dengenin bozulması olarak tanımlanabilir (177). Diğer bir deyişle oksidatif stres, ROT ve RAT üretiminin artması veya antioksidan korunma kapasitesinin düşmesi ve buna bağlı olarak vücudun endojen sistemlerinin hedef biyomolekülleri oksidatif saldırıya karşı koruyamaması durumudur (178,179). Son yıllarda redoks sinyalizasyonu, antioksidan mekanizmalar ve oksidatif stres biyogöstergeleri üzerine yapılan çalışmaların sonuçlarına göre oksidatif stresi redoks sinyalizasyonu ve kontrolünün bozulması olarak tanımlamak da mümkündür (180,181).

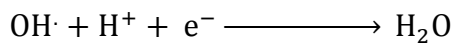
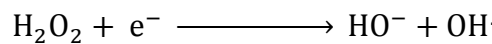
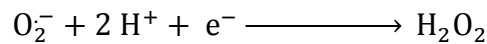
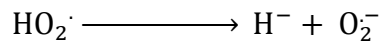
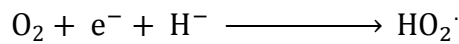
Oksidatif stresin, nörodejenaratif hastalıklar (Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı, motor nöron hastalığı), kardiyovasküler hastalıklar, enflamatuvar hastalıklar, katarakt ve kanser gibi birçok hastalığın patogenezinde ve patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (178,179,182,183). Bazı durumlarda ise, oluşan hastalığın (örneğin, enfeksiyonlarda) bir sonucu olarak oksidatif stres ortaya çıkar. Dolayısıyla, oksidatif stresin, sebep ya da sonuç olarak yüzden fazla hastalığın patogeneziyle ilişkili olduğu bilinmektedir (184,185). Ayrıca, oksidatif stresin sonucu olarak erken yaşlanma ve yaşam süre ve kalitesinin azalması gibi sonuçlar da ortaya çıkarabilir (182).

2.3.3. Reaktif Oksijen ve Azot Türleri: Oluşumları, Karakterizasyonları, Aktiviteleri

Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir adet eşleşmemiş elektron bulunduran ve aynı zamanda tek başlarına var olabilen reaktif kimyasal yapılardır (176,186,187). ROT, serbest radikal veya serbest olmayan

oksijenlenmiş moleküller olarak organizmada bulunabilir. En bilinen formları H_2O_2 , $O_2^{\cdot -}$, singlet oksijen (O_2^{\cdot}) ve OH^{\cdot} radikalleridir. ROT, hücre içinde mitokondrilerde öncelikli olarak elektron transport zinciri sırasında ve NO^{\cdot} sentaz ile katalizlenen reaksiyonlar sonucunda oluşur. Mitokondri dışında ROT üretimi Fenton reaksiyonu sonucunda, mikrozomal sitokrom P450 enzimleriyle gerçekleşen biyotransformasyon reaksiyonlarının sonucu olarak, peroksizomal betaoksidasyon sonucu ve fagositik aktivite sonucunda gerçekleşir (176,185,188).

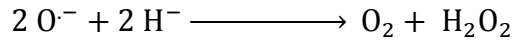
Reaktif oksijen türleri dışında hücrede hasar oluşturabilen pekçok farklı reaktif molekül bulunmaktadır. RAT, reaktif demir (Fe), bakır (Cu) ve kükürt türleri bunlar arasında sayılabilir (184,186). Oksidatif stres ve bozulan redoks dengesi bu radikallerin oluşumuna öncülük edebilir. Serbest radikaller, hücresel solunumda aerobik aktivite sonucu, mikrobiyal kontaminasyon ve buna bağlı fagositoz, yoğun fiziksel aktivite, çevresel kirlilik, sigara dumanı ve alkol gibi maruziyetler, iyonize ve UV radyasyon, pestisit ve ozon gibi birçok endojen veya eksojen kaynak aracılığı ile oluşabilir. Düşük konsantrasyonlarda serbest radikaller, hücresel sinyalleşmede rol oynayarak hücresel çoğalma, apoptoz ve transkripsiyon faktörlerini uyararak gen ekspresyonu gibi olaylarda rol alır (176). Aerobik solunumda oksijen, karbon atomlarını okside etmek için ya da hidrojen taşıyan biyomoleküllere bağlanarak kimyasal enerji ve ısı üretimi için kullanılır ve moleküler oksijen (O_2) yavaş yavaş azalarak, hidroperoksil radikali (H_2O^{\cdot}), $O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 ve OH^{\cdot} oluşturur. Bu reaksiyonlar aşağıdaki gibi gerçekleşir (187):



2.3.4. Süperoksit Radikali

Süperoksit anyonu, oksijen atomunun Π^* 2p orbitaline bir elektron girmesi (187) ve dihidro nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz, ksantin oksidaz, siklooksijenaz gibi oksidazlar aracılığıyla oksijenin bir elektron kaybetmesi ile oluşur. $O_2^{\cdot -}$, ATP üretiminin oksidatif fosforilasyon basamağında mitokondriyal elektron tranfer zincirinde oluşur (189,190). Sulu çözeltilerde $O_2^{\cdot -}$, askorbik asit ve tiyollere karşı zayıf okside edici bir ajan olarak davranır. Ayrıca, sitokrom C ve ferrik-etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) gibi Fe içeren komplekslere karşı güçlü indirgeyici bir etki meydana getirir. Proton içeren formu olan H_2O^{\cdot} radikali, hem daha güçlü bir oksidan hem de daha güçlü bir indirgendir. Ancak, H_2O^{\cdot} fizyolojik pH'da (pH: 7.40) $O_2^{\cdot -}$ 'ye göre daha az stabildir ve ortam şartları $pK_a = 4.80$ olduğunda $O_2^{\cdot -}$ 'ye parçalanır (187).

Süperoksit anyonu aktif nükleofilik bir yapıya dönüşerek, pozitif yüklü moleküllerin saldırısına açık hale gelir ve bir oksitleyici ajan olarak askorbat ve tokoferol gibi hidrojen donörleri ile etkileşir. $O_2^{\cdot -}$, O_2 ve H_2O_2 'e dismutasyon ile dönüşebilir (191):

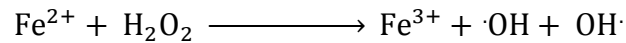


İyonize radyasyon ve farklı çevresel ajanlara maruziyet sonucu, oksijen metabolizması aracılığıyla ya da elektron transport zinciri ile oluşan $O_2^{\cdot -}$ 'nin dismutasyonunu SOD enzimleri sağlanmaktadır (192,193). H_2O_2 , $O_2^{\cdot -}$ üretebilen her sistemde yüksek miktarda oluşabilir. Ürat oksidaz, glukoz oksidaz, D-aminoasit oksidaz gibi oksidanların varlığında O_2 'ye iki elektron transferi ile doğrudan H_2O_2 sentezi gerçekleşebilir. H_2O_2 , metal iyonları ile etkileşerek oldukça aktif radikaller üretebilir (187). H_2O_2 , etkisini doğrudan proteinlere atak yaparak, enzim inaktivasyonu yaparak ve DNA, lipit, -SH grupları ve keto-asitleri okside ederek gösterir (191). H_2O_2 , ferrik hem taşıyan bir enzim olan CAT tarafından tüketilir ve bu enzim sadece H_2O_2 ile etkileşerek suya dönüşümünü sağlar (192,194).

Yapılan pekçok çalışmada intrasellüler ROT ve RAT artışı sitotoksosite ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum, antioksidan enzim aktivitelerinin değişmesine, inaktif hale gelmesine ya da hücrelerden dışarı sızmasına sebep olabilir. O_2^- ve H_2O_2 'in kendi başlarına aktivitelerinin yüksek olmadığı, hidroperoksitlerin ise normal fizyolojik şartlar altında stabil kalabildiği bilinmektedir. Ancak, "hem proteinleri" ve düşük molekül ağırlıklı geçiş metali şelatları süperoksit ve hidroperoksitlerin reaktivitesini artırır ve bunun sonucunda daha reaktif olan HO^{\cdot} radikali ya da ferril hem protein radikali ortaya çıkabilir. Bu da, RO^{\cdot} ve ROO^{\cdot} üretimine sebep olabilir. Antioksidan savunma sistemi sayesinde enzimler, iyon kanalları, yapısal proteinler ve membran lipitleri korunabilir, ancak tam tersi olarak hücresel fonksiyonlar değişebilir ya da süreç patolojik olarak sonuçlanarak hücre ölümü gerçekleşebilir (195,196).

2.3.5. Hidroksil Radikali

Hidroksil radikali birçok biyomolekülün oksidatif hasarından sorumlu olan oldukça saldırgan bir radikaldir. Fenton reaksiyonu sonucu ortaya çıkabilen HO^{\cdot} , aynı zamanda suyun radyolizisi sonucunda da ortaya çıkabilir (187). HO^{\cdot} , DNA, proteinler, lipitler, aminoasitler, şeker ve metaller de dahil olmak üzere birçok organik ve inorganik molekülle etkileşebilen, bilinen en güçlü okside edici ajandır (184,191).



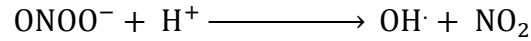
Fenton Reaksiyonu

2.3.6. Moleküler Oksijen ve Ozon

Moleküler oksijen serbest radikal olarak kabul edilmemekle birlikte, yüksek aktiviteli bir oksijen türüdür (187). Diğer taraftan, üç oksijen molekülü içeren ozon (O_3) ise, özellikle akciğer proteinlerine, DNA ve lipitlere karşı oldukça yüksek okside edici özelliğe sahip bir oksijen bileşiğidir (197).

2.3.7. Nitrik Oksit ve Azot Dioksit

Nitrik oksit ve azot dioksit (NO_2) yapılarında eşleşmemiş elektron bulunduğu için serbest radikal olarak sınıflandırılır (187). Endojen NO^\cdot , L-arjinin, oksijen ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) varlığında NO^\cdot sentaz enzimleri aracılığıyla, ya da inorganik nitratın indirgenmesi ile oluşan, gaz yapısındaki nadir sinyal moleküllerinden biridir. Ayrıca, vazodilatasyon ve nöronal iletimde önemli rol oynar. NO^\cdot , immün sistem reaksiyonları sırasında fagositler tarafından salınır. Ayrıca, tiyollerin S-nitrolama ve geçiş metallerinin nitrozilasyonunda da görev alır. Nitrik asitin (HNO_3) nitrozilasyon reaksiyonu ile doğrudan "hem"e bağlanması sonucu hemoglobin yapısı değişebilir (198). $\text{O}_2^{\cdot -}$ ile etkileşerek, peroksinitrit (ONOO^-) adında, oldukça reaktif ve zararlı bir azot türüne dönüşür. ONOO^- geçiş metallerinin varlığında parçalanarak OH^\cdot oluşturabilir (187,195,198-202):



2.3.8. Reaktif Oksijen Türleri ile Makromoleküller Arasındaki Etkileşmeler

Reaktif oksijen türleri, vücutta bulunan tüm makromoleküllerin fonksiyonlarını değiştirir ve hücrelerdeki neredeyse tüm makromolekülleri hedefleyebilir.

Oksidasyona karşı en savunmasız olan grup lipitlerdir. Lipid peroksidasyonu, hücre membranları üzerinde hasara sebep olur. Doymamış yağ asitleri oksidasyona en yatkın gruplardır ve doğrudan OH^\cdot ile etkileşerek peroksidasyona uğrar. Çoklu doymamış yağ asitleri peroksidasyon ile izoprostana dönüşür ve izoprostan düzeylerindeki artışın doğrudan oksidatif stresi işaret ettiği belirtilebilir (203,204). Ayrıca, çoklu doymamış yağ asitleri, özellikle araşidonik asit ve dokosaheksaenoik asit, oksidatif stres varlığında MDA ve 4-hidroksinonenal moleküllerine dönüştükleri için oksidatif stres biyogöstergesi olarak kullanılmaktadır.

Protein oksidasyonu lipid peroksidasyonunun sonucu oluşabileceği gibi, bu olaydan ayrı olarak da ortaya çıkabilir. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan aldehitler proteinlere eklenerek fonksiyon bozukluklarına sebep olabilir (205). Ayrıca proteinlerin ROT'la etkileşmesi sonucu, proteinlerin hem ana iskeleti hem de yan zincirleri okside olabilir. Dolayısıyla, ROT aminoasitlerin yan zincirleri ile etkileşerek karbonil grupları meydana getirebilir. Protein oksidasyonu sonucunda yan zincir oksidasyonu, molekülün ana iskeletinin parçalanması, yanlış protein katlanması veya aktivite kaybı gibi istenmeyen olaylar gözlenebilir (206). Tüm aminoasitler oksidasyona karşı oldukça hassastır; sistein ve metiyonin en hızlı okside olan moleküllerdir. Ancak, tüm bu oksidasyon reaksiyonları disülfid redüktaz aktivitesine bağlı olarak geri dönüşümlüdür. Yine de, S-karboksi metil sistein ve s-(2-süksinil) sistein gibi geri dönüşümsüz değişimler de olabilir (207,208). Bu durum, fumarat ve dikarbonil gruplarının sisteine kovalan bağ ile bağlandığının göstergesidir. Lizin, prolin, arjinin ve treonin oksidasyonu da bir oksidatif stres göstergesi olan karbonil türlerinin oluşumunu arttırır (209).

Aromatik aminoasitler de farklı oksijen türleri ile okside olmaya oldukça yatkındır; HO[•] ile tirozin oksidasyonu sonucunda ditirozin; RAT ile tirozinin etkileşmesi sonucu nitrotirozin, hipokloröz asit ile tirozinin reaksiyonu sonucunda ise 3-klorotirozin oluşur (210).

Reaktif oksijen türleri, nükleik asitleri de etkileyebilir. DNA oksidasyonu, transkripsiyon ve replikasyon aşamasında görev alan spesifik genler üzerine negatif etkiler ile sonuçlanabilir (211). DNA oksidasyonunu göstermek için en sık kullanılan biyogösterge, nükleoit guanozinin OH[•] ile oksidasyonu sonucu oluşan 8-hidroksideoksiguanozindir (212). ROT, DNA-protein çapraz bağlanması, DNA tek ve çift zincir kırıkları, pürin-piridin baz yapılarında değişimler ve DNA'nın şeker gruplarında hasara ve sonuçta DNA iskeletinde bozulmalara sebep olarak, DNA'da hasar ve takiben mutasyonlarına sebep olur (192). Ayrıca, oksidatif stres varlığında oluşan mitokondriyal membran hasarı ve protein yapısının bozulması ile ortaya çıkan DNA hasarı sonucu apoptoz kaynaklı hücre ölümü ortaya çıkabilir (213). RNA oksidasyonunun belirlenmesi için 8-hidroksideoksiguanozin analogu olan 8-hidroksiguanozin de

kullanılmaktadır (214). RNA oksidasyonunun daha kolay olduğu bilinmektedir. RNA oksidasyonu sonucu, nükleotid zincirleri kırılabilen ve bu durum ribozomal disfonksiyon ile sonuçlanabilmektedir (215).

Tüm bu bilgiler ışığında, intraselüler oksidatif stresin sadece oksidatif moleküllerin biyomolekülleri hasara uğratması ile değil, aynı zamanda hücrel redoks dengesinin de bozulması ile de olduğu söylenebilir (178).

2.3.9. Oksidatif Stres ve Enflamatuvar Hastalıklar

Kronik enflamasyon ve oksidatif stres arasındaki ilişki yıllardır bilinmektedir (216-218). Temelde, immün sisteminin özellikle ROT artışından etkilendiği bilinmektedir. Yapılan birçok araştırmanın sonucu, oksidatif stresin immün sistem ve enflamatuvar olayların gelişiminden sorumlu genlerin ekspresyonunu değiştirdiği belirlenmiştir. Epigenetik çalışmaların sonucunda ise oksidatif stresin astım, alerji, otoimmün hastalıklar gibi durumların gelişimini etkilediği belirlenmiştir (219-221). Oksijen metabolizması ve ROT üretimindeki artışın, enflamasyona bağlı doku hasarını tetikleyebileceği belirtilmektedir (222). Oksidatif stres, araşidonik asit metabolizmasında ve hücre sinyalizasyonunda bozulmalara sebep olarak sistemik enflamasyonu tetikleyebilir (223). Oksidatif stresin T-helper 1 ve T-helper 2 hücrelerinin sitokin üretimine bağlı enflamasyonu arttırabileceği ve T-helper 2 fenotipinde değişimlere sebep olabileceği, böylelikle de alerjik reaksiyonları başlatabileceği belirtilmiştir (224-227).

2.3.10. Oksidatif Stres ve Otoimmünite

Oksidatif stresin otoimmün hastalıklardaki rolü, tam aydınlatılamamakla birlikte bu konuda bir çok çalışma devam etmektedir. ROT'un otoimmünitenin başlangıcına sebep olan gen promoterlerini aktive edebileceği, sitokinler, virüsler, radyasyon, retinoik asit ve oksidan diğer moleküllerin etkilerini arttırabileceği bilinmektedir (228). Tiroid dokusunda ROT, iyot organifikasyonu sırasında üretilmekte, araştırmacılar artan ROT üretiminin otoimmünite gelişimine sebep olan gen promoterlerinin ekspresyonuna sebep olabileceğini bildirmektedir (229).

İyot, tirositlere girdikten sonra tiroperoksidazlar tarafından Tg molekülünün iyodinasyonu gerçekleşir. Bu sırada NADPH oksidaz kaskadı serbest radikaller ve $O_2^{\cdot -}$ oluşturarak H_2O_2 üretimini sağlar. H_2O_2 , Tg'nin iyodinasyonu için gereklidir (230). Ancak, H_2O_2 aynı zamanda intraselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) promoter bölgenin de aktivasyonunu sağlamaktadır. Özellikle genetik olarak yatkın hastalarda, iyodinasyon safhasında üretilen H_2O_2 , tirositler içerisinde bu gen bölgesinin aşırı ekspresyonuna sebep olabilmektedir. Artan ekspresyon sonucunda ise dokuda sitokin salınımı başlar ve mononükleer hücre infiltrasyonu gözlemlenir (231).

2.4. Antioksidan Savunma Sistemi

2.4.1. Tanımlar ve Sınıflandırma

Antioksidan, düşük konsantrasyonlarda okside olabilir bir substratın oksidasyonunu engelleyen ya da geciktiren moleküllerin genel adıdır (184,232). Antioksidanların organizmadaki görevi, oksidatif stresi azaltmak, DNA mutasyonlarını engellemek ve malign değişimleri önlemektir. Epidemiyolojik çalışmalarda, antioksidanların ROT aktivitesini dengelemek, kanser ve diğer dejeneratif hastalıkların insidansını azaltmak gibi görevleri olduğu belirlenmiştir. Ancak, sürekli ROT üretimi durumunda organizmanın antioksidan kapasitesi yetersiz kalır ve patolojik durumların ortaya çıkışı tetiklenmiş olur (233).

En çok üzerinde çalışma yapılan antioksidan sistemler, ROT varlığını engelleyen ya da oluşan ROT'ları yakalayan sistemlerdir (234). Bu sistemler vücut sıvılarında ya da farklı hücre kompartmanlarında bulunan enzimatik ve non-enzimatik sistemlerdir. Hücrelerde bulunan diğer antioksidan sistemler ise, oksidatif stres sonucu oluşan hasarın onarımı ve hasar görmüş biyomoleküllerin hücre metabolizmasında değişikliklere sebep olmadan uzaklaştırılmasından sorumlu olan sistemlerdir (234). Bu onarım sistemleri, belli enzimler aracılığıyla oksidatif hasara uğrayan nükleik asitlerin onarımını, proteolitik sistemler aracılığıyla okside proteinlerin yok edilmesini, fosfolipitler, peroksidazlar ve açıl transferazlar aracılığı ile okside lipidlerin tamir edilmesini sağlar (235).

Normal fizyolojik şartlarda prooksidan-antioksidan denge prooksidan tarafa kayar. Bu şekilde düşük seviyeli bir oksidatif stres oluşturularak endojen antioksidan sistemin çalışması ve organizmanın kendini koruması sağlanmış olur (194). Eğer bir hastalık veya çevresel olarak oksidan bir kimyasal maddeye maruziyet söz konusu olursa antioksidan sistemler ve onarım sistemleri bu durumla yeterince baş edemez. Bu da dışarıdan antioksidan takviyesi ihtiyacı doğurur. Bununla birlikte, kanser tedavisi sırasında antioksidan kullanımı konusu halen çelişkilidir (184,232,234).

Biyolojik antioksidanlar endojen veya eksojen kaynaklı olmalarına bakılmaksızın enzimatik (SOD, CAT, GPx1 gibi) ve non-enzimatik (tiyoller, GSH, siklooksijenaz ve lipooksijenaz inhibitörleri, Se ve koenzim Q10 gibi antioksidan enzim kofaktörleri, C vitamini, E vitamini vb.) olmak üzere iki farklı grupta toplanabilir (236). Eksojen antioksidanların uygun miktarlarda alımı hücre antioksidan kapasitesini değişmeden sabit tutabilmesini sağlar (176).

Birincil savunma sistemi enzimatik antioksidanları içermektedir. İkincil savunma sistemi ise düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar ve indirgenmiş tiyollerden (redükte GSH gibi) ibarettir. Daha sonra ise sırasıyla, değişen molekül ağırlıklarında antioksidanlar, suda veya yağda çözünebilen tokoferol, askorbat, polifenoller gibi antioksidanlar ve urat gibi metabolik moleküller vücudun biyolojik antioksidan savunma mekanizmasını oluşturur. Bu moleküller hücrelerde belirli bölgelerde lokalize olarak oksidatif hasara karşı hücreyi korurlar (184,191,237-239). Yapılan bazı çalışmalarda ise, normal metabolizmanın dışarıdan antioksidan alımı olmaksızın oksidatif stresle başa çıkma yeteneğinin olduğu, dışarıdan yapılan antioksidan takviyesinin minimal etkinliği olduğu gösterilmiştir (240,241).

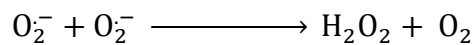
Sebze ve meyvelerin içerisinde bulunan eksojen antioksidanların, endojen antioksidanlar gibi davrandığı bilinmektedir. C vitamini, E vitamini ve fenolik bileşikler bilinen en güçlü eksojen kaynaklı antioksidanlardır. Klinik çalışmalarda meyve, sebze, tam tahıl, baklagiller ve omega-3 yönünden zengin diyetin, koruyucu ajan gibi davranacağı ve oksidatif stresi ve takiben oluşabilecek patolojik durumları engelleyebileceği kanıtlanmıştır (242).

Antioksidan moleküllerin çalışma şekilleri hedefledikleri moleküllere göre oldukça farklılık göstermektedir. Bu durumda otooksidasyon ile ROT ve substratı arasında oluşan oksidasyon reaksiyonları zinciri, antioksidanlar tarafından engellenir ve buradaki antioksidanlar, zincir kırıcı antioksidan olarak görev yapar. Gıda endüstrisinde antioksidanların yaygın kullanımı mevcuttur. Diyet ile alınan antioksidanlar, radikal zincir reaksiyonlarını engelleyerek, metal şelatları oluşturarak, oksidatif enzim inhibitörü olarak ya da antioksidan enzim kofaktörü olarak davranabilir (236).

2.4.2. Antioksidan Enzimler

Süperoksit Dismutaz

Süperoksit dismutaz, $O_2^{\cdot -}$ 'in dismutasyonunu sağlar ve bu radikali H_2O_2 'ye dönüştürerek etki gösterir. Bu reaksiyon aşağıda gösterilmiştir. İlk olarak 1969 yılında McCord ve Fridovich tarafından insan eritrositlerinde "eritrokuprein" olarak tanımlanmıştır. Memeli metabolizmasında 3 çeşit SOD bulunur: sitozolde bulunan CuZn-SOD (SOD1), mitokondriyal matrikste bulunan Mangan (Mn)-SOD (SOD2) ve ekstraselüler SOD (SOD3). Bu üç SOD türü de en çok renal tübüllerde eksprese edilmektedir (210,243). Son yıllarda yapılan bir çalışma ile SOD1'in böbrek yetmezliğinde oksidatif strese karşı sentezlenen majör antioksidan olduğu gösterilmiştir (244).

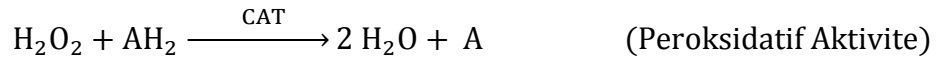
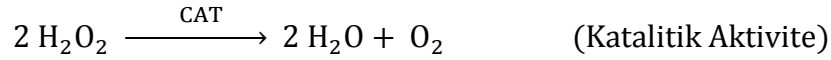


SOD, yüksek hızlı ve Ping Pong tipi bir mekanizma ile, aktif bölgesindeki metal iyonu sayesinde oksidasyon ve redüksiyonu sağlayarak $O_2^{\cdot -}$ 'nin ortadan kaldırılmasını sağlar (245). SOD izozimlerinin, H_2O_2 ve potasyum siyanür (KCN)'e karşı hassasiyetleri değişmektedir. CuZn-SOD, siyanür tarafından tamamen inhibe edilir (245). CuZn-SOD, yaklaşık 32 kDa ağırlığında iki alt birimden oluşur ve her bir alt birim aktif bölgesinde Cu ve Zn atomu içermektedir. CuZn-SOD'nin antioksidan savunma sisteminde önemli bir rol oynadığı düşünülmekle birlikte,

Cu ve Zn suplementasyonu yapılmış deney hayvanlarında, güçlü immün yanıt ve yüksek SOD aktivitesi gözlenmiştir (168,245).

Katalaz

CAT, H₂O₂'nin suya dönüştürülmesini sağlayan indirgenme reaksiyonlarından sorumlu olan en önemli antioksidan enzimlerden biridir. Aktif bölgesinde ferriprotoporfirin içerir, her biri yaklaşık 60 kDa ağırlığında dört üniteden oluşmuş tetramerik bir enzimdir (245,246). Hem katalitik, hem peroksidatif etkiye sahip CAT, katalitik aktivitesi sayesinde H₂O₂'nin, H₂O ve O₂'e dönüşümünü sağlarken, peroksidatif aktivitesi sayesinde metanol, etanol, formaldehit, formik asit veya fenoller gibi hidrojen donörlerinin, H₂O₂ tarafından oksidasyonunu katalizler. Peroksidaz aktivitesi, katalitik aktivitesine göre daha yavaştır. CAT, 1 dk.'da 40 milyon H₂O₂ molekülünün su ve oksijene dönüşümünü katalizleyebilir (245,246).



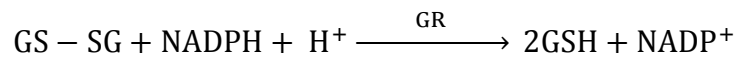
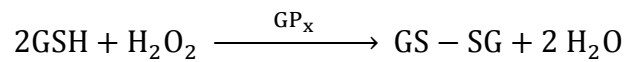
Hücrelerin, organların ve dokuların neredeyse tamamında, özellikle karaciğer ve eritrositlerde ise yüksek miktarlarda sentezlenmektedir, Cu gibi metallerin yarışmalı olmayan bir şekilde, siyanürün ise yarışmalı olarak CAT'ı inhibe edebileceği bildirilmiştir (210).

Glutasyon Peroksidaz

Hücre içi antioksidan savunma sisteminin önemli bir bileşeni olan GPx'ler ROT'a karşı anahtar enzimler olarak bulunmaktadır. GPx'ler sitozol ve mitokondride 2:1 oranında bulunurlar (247). Bu enzimler Se bağımlı ve Se bağımlı olmayanlar olmak üzere iki grupta incelenebilir.

Selenyum bağımlı GPx'ler Se içeren tetramerik glikoproteinlerdir ve aktif bölgelerinde kovalan bağlı dört adet SeSis formunda Se içerir. Bu enzimler her

molekülünde 4 atom g Se taşır (245,248). Memelilerde 5 izozimi bulunmaktadır. GPx1 (eritrosit ve dokularda) ve GPx3 (plazmada) H₂O₂'nin indirgenmesinden sorumludur. Bu enzimler indirgenmiş GSH elektron donörü gibi davranır ve serbest tiyol grupları disülfid bağları yaparak okside olur (194). Diğer taraftan, GPx4 tüm diğer GPx'lerin indirgeyebildiği H₂O₂ ve alkil peroksitler gibi mutata substratların yanında fosfolipit, lipoprotein ve kolesterol esterlerinin üzerindeki hidroperoksitleri de indirger.



2.4.3. Glutasyon

Glutasyon, γ -L-glutamil-L-sisteinil glisin yapısında atipik bir tripeptittir. Vücutta L-sistein, L-glutamik asit ve glisinden sentezlenir, hücre redoks dengesinin sağlanmasında ve oksidatif cevabın verilmesinde önemli bir rolü vardır (249,250).

İnsan plazması yüksek konsantrasyonlarda GSH içerir (1 μM), hücre içi konsantrasyonu ise ortalama 5 mM'dır. En yüksek GSH konsantrasyonu KC'de bulunmaktadır. GSH vücutta okside (GSSG) ya da redükte halde bulunabilir. GSH yapısındaki tiyol grubu, stabil olmayan moleküllerin redüklenmesinden sorumludur, ancak bunu yaparken inaktif hale gelir ve iki GSH birleşerek GSSG oluşturur. GSSG glutasyon redüktaz (GR) ile tekrar GSH'a dönüştürülerek işlevsel hale gelir (251-253).

Oksidatif stres oluştuğunda, GSSG'nin GSH'a dönüşme hızı azalır ve hücre içerisinde GSSG artışı gözlenir. Bu da oksidatif stres varlığını göstermektedir. GSH sitozol, mikrozom ve mitokondride de birçok konjugasyon ve redüksiyon reaksiyonunda substrat olarak yer almaktadır (254). Özetle GSH, metabolizma reaksiyonları ve serbest radikallerin uzaklaştırılmasında, C vitamini, E vitamini gibi eksojen kaynaklı antioksidanların redüksiyonlarının gerçekleştirilmesinde, NO⁻ döngüsünün düzenlenmesinde, DNA sentez ve onarımında, protein

sentezinde protaglandin sentezinde, aminoasit transportunda, enzim aktivasyonunda ve bu sırada gerçekleşen metabolik ve biyokimyasal olayların devamlılığının sağlanmasında ve Fe metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (255-258).

2.5. İyot

İyot eksikliği, tüm dünyada oldukça önemli bir toplum sağlığı sorunudur. Başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyada, orta ve hafif iyot eksikliği gözlenmekle birlikte, halen milyarlarca insan iyot eksikliği tehlikesine sahiptir. Dünya genelinde yemek tuzlarına iyot eklenmesi ile iyot alımını artırma stratejisi izlenmiştir. İyot eksikliğinden en çok etkilenen popülasyonlar ise, gebe kadınlar, yeni doğanlar ve okul çağındaki çocuklardır (259,260).

İyot eksikliğine bağlı olarak guatr, hipotiroidizm ve yeni doğanlarda hipotiroidizm kaynaklı beyin hasarı gibi durumlar ortaya çıkabilir. Diğer taraftan, fazla iyot alımı da farklı tiroid sorunlarına neden olabilir (261). İyota bağlı gelişebilecek tiroid hastalığı riski, yaş, cinsiyet, genetik yapı, çevresel faktörler, tiroid hastalığı geçmişi, eşlik eden başka hastalıklar ve ilaç kullanımına göre de kişiden kişiye farklılık gösterebilir (262).

Ağır ve uzun iyot eksikliğine bağlı olarak erken gestasyon döneminde gelişen maternal ve fetal hipotiroidemi, nöronal migrasyonun bozulması ve beyin miyelinizasyonunun olumsuz etkilenmesine neden olur. Sonuçta, geri dönüşümü olmayan nörolojik sekeller oluşabilir. Kronik iyot eksikliği olan yörelerde yaşayan çocuklarda entellektüel fonksiyonlarda bozulma ve motor becerilerinde azalma gözlenir. Ağır ve kronik iyot eksikliğinin çocuklarda IQ düzeyinde 12-13.5 puanlık bir azalmaya neden olduğu bildirilmektedir. In utero dönemde ağır iyot eksikliğine maruziyet, çocuklarda kretenizm ve ileri derecede boy kısalığına yol açar. İyot eksikliği, subklinik hipotiroidi görülmesinin ana nedenleri arasındadır. Hafif iyot eksikliği gözlenen ve TSH düzeyleri yüksek okul çocuklarında iyot replasmanı, lipid profilini düzeltir ve insulin düzeylerinde azalmalara neden olur (263).

Avrupa Birliği Sağlık ve Tüketiciyi Koruma Komisyonu (The Health and Consumer Protection Directorate-General of the European Commission) (264) ve ABD Ulusal Akademiler Tıp Enstitüsü Gıda ve Beslenme Kurulu (The Food and Nutrition Board of the U.S. Institute of Medicine of the National Academies) (265) tarafından belirlenen iyota ait RDA dozu ve üst limiti (UL) **Tablo 2.1.**'de gösterilmiştir. Doğal ya da yapay iyot kaynaklarının fazla olmasına bağlı olarak, yüksek iyot seviyelerine ulaşılabilmesi oldukça kolaydır. Çok yüksek dozlarda iyot maruziyeti özellikle yatkınlığı bulunan hastalarda ciddi tiroid fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (266).

Tuz yoluyla fizyolojik seviyelerde iyot sağlanması, uluslararası olarak güvenli kabul edilmiş bir korunma yöntemidir. Bu yöntemle, popülasyonların normal seviyelerin üzerinde iyot alması da engellenmiş olmaktadır. Ancak yine de, iyotça zengin tuz ile beslenen toplumlarda dahi uzun süreli iyot eksikliğine bağlı olarak tiroid hastalıkları gözlenebilmektedir (266).

Günümüzde, gıda takviyeleri, multivitaminler ve OTC ilaçlar yeni iyot kaynakları olarak hayatımıza girmektedir. Bu ilaçlar ile ilgili ulusal düzenlemeler ülkeden ülkeye değişmektedir ve etiketlerinde yanıltıcı bilgiler bulunabilmektedir. Birçok takviye, multivitamin ve OTC ilacın içeriğinde günlük alım dozunun çok üzerinde iyot içerdiği belirlenmiştir (267-269). Amerikan Tiroid Birliği (The American Thyroid Association) yayınladığı bir bildiriye 500 µg/gün'den daha fazla iyot içeren ürünlerin kullanılmaması gerektiğini belirtmiştir (85).

Tablo 2.1. Avrupa Birliği Sağlık ve Tüketiciyi Koruma Komisyonu ve ABD Ulusal Akademiler Tıp Enstitüsü Gıda ve Beslenme Kurulu tarafından belirlenen iyota ait RDA ve UL Değerleri.

YAŞ	RDA** (µg/gün)	UL*** (µg/gün)	
		Avrupa Birliği Sağlık ve Tüketiciyi Koruma Komisyonu	Amerikan Ulusal Akademiler Tıp Enstitüsü Gıda ve Beslenme Kurulu
0-12 ay	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
1-3 yaş	90	200	200
4-6 yaş	90	250	300
7-8 yaş	90	300	300
9-10 yaş	120	300	600
11-13 yaş	120	450	600
14 yaş	150	450	900
15-17 yaş	150	500	900
Yetişkin	150	600	1100
Hamileler	220	600	14-18 yaş: 900 19+ yaş: 1,100
Emziren Anneler	290	600	14-18 yaş: 900 19+ yaş: 1,100

** RDA (Recommended Dietary Allowance): Sağlıklı bireylerin yaklaşık % 97-98'inde yeterli seviyeye ulaşılması için besinler ile alınması gereken ortalama miktar

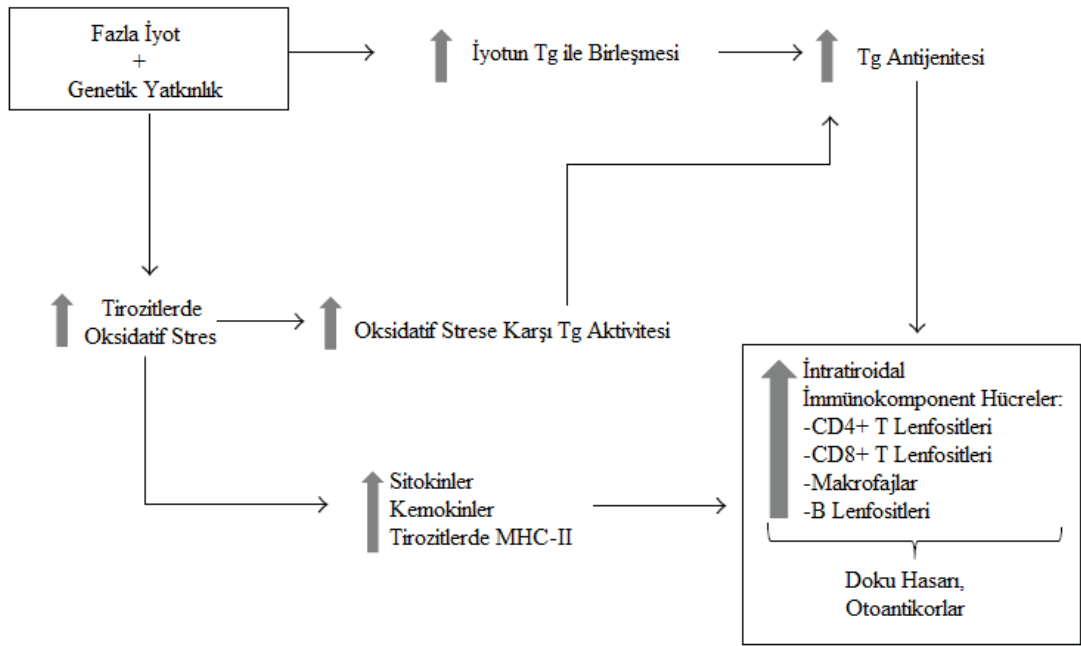
***UL (Üst Limit): Popülasyondaki bireylerin büyük bir çoğunluğunda sağlık sorununa neden olmaksızın alınabilecek en yüksek günlük alım düzeyi olarak tanımlanmıştır.

2.5.1. Yüksek İyot Alımı ve Tiroid Otoimmünitesi

Yüksek miktarda iyot alımının, genetik olarak yatkın hayvanlarda ve insanlarda tiroid otoimmünitesine sebep olduğu bilinmektedir (270). İyotun, diğer mekanizmalarla birlikte doza bağımlı bir şekilde tiroid otoimmünitesini arttırdığı düşünülmektedir (**Şekil 2.2**).

Tiroid dokusunda iyot oksidasyonu ve organifikasyonu için oksidasyon gereklidir. Ancak, iyot miktarı arttıkça ROT üretimi de artarak, dokuda oksidatif stres oluşumuna sebep olur (229). Bu artış bir süre tiroid dokusu tarafından

kompanse edilse de, genetik olarak yatkın dokuda proinflamatuvar sürecin başlaması ve takiben hücre hasarı ve hücre ölümünün (apoptoz ve nekroz) gerçekleşmesi kaçınılmazdır. Bu süreçte, tirozitlerde sitokin ve kemokinlerin salınımı (271,272), MHC Class 2 salınımı (273) ve intraselüler adezyon molekülü ekspresyonu (231) artar. Buna ek olarak, yüksek miktarda iyot, daha fazla iyot organifikasyonu ve ROT kaynaklı Tg proteolizisi nedeniyle tirozitlerin 3D yapısının değişmesine de neden olabilir (274,275).



Şekil 2.2. İyot artışı ve otoimmünite

Birçok insan çalışmasında, otoimmün tiroidit ve iyot maruziyeti arasında pozitif korelasyon olabileceği gösterilmiştir. Çin'de 5 yıl boyunca hastaların takip edildiği bir çalışmada, kronik olarak yüksek iyot maruziyeti ile anti-Tg arasında korelasyon saptanmış, yüksek iyot alımının anti-Tg'si pozitif olan hastalarda hipotiroidizm gelişme riskini arttırdığı belirlenmiştir (276). Ayrıca, birçok ülkede yapılan çalışmalarda, iyot profilaksisi ile HT görülme sıklığı (277), anti-TPO (278) ve anti-Tg (279) arasında bir ilişki saptanmıştır. Slovenya'da yapılan bir çalışmada, ülkede satılan tuzlardaki potasyum iyodür miktarının 10 mg/kg'dan 25 mg/kg'a yükseltilmesi sonucu HT görülme insidansının da arttığı saptanmıştır

(280). 2001 yılında Yunansitan’da okul çağındaki kız çocukları ile yapılan bir başka çalışmada ise, yetersiz iyot alanların, daha sonra yeterli veya yüksek iyot alması sonucu tiroid otoimmünitesi görülme sıklığının % 3,3’ten % 9,6’ya yükseldiği belirlenmiştir (281).

2.6. Selenyum ve Selenoproteinler

2.6.1. Selenyum: Tarihçesi, Doğal Formları, Toksisitesi ve Fonksiyonları

Selenyum, periyodik tabloda 6A grubunda bulunan bir elementtir. Doğada 4 inorganik oksidasyon durumunda bulunur. Selenat, SeO_4^{2-} , selenit ve SeO_3^{2-} molekülleri suda oldukça yüksek çözünürlüğe sahiptir ve düşük konsantrasyonlarda biyolojik sistemlere toksik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Buna karşın Se^0 toksik değildir ve suda çözünmez. Selenit ve Se^{2-} oldukça toksik ve reaktiftir; ancak kolaylıkla okside olabilir (282).

Selenyumun varlığı 1818 yılında Jöns Jacob Berzelius tarafından bulunmuş ve elektrik/fotoelektrik özellikleri sayesinde dikkat çekmiştir. Toksisitesi hakkındaki çalışmalar ise yüksek dozda sodyum selenit alan bir hastanın ölümü ile başlamıştır (283). Birkaç yıl sonra, Amerika’nın bazı bölgelerinde mısır yeminden dolayı binlerce koyun ve sığır ölmüş, nedeninin ise mısırın doğal olarak içerdiği yüksek miktarda Se olduğu belirtilmiştir. 1943 yılında Se karsinojen olarak tanımlanmış ve terapötik kullanımı durdurulmuştur (284). Sonraki yıllarda Se, “esansiyel zehir” ve “toksin” isimleriyle anılmış, metabolizma için gerekli bir eser element olsa da kullanımıyla ilgili şüpheler varlığını korumuştur (285,286).

Organizmanın optimal şartlarda çalışması için gerekli olan Se miktarı kesin olarak bilinmemekle birlikte, özellikle son yıllarda Se’un günlük takviye olarak kullanımı mevcuttur (287). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH- US. National Health Institute) tarafından Se için tavsiye edilen günlük alım miktarı **Tablo 2.2.’de** verilmiştir.

Dünyanın birçok yerinde Se günlük alım düzeyleri düşüktür. Eksiklik hali saç dökülmesi, nörolojik sistem ve deri hastalıkları, diş sorunları gibi birçok ciddi

duruma neden olabilir (288). Gıdalarla alınan Se miktarı topraktaki Se miktarı ile ilişkilidir. Dünya üzerindeki birçok toprakta Se miktarı ortalama 0,1-2 mg/kg'dır (289,290); ancak Danimarka, Finlandiya, Rusya ve Çin'in bazı bölgelerinde topraktaki Se miktarı oldukça düşüktür (291). Amerika'nın büyük bir bölümünde, Kanada, İrlanda ve Kolombiya'da ise topraktaki Se miktarı dünya ortalamasının üzerindedir (291).

Tablo 2.2. Se için tavsiye edilen günlük alım miktarı (RDA*).

Yaş	Erkek	Kadın	Hamilelik	Laktasyon
0-6 Ay	15 µg	15 µg		
7-12 Ay	20 µg	20 µg		
1-3 Yaş	20 µg	20 µg		
4-8 Yaş	30 µg	30 µg		
9-13 Yaş	40 µg	40 µg		
14-18 Yaş	55 µg	55 µg	60 µg	70 µg
19-50 Yaş	55 µg	55 µg	60 µg	70 µg
+51 Yaş	55 µg	55 µg		

* RDA (Recommended Dietary Allowance): Sağlıklı bireylerin yaklaşık % 97-98'inde yeterli seviyeye ulaşılması için besinler ile alınması gereken ortalama miktar

Bitkilerde bulunan Se'un biyoyararlanımı bitkinin yetiştiği toprağın pH'sı, toprakta sülfatlar gibi iyonların varlığı, topraktaki mikrobiyal aktivite, toprağın sıcaklığı ve diğer iklimsel şartlara göre değişmektedir (292,293). Bunların yanında Se formu da oldukça önemlidir. Örneğin, selenat molekülü, selenitten daha iyi çözünür, ancak daha az absorbe olur (291).

Yüksek dozda Se maruziyeti ile ilgili birçok rapor, mesleki maruziyet ya da kazayla oral inorganik Se maruziyeti vakalarıdır. Bu raporlara göre, yüksek dozda ve akut Se maruziyeti hipotansiyon, solunum güçlüğü ve nefeste sarımsak kokusu gibi etkilere sebep olabilir (291,294,295).

1960'larda Çin'in Hubei bölgesinde endemik kronik selenosis durumu gözlenmiş ve yapılan araştırmalarda bu durumun yerel tarım ürünlerindeki Se

miktarının yüksek olmasından kaynaklandığı sonucuna varılmıştır (296-299). Bu maruziyet sonucunda insanlarda genellikle saç dökülmesi, tırnaklarda kırılma, nadir olarak da deri lezyonları, hepatomegali, polineurit ve gastrointestinal rahatsızlıklar gözlenmiştir.

Son yıllarda tanımlanan ve 21. aminoasit olarak isimlendirilen SeSis, özel bir biyosentez yolağı ile sentezlenir (300,301). SeSis biyolojik pH'da anyon şeklinde bulunduğu, GPx, TR ve format dehidrogenaz gibi enzimlerin katalitik bölgelerinde yer aldığı için biyolojik redoks reaksiyonlarında önemli bir role sahiptir (300,302).

2.6.2. Selenyum Eksikliğinin İnsanlardaki Etkileri

Selenyum eksikliği iki farklı patolojik duruma neden olabilir. Bunlar Kaschin-Beck hastalığı ve Keshan hastalığı'dır. Bu hastalıklar Çin ve Rusya'nın kırsal bölgelerinde, genel olarak da Doğu Sibirya'da gıdalardaki çok düşük Se sebebiyle gözlenirler (303). Bunun dışında, birçok hastalık patogenezinde Se eksikliğinin de rolü olabileceği bilinmektedir (304,305).

Kaschin-Beck Hastalığı ve Selenyum

Kaschin-Beck hastalığı, epifiz ve eklem kıkırdağını etkileyen bir kondrodistrofi durumudur. Genişlemiş eklemler, özellikle ayak ve el parmakları olmak üzere ekstremitelerde kısılalığı, daha ciddi durumlarda ise cüceliğe kadar varan tablolar ile karakterizedir (291,306). Kaschin-Beck hastalığının primer sebebinin Se eksikliği olup olmadığı kesin değildir; ancak bu hastalıkla oluşan tabloya olumsuz bir katkısının olabileceği belirtilmektedir (291).

Keshan Hastalığı ve Selenyum

Keshan hastalığı, en sık 2-10 yaş arası çocuklarda, daha nadir olarak da doğurganlık yaşına gelmiş kadınlarda gözlenen bir multifaktöriyel miyokardittir (307,308). Hastalık belirtileri, yetersiz kardiyak fonksiyon, kardiyak büyüme, aritmi, elektrokardiyografik ve radyografik anormalliklerdir. 100 yıldan daha uzun süre önce ilk olarak Çin'de tanımlanmıştır. Etiyolojisine Se eksikliğinin de olumsuz bir katkısının olabileceği ancak 1935 yılında kanıtlanmıştır (306).

Hastalık ortaya çıktıktan sonra Se suplemantasyonunun çok yararı olmasa da, RNA virüsleri gibi diğer patojenlerin etkinliğini azaltmak amacıyla hastaya Se ve diğer antioksidan moleküllerin verilmesi önerilir (306,309,310).

Tiroid Fonksiyonları ve Selenyum

Tiroid vücutta en yüksek Se konsantrasyonuna sahip olan dokudur (311). Tip I, II ve III DIO'lar selenoenzim oldukları için Se tiroid bezi için oldukça önemlidir (312). DIO'lar, T₄'ün T₃'e dönüşümünü sağlar, bu nedenle Se miktarındaki düşüşün (< 0,9 µmol/L), yenidoğan ve yaşlılarda T₄/T₃ oranında değişime neden olduğu gösterilmiştir (312). Ayrıca, GPx yapısındaki Se, T₄ ve T₃ oluşturmak üzere TPO'nun H₂O₂ kullanımını engellemek suretiyle tiroid hücrelerini H₂O₂'den korur (311). Yapılan bir diğer çalışmada ise, Se'un otoimmün hipertiroidizmde (Grave's hastalığı) pozitif etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (313).

Son yıllarda araştırmacılar, HT gibi otoimmün tiroid hastalıklarında Se'un koruyucu ve/veya tedavi edici etkinliğini değerlendiren çalışmalar yapmaktadır, ancak elde edilen sonuçlar çelişkilidir (21). Yapılan çalışmaların bir kısmında HT hastalarında artan anti-TPO ve anti-Tg düzeylerinde azalma gözlenirken, bazı çalışmalarda bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (314,315).

HT ve diğer otoimmün hastalıklarda Se takviyesinin, GPx ve TR aktivitelerini arttırarak ve H₂O₂ seviyelerini azaltarak inflamatuvar ve immün yanıtları düzenlediği düşünülmektedir (316,317). Se alımı yeterli seviyelerde olduğunda hücre içi GPx ve TR enzimlerinin tiroisitleri oksidatif stresten koruduğu bildirilmektedir (26,27). Dolayısıyla Se'un tiroid üzerindeki etkinliğinin antioksidan enzim aktivitelerini arttırması ile ilgili olabileceği ve inflamatuvar aktiviteyi azaltması ile ilişkilendirilebileceği belirtilmektedir. Ancak Se takviyesinin, HT için bir tedavi alternatifi olmadığı, yardımcı bir tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilebileceği; hastalık oluşumunda koruyucu/önleyici olabileceği düşünülmektedir (28).

Diğer Hastalıklar ve Selenyum

Viral hastalıkların gelişiminde de Se eksikliğinin rolü olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, virülansı oldukça düşük olan Cocksackie virüsünün, Se eksikliğine sahip konakta kardiyak hasara neden olabilecek kadar virülan etki gösterebileceği belirlenmiştir (310). HIV hastalarının hayatta kalma oranları ile kan Se düzeyleri arasında da ilişki olabileceği belirtilmiştir. Se eksikliği bulunan HIV enfeksiyonlu hastaların, Se eksikliği olmayan hastalara göre 19,9 kat daha fazla ölüm riski taşıdığı belirlenmiştir (318,319). *In vitro* bir çalışma sonucunda Se'un HIV enfeksiyonlarına karşı oldukça koruyucu olabileceği gösterilmiştir (320).

Selenyum ve kardiyovasküler hastalıklar arasında da bir ilişki olabileceği vurgulanmaktadır. Selenoproteinlerin, lipit peroksidasyonuna karşı koruyucu olduğu, enflamasyonu azalttığı ve platelet agregasyonunu engellediği bilinmektedir (318). Amerika'da yapılan bir çalışmada, Se eksikliği gözlenen bölgelerde kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin daha yüksek oranda gerçekleştiği belirtilmiştir (321,322). Se statüsü ve kalp hastalıkları arasındaki ilişkinin kesin olarak belirlenebilmesi için daha geniş epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kan Se düzeyleri ile özellikle erkeklerde çeşitli kanser türleri görülmesi arasında ters bir ilişkinin olduğu saptanmıştır (323). Prospektif bir çalışmada, Se desteğinin akciğer, mesane, kolorektal, karaciğer, tiroid ve prostat kanserlerine karşı koruyucu etkileri olabileceği gösterilmiştir (324). Kimyasal formuna ve dozuna bağlı olmakla birlikte Se, genel olarak antikarsinojen olarak düşünülmektedir (325). Selenit, selenodiglutasyon, metilselenol, SeMet ve Se-metilselenosistein gibi Se metabolitlerinin endojen ve eksojen karsinojen metabolizmasını etkileyebileceği bilinmektedir (326,327). Yine de antikarsinojenik etkinin asıl mekanizması halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca, Se'un DNA onarım proseslerini etkilemesi ve antioksidan etkinliği aracılığı ile yaşlanmanın etkilerini de azalttığı düşünülmektedir (328-332).

2.6.3. Selenoproteinlerin Rolü ve Metabolizması

Selenometiyonin vücutta SeSis'e de dönüşebilir. Ancak dışarıdan alınan SeSis ve SeMet üzerinden üretilen SeSis, vücutta selenoprotein sentezi için

kullanılmaz. SeSis vücutta, öncelikli olarak β -liyaz aktivitesi ile hidrojen selenat (H_2Se)'a, daha sonra selenofosfat sentetaz ile selenofosfata dönüşmektedir. Üretilen selenofosfat SeSis sentezi için kullanılmaktadır (333).

İnsan proteomunda Se taşıyan 25 adet protein bulunmakta ve bunlardan en bilinenleri 5 farklı GPx, 3 farklı DIO, 3 farklı TR ve SePP'dir. Bu proteinlere ve diğerlerine ait bilgiler **Tablo 2.3.**'de gösterilmiştir.

Selenoproteinlerin oksidatif strese karşı koruyucu etkileri bulunmaktadır. Ayrıca, bu proteinlerden bazıları Se depolanması ve taşınmasına, SeSis sentezinden redoks sinyallerinin düzenlenmesine kadar birçok metabolik olayda rol almaktadır (334,335). SeSis molekülü, sistenin kendisinden daha nükleofil olduğu için, elektrofil substratlar ile birlikte daha yüksek reaktiviteye sahip olmakta, bu da redoks reaksiyonlarında yer almasını kolaylaştırmaktadır (336,337).

Glutasyon peroksidaz 1, insanda tanımlanan ilk selenoproteindir (338). Bugün GPx ailesi insanda en iyi tanımlanan selenoprotein grubudur ve 5 izozimi bulunmaktadır (339). GPx ailesinin her bireyinin vücuttaki lokalizasyonu farklıdır ve spesifik substratları bulunmaktadır. Bu enzimlerin vücut Se düzeyine göre ekspresyonları ve aktiviteleri belirlenmektedir (338).

Tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, 5 izozimin de GPx1 ile aynı katalitik mekanizmayı kullandığı ve bu mekanizmada SeSis, triptofan ve glutaminin de görev aldığı düşünülmektedir (340). Prabhakar ve ark. tarafından tanımlanan mekanizma **Şekil 2.3.**'de gösterilmiştir. İlk aşamada H_2O_2 aracılığıyla selenol anyonunun oksidasyonu gerçekleşir. İkinci basamakta, oluşan selenik asit, GSH ile etkileşerek selenosülfite (E-Se-SG) oluşturur. Üçüncü basamakta, GSH selenosülfite yeniden saldırarak GS-SG oluşturur ve enzimin aktif formuna dönüşmesini sağlar. GPx1, organizmada en çok üretilen ve neredeyse her dokuda bulunan bir selenoproteindir ve özellikle karaciğerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan homotetramerik sitozolik bir enzimdir (339,341,342).

GPx1, Se statüsündeki değişimlere en hassas olan enzimdir; Se seviyelerindeki düşüş bu enzimin mRNA ve protein seviyelerinde de düşüşe sebep olmaktadır (343). GPx2'in, temel olarak gastrointestinal kanalda

Tablo 2.3. Organizmada bulunan selenoproteinler, fonksiyonları ve ilişkili olduğu hastalıklar.

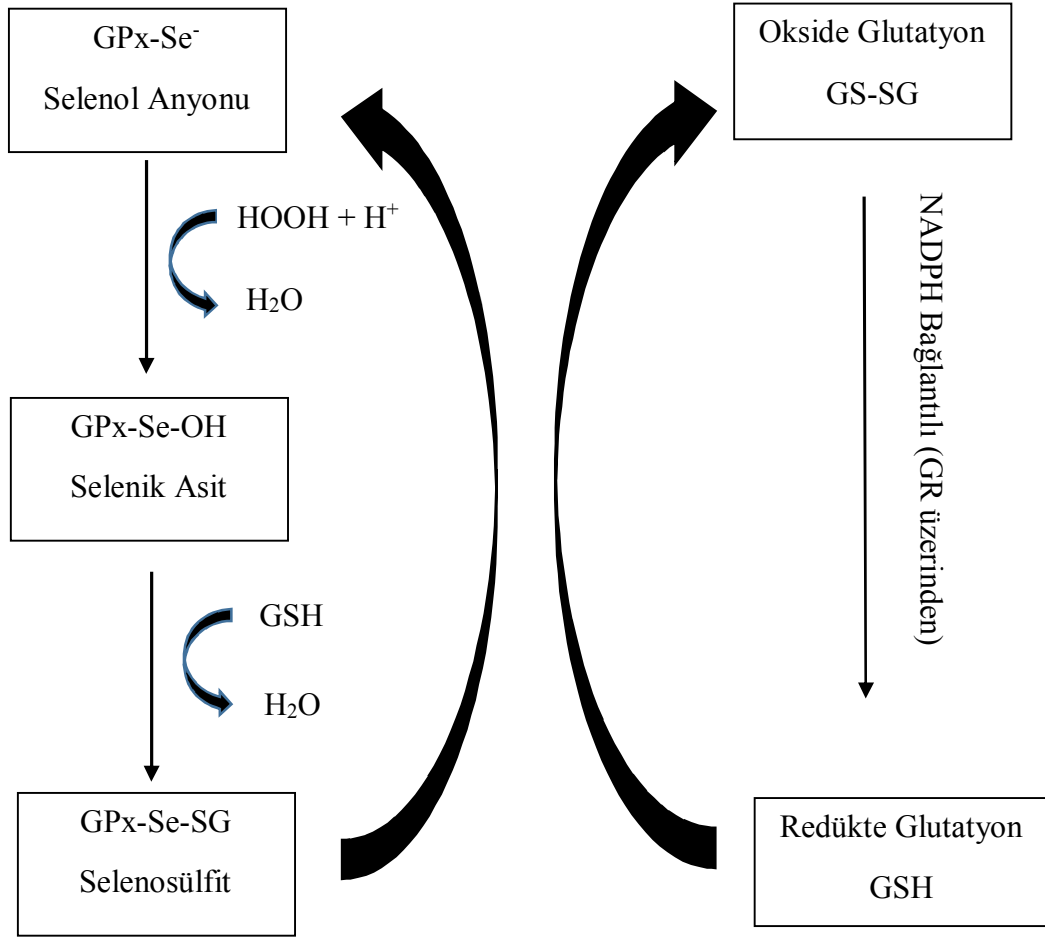
Selenoprotein Adı	Fonksiyon	Se Etkisi ve İlişkili Olduğu Hastalık
GPx1: Sitoplazmik Glutasyon Peroksidaz	• Oksidatif Strese karşı koruyucu rol	• Diyet ile alınan Se miktarına duyarlı • Kardiyovasküler hastalıklar
GPx2: Gastrointestinal Glutasyon Peroksidaz	• Oksidatif Strese karşı koruyucu rol	• Se değişimlerine nispeten daha dayanıklı • Bağırsak kanseri
GPx3: Plazma Glutasyon Peroksidaz	• Antioksidan	• Se değişimlerine karşı hassas • Kardiyovasküler koruma
GPx4: Fosfolipit Hidroperoksit Glutasyon Peroksidaz	• Antioksidan • Spermde Yapısal Protein	• Se değişimlerine nispeten daha dayanıklı • İmmün hastalıklar, HIV
GPx6: Olfactory Glutasyon Peroksidaz	?	?
DIO1: Deiyodinaz Tip 1	• Sistemik tiroid hormon üretimi	• Tiroid hastalıkları, Kaschin-Beck
DIO2: Deiyodinaz Tip2	• Lokal tiroid hormon üretimi	• Düşük Se seviyelerinde stabil ekspresyon • Tiroid hastalıkları, Kaschin-Beck
DIO3: Deiyodinaz Tip3	• Tiroid hormon inaktivasyonu	• Tiroid hastalıkları, Kaschin-Beck
TR1: Tiyoredoksin Redüktaz 1 (sitozolik)	• Oksidatif strese karşı	• Yüksek Se seviyelerinde yüksek aktivite • Birçok kanser türünde daha fazla sentezlenir
TR2: Tiyoredoksin Redüktaz 2 (mitokondri)	• Oksidatif strese karşı	• Diyetle alınan Se miktarı ile orantılı
TR3: Tiyoredoksin Redüktaz 3 (testis)	• Oksidatif strese karşı	?
Selenoprotein H (çekirdek)	• Transkripsiyon faktörü, • Oksidatif strese karşı	?
Selenoprotein I	• Fosfolipit biyosentezi	?
Selenoprotein K (Endoplazmik retikulum)	?	?
Selenoprotein M (Sep 15) (Endoplazmik retikulum)	• Oksidoredüktaz	?
Selenoprotein N (Endoplazmik retikulum)	• Ca ²⁺ sinyalizasyonu	• Multimini core hastalığı, musküler distrofi
Selenoprotein O (Endoplazmik retikulum)	• Olası redoks modülasyonu	?
Selenoprotein P (plazma, sitoplazma)	• Se transportu, oksidatif strese karşı, metal detoksifikasyonu	• Kanser, nörodejeneratif hastalıklar
Selenoprotein R (sitoplazma)	• metilsülfoksil grup detoksifikasyonu	?
Selenoprotein S (Endoplazmik retikulum)	• Hatalı proteinlerin temizlenmesi	• İnflamatuvar yanıt
Selenoprotein T (Endoplazmik retikulum)	• Ca ²⁺ taşınması	?
Selenoprotein V (testis)	?	?
Selenoprotein W	• Oksidatif Strese karşı	• Dışarıdan alınan Se ile bağlantılı
Selenofosfat Sentetaz	• Selenoprotein sentezi	• Tiroid hastalıkları

sentezlediği kabul edilmekle birlikte, karaciğerde de bulunmaktadır ve asıl görevi intestinal epiteli oksidatif strese karşı korumaktır (344). Diğer bir selenoenzim GPx3, plazmada bulunur ve plazmadaki Se miktarının % 20'sini içerir; bu oran vücuda alınan Se seviyelerine göre değişse de, GPx3 aktivitesi Se düzeyinin biyogöstergesi olarak kabul edilir (345,346).

Diğer önemli selenoprotein ailesi TR'lerdir. Okside tiyoredoksinin indirgenmesi için kofaktör olarak NADPH kullanırlar. TR homodimerik piridin nükleotid disülfid redüktaz ailesine dahildir (339). İnsan metabolizmasında bilinen 3 TR vardır: TR1 sitoplazmada, TR2 mitokondride (özellikle prostat, karaciğer ve bağırsakta) TR3 ise testiste spesifik olarak bulunur. TR1 ve TR 2 birçok dokuya dağılmıştır (347). Yapılan çalışmalarda TR'lerin özellikle tümör ve kanser hücre hatlarında yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir (348).

Tiroksinin biyolojik olarak aktif hormon T_3 'e dönüşümünü katalize eden DIO ailesi de 3 farklı izoforma sahiptir: DIO1, DIO2 ve DIO3. Bu enzimlerin hepsi membran-bağlı enzimlerdir ve sekans homolojileri ve katalitik özellikleri aynıdır (349). Bu üç izozim de, gelişimin her aşamasında hem fetal hem de yetişkin doku ya da hücrelerinde, tiroid hormonunun konsantrasyonunu kontrol altında tutabilmek için sentezlenir (350). Bu enzim ailesindeki bozuklukların Kaschin-Beck hastalığı ile ilişkili olduğu ve tiroid disfonksiyonuna sebep olduğu, üstelik bu durumun da I ve Se düzeylerine bağlı olduğu bilinmektedir (351,352).

Deiyodinazlar tiroid hormon aktivasyonunun katalizlenmesinden sorumlu SeSis içeren bir enzim ailesidir (353). DIO'ların selenoprotein olarak tanımlanmasının ardından, tiroid hormon sentezi ve metabolizmasında iyottan sonra en önemli eser elementin Se olduğu anlaşılmış, Se'un tiroid üzerine koruyucu etkileri ve tiroid hormon sentezi ve depolanması sırasında görevli olan SeSis taşıyan proteinlerin tanımlanması ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Ayrıca, Se miktarının dokuya özgü olarak, prohormon olan T_4 'ün lokal aktivasyonundaki, T_4 'ün degradasyonundaki ve DIO'lar aracılığıyla T_3 degradasyonundaki rolünün açıklanabilmesi de mümkün olmuştur (28,353-355). Ancak tiroid hormonlarının deiyodinatif dönüşümünde, metabolizmadaki diğer enzimatik yollardan (karbonhidrat, yağ asitleri ya da proteinler gibi) farklı olarak minimal düzeyde aktif enzime ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle,



Şekil 2.3. GPx'in katalitik mekanizması

yetersiz Se düzeyleri DIO aktivitesini doğrudan etkilemese de, bu metabolik yollarda görev alan selenoenzimleri yüksek substrat konsantrasyonlarında etkiler (356,357).

Selenoproteomun en özgün proteini SePP'dir. SePP, selenoprotein ailesi içerisinde birden fazla SeSis taşıyan tek proteindir. İnsanlarda SePP proteini 10 adet SeSis taşıyan ekstraselüler, monomerik bir glikoproteindir (358,359). SePP, plazmadaki majör selenoproteindir ve plazma Se'sinin % 50'sinden fazlasını taşır (360). Gıdalar ile alınan Se, karaciğere taşınarak SePP sentezi için kullanılır. Beyin ise kendi SePP'sini sentezler ve kendi SePP havuzunu oluşturur. Karaciğerde sentezlenen SePP, plazmaya salınarak hedef dokulara taşınır ve reseptörler aracılığıyla hücrelerin içine alınır. Hücre içerisinde SePP degrade olur ve

yapısında bulunan 10 SeSis'den serbest Se salınır; salınan Se diğer selenoproteinlerin sentezi için kullanılır. İnsan plazmasında bulunan SePP peroksinitritin oluşturduğu oksidasyona karşı koruyucu ve in vitro olarak fosfolipid hidroperoksiti indirgediği gösterilmiştir (361).

Selenyum biyoyararlanımı, sadece dışarıdan alınan Se ile bağlantılı değil, aynı zamanda da SePP'nin fonksiyonlarını yerine getirebilmesi ile de yakından ilişkilidir. Bazı çalışmalarda, SePP'nin tüm bunların dışında GPx aktivitesi, heparin ve ağır metal bağlanma kapasitesi ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (362). Örneğin, SePP yapısının N-terminalinde bulunan ilk SeSis, hücrelere antioksidan kapasite sağlamaktadır (363). Ayrıca, SePP'nin Alzheimer hastalığında amiloid plaklarda lokalize olduğu gösterilmiştir (363). Benzer olarak, sepsis ve Crohn hastalığı gibi inflamatuvar hastalıklarda da SePP'in plazma düzeylerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Bu durum Se statüsü ile enflamasyon ve nörolojik hastalıklar arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmektedir (364).

SePP knock-out farelerde yapılan çalışmalarda, bu proteinin ekspresyonunun olmaması özellikle testis ve beyindeki Se miktarını önemli ölçüde azaltmaktadır; böbrek ve kalp Se düzeyleri testis ve beyine nazaran daha az düşmektedir. Farelerde SePP'nin eksprese edilmemesinin beyin üzerinde çok önemli zıt etkileri vardır. Bu hayvanlarda boy kısalığı, spastiklik, yürüme bozuklukları, yeme ve içme bozuklukları, kilo kaybı ve tutarıklar görülmektedir (365). SePP knock-out farelerin spermlerinde ise başta sperm kuyruklarında fibrilleşme olmak üzere, aksemon, bağlayıcı parça, fibröz kılıf, dış fiberler ve hücre iskeletinde bozukluklar görülmektedir. SePP'nin özellikle siroz gibi karaciğer hastalıklarında düzeyleri azalmaktadır; bunun nedeni temel sentezinin karaciğerde olmasından kaynaklanmaktadır (359).

2.7. Çinko

Çinko, hem yapısal bir komponent olarak hem de temel bir düzenleyici olarak birçok biyolojik makromolekülün yapısında bulunan, fizyolojik süreçlerde önemli rolleri olan, büyüme ve gelişme açısından esansiyel bir elementtir

(366,367). İlk olarak 1869 yılında Raulin tarafından, Zn'nin *Aspergillus* türlerinin büyümesi için gerekli olduğu (368) belirtilmiş; 1934 yılında ise farelerin büyüme ve gelişiminde önemli rolü olduğu gösterilmiştir (369).

Çinkonun vücutta birçok protein ve enzimin yapısında yer aldığı bilinmektedir ve birçok hücresel işlevi bulunmaktadır. Belirli bir biyolojik olayın gerçekleşmesi için Zn birden fazla basamakta düzenleyici olarak görev alabilir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar Zn'nun, aralarında hidrolazlar, transferazlar, oksidoredüktazlar, ligazlar, izomerazlar ve liyazlarında bulunduğu 2700'den fazla enzimin yapısında yer aldığı belirlenmiştir (370). Bu enzimlerin % 70'inde Zn katalitik aktivite gösterir, substrat olarak görev yapar veya enzim aktivitelerini düzenler (370). Ayrıca, Zn genomik stabilitenin sağlanmasında da oldukça önemli bir role sahiptir (371). Zn antioksidan etkiye sahiptir; DNA onarımında ve DNA hasarında verilen yanıtlarda rol alır. Ayrıca, DNA metilasyonu için gerekli olan metiyonin gibi moleküllerin sentezinde görevi vardır (371). Glutamaterjik nöronların sinaptik boşluklarındaki veziküllerde depo edilerek ve salınarak nöronal iletimde de yer alır (372).

Çinko taşıyıcı proteinler hücre içi redoks dengesini doğrudan ya da dolaylı olarak etkiler. Zn'nin yer aldığı oksidan/antioksidan süreçler birbirleriyle bağlantılıdır ve bu bağlantılar henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Bu mekanizmalardan bazıları; i) oksidatif stres ve oksidan üretiminin Zn tarafından kontrol edilmesi (373), ii) redoks reaksiyonlarının başlaması için gerekli olan sistein ve histidin moleküllerine geri dönüşümlü olarak bağlanması (374), iii) metalotiyonein molekülüne doğrudan ya da dolaylı bağlanarak oksidan maddelerin uzaklaştırılması ve redoks reaksiyonlarının devamı için ortama Zn salınması (375,376), iv) GSH metabolizmasının ve tüm tiyol redoks statüsünün Zn ile düzenlenmesi (377), v) hücresel iletişimde görevli olan proteinlerin aktivitesinin Zn tarafından düzenlenmesidir (378).

Ökaryotik hücrelerde sitozolik Zn konsantrasyonu yaklaşık 100 μ M civarındadır. Zn hücre içerisinde 4 farklı şekilde bulunur: makromoleküllere bağlı olarak, sinaptik veziküllerin içerisinde, metalotiyoneine bağlı olarak ve serbest olarak. Hücre içerisinde bulunan Zn'nin salınımı ya da bağlanması, spesifik

transport proteinleri, Zn'ye yanıt veren transkripsiyon faktörleri, metalotiyonein ve diğer bağlayıcı proteinler tarafından düzenlenmektedir (378).

Zn proteinlerde yapısal bir komponent olarak ya da bazı enzimlerin katalitik bölgelerinde bulunabilir. Ayrıca, protein-protein etkileşmelerinde, DNA ve RNA gibi makromoleküller ve proteinler arasındaki etkileşmelerde de görev almaktadır (379). Yapılan proteomik analizlere göre ökaryotik hücrelerde bulunan proteinlerin yaklaşık % 10'u Zn taşımaktadır (380,381).

Zn için tavsiye edilen günlük alım miktarları (RDA), Amerika Ulusal Tıp Akademisi Gıda ve Beslenme Dairesi tarafından belirlenmiş, bu değerler **Tablo 2.4.**'te verilmiştir (265).

Tablo 2.4. Zn için tavsiye edilen günlük alım miktarı (RDA*).

Yaş	Erkek	Kadın	Hamilelik	Laktasyon
0-6 Ay	2 mg	2 mg		
7-12 Ay	3 mg	3 mg		
1-3 Yaş	3 mg	3 mg		
4-8 Yaş	5 mg	5 mg		
9-13 Yaş	8 mg	8 mg		
14-18 Yaş	11 mg	9 mg	12 mg	13 mg
+ 19 Yaş	11 mg	8 mg	11 mg	12 mg

* RDA (Recommended Dietary Allowance): Sağlıklı bireylerin yaklaşık % 97-98'inde yeterli seviyeye ulaşılması için besinler ile alınması gereken ortalama miktar

2.7.1. Çinko ve Antioksidan Aktivite

Çinko eksikliğine bağlı oksidatif stres oluştuğu ve Zn suplemantasyonu ile oluşan oksidatif hasardan doku ve hücrelerin korunabildiği birçok çalışmada gösterilmiştir (382-391). Diğer taraftan, sıklıkla görülen vücut Zn kullanım kapasitesinin azalması sonucu, hücre içerisindeki oksidasyon artar (373,392) ve antioksidan savunma komponentlerinde değişiklik gözlenir (377,385,386,388,393). Bu bilgiler ışığında, Zn'nin hücre veya dokulardaki antioksidan savunma sisteminde görevli olabileceği belirtilmektedir (394). Zn eksikliğinin, hücre içerisinde bulunan NO ve H₂O₂ miktarı ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (390,395).

Oksidatif stresin düzenlenmesi için hücreler tarafından kullanılan diğer dolaylı bir mekanizma ise, Zn'nin membran bağlanma bölgeleri için redoks aktif metaller olan Fe ve Cu ile yarışmasıdır (396). Fe ve Cu, lipit peroksitlerle reaksiyonları sonucu radikal üretimine yol açabilirler. Lipit peroksitlere Fe ve Cu yerine inaktif Zn'nin bağlanması, ROT üretimini engelleyebilir (397).

NADPH oksidazlar, NADPH'ı elektron donörü olarak kullanan ve $O_2^{\cdot -}$ 'nin üretimini artmasına neden olan enzimlerdir. Zn ise, bu enzimlerin inhibitörü olarak etki gösterir. $O_2^{\cdot -}$ dismutasyonu, yapısında hem Zn hem de Cu bulunduran Cu,Zn-SOD enzimi tarafından gerçekleştirilir (396).

Glutatyon, enzimatik ve non-enzimatik olarak oksidanların detoksifikasyonunda görev alan atipik bir tripeptittir. GSH sistein taşıyıcısı ve deposu olan bir tiyoldür. Ksenobiyotikleri redükte edici özelliklerinin yanı sıra ksenobiyotiklerle doğrudan konjuge olarak vücuttan atılımlarını sağlayabilir ve intraselular redoks homeostazında tampon görevi görür (398,399). Yapılan çalışmalarda, farklı doku ve hücre tiplerinde Zn eksikliği ile GSH eksikliği arasında ilişki olduğu belirlenmiştir (388,392,395,399). Zn, proteinlerin sülfidril gruplarına bağlanır ve bu grupları NO ve H_2O_2 gibi yapıların neden olacağı oksidasyondan korur. Diğer taraftan, GSH'ın oksidasyonunu da önler (400-403).

Zn, immün sistemdeki birçok süreci de etkileyebilir. Nötrofiller, T ve B hücreler ve doğal öldürücü (natural killer) hücrelerinin normal fonksiyonlarını gerçekleştirmesi ve sitokin salınımında Zn'nun önemli görevleri vardır. Zn, hücre membranı stabilizasyonunu sağlar ve özellikle inflamatuvar süreçlerde antioksidan etkinliği ile serbest radikal kaynaklı hasarların oluşumunu engelleyebilir (404). Yapılan araştırmalarda, TNF gibi inflamatuvar sitokinlerin ve interlökin 1'in monositler tarafından aktive edildiği ve aynı zamanda ROT üretiminden sorumlu oldukları gösterilmiştir. Hastalarda, Zn düzeyindeki azalma ile sitokin miktarının artışı ile ilişkili bulunmuştur (405,406). Sağlıklı bireylerde ise, Zn suplemantasyonunun oksidatif stres kaynaklı plazmada oluşan MDA, 4-hidroksialken gibi lipit peroksidasyon ürünlerini ve 8-hidroksideoksiguanin gibi DNA baz hasarlarını azalttığı, TNF indüksiyonunu inhibe ettiği ve TNF'in etkilerine karşı koruyucu olduğu belirtilmiştir (407).

2.7.2. Çinko ve Tiroid Arasındaki İlişki

Normal tiroid homeostazında Zn'nun da önemli ancak kompleks bir role sahip olduğu bildirilmektedir. Tiroid hormonlarının gerek sentezinde gerekse etki mekanizması üzerinde bu elementin etkisi olduğu üzerinde durulmaktadır. Gen ekspresyonu modülasyonu için esansiyel olan tiroid hormon bağlayıcı transkripsiyon faktörlerinin yapısında sistein rezidülerine bağlı olarak Zn bulunmaktadır. Tiroid bezinde Tg ve TPO gen promoterları ile etkileşen transkripsiyon faktör 2, Zn içeren bir proteindir. Bu faktörün bağlanması redoks durumu ile ilişkilidir, ancak diyetel Zn alımı ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir (29). Zn'nun protein sentezine katkısının yanısıra, nüklear reseptörlere T₃'ün bağlanmasında da yer aldığı bildirilmiştir (408). Zn'nun tiroid metabolizmasındaki rolünü araştıran deney hayvanı çalışmalarına ait sonuçların çelişkili olduğu görülmektedir. Zn eksikliğinin plazma T₃ düzeylerini azaltabileceğini rapor eden çalışmaların yanısıra, herhangi bir etkinin gözlenmediği çalışmalar da bulunmaktadır.

Zn'nun insanlarda da tiroid metabolizması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Down sendromlu pek çok hastanın düşük Zn düzeylerine sahip olduğu; bu hastalarda plazma TSH konsantrasyonlarının ve Tg antikorlarının arttığı gözlenmiştir. Zn takviyesi plazma TSH düzeylerinin normal değerlere azalmasını sağlamıştır (409). Down sendromlu çocuklarda yapılan diğer çalışmalarda da, düşük Zn düzeylerine sahip çocukların subklinik hipotiroidi insidansı yönünden daha fazla risk taşıdığı ve daha yüksek TSH düzeylerine sahip oldukları bildirilmiştir. Zn takviyesi ile TSH düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir (410,411). Diğer çalışmalarda da, düşük Zn statüsünün azalan tiroid hormon düzeyleri ile ilişkili olduğu rapor edilmektedir. Ancak bu değişikliklerin biyokimyasal temeli henüz aydınlatılmamıştır (412). Erkek ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada 67 yetişkin otoimmün tiroiditis hastası bireyde serum Zn düzeyleri ile TSH ve anti-Tg düzeyleri arasında önemli düzeyde bir korelasyon olduğu belirlenmiştir (413). Araştırmacılar, tiroid bezi fonksiyonları ile Zn düzeyleri arasındaki ilişkinin önemine vurgu yapmakta; bu ilişkinin elementin antioksidan etkisiyle açıklanamayacağını ve daha kapsamlı çalışmaların gerektiğini belirtmektedir (413). Bununla birlikte, subklinik hipotiroidisi

bulunan yetişkin HT hastalarında yürütülen bir başka çalışmada Zn düzeylerinde kontrol grubuna oranla anlamlı bir değişim gözlenmemiştir (414).

Diğer taraftan, tiroid fonksiyonlarının da Zn metabolizmasını etkilediği bildirilmektedir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, azalmış tiroid fonksiyonları ile düşük Zn düzeyleri arasında güçlü bir ilişkinin varlığına işaret etmektedir. Tiroid hormonlarının Zn transport proteinlerini modüle ettiği rapor edilmektedir. 5932 kişiyi kapsayan bir epidemiyolojik çalışmada, 40 yaşın üzerindeki bireylerde tiroid volümü ve Zn düzeyleri arasında önemli düzeyde negatif bir ilişki saptanmıştır. Ancak, diğer yaş gruplarında bu ilişki gözlenmemiştir. Grave's hastalarında da eritrosit Zn düzeylerinin değiştiği belirtilmekte ve bu düzeylerin tiroid statüsünün bir indeksi olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir (314).

2.8.Hashimoto Tiroiditi ile Oksidatif Stres ve Selenyum/Selenoenzimler Arasındaki İlişkiyi Değerlendiren Çalışmalar

Son yıllarda araştırmacılar, HT gibi otoimmün tiroid hastalıklarında Se'un koruyucu ve/veya tedavi edici etkinliğini değerlendiren çalışmalar yapmaktadır, ancak elde edilen sonuçlar çelişkilidir (21). Yapılan çalışmaların bir kısmında HT hastalarında Se takviyesi ile anti-TPO ve anti-Tg düzeylerinde azalma gözlenirken, bazı çalışmalarda bu değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir (314,315). İyot eksikliğinin görüldüğü Türkiye, İtalya, Yunanistan ve Almanya gibi ülkelerde yapılmış olan çalışmalarda, Se takviyesi ile anti-TPO düzeylerinde azalmanın gözlemlendiği bildirilmiştir (415-419). Se takviyesi ile HT hastalarında antikor düzeyleri yönünden anlamlı bir değişim gözlenmeyen çalışmaların ise iyot alım düzeylerinin yeterli olduğu diğer ülkelerde yapıldığı görülmektedir (420). Bununla birlikte, iyot statüsü ve Se düzeyleri arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (23). İyot alım düzeylerinde hem eksiklik hem de fazlalığın oksidatif stresi arttırabileceği rapor edilmektedir (229). Se eksikliğinde de antioksidan savunma sisteminin zayıflamasına bağlı olarak oksidatif stresin daha da artması ile HT oluşumuna katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (421).

Yukarıda da belirtildiği gibi iyot, tiroid sağlığı ve hormon fizyolojisi için oldukça önemli bir role sahiptir. Dünyadaki birçok ülkede, iyot eksikliği sebebi ile iyot takviyesi ülke politikası olarak izlenmektedir. Ancak takviyenin, otoimmün tiroiditin indüklenmesinde ve kötüye gitmesinde rol oynayabileceği üzerinde durulmaktadır (262,422). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada, orta derecede iyot eksikliği bulunan guatr hastalarının 3 ve 6 ay iyotlu yağ kullanımı sonucunda hastaların % 42,8'inde tiroid antikörlerinin pozitif olduğu gözlenmiştir (423). Buna benzer olarak yapılan diğer çalışmalarda da yine iyot takviyesine bağlı olarak antikör gelişimi (424) ya da hipotiroidi oranlarında artış görülmüştür (262). 2013 yılında yapılan bir diğer çalışmada da iyot profilaksisinin otoantikör miktarlarında ve HT gözlenme oranlarında artışa sebep olduğu belirlenmiştir (425). Bu çalışmada iyotun günlük alım dozlarının altında alınmasının dahi tiroidit gelişimine sebep olabileceği belirlenmiştir. İyot, Tg moleküllerinin aşırı iyotlanmasına sebep olarak, Tg antijenitesini arttırabilmektedir (425,426).

Tiroid hormonları, organizmanın oksidan ve antioksidan statüsü ile ilişkilidir ve ROT üretiminde önemli bir rol oynamaktadır (427,428). ROT ve serbest radikaller, tiroid içerisinde redoks dengesinin bozulması ve takiben fizyolojik ve patolojik süreçlerin başlamasından sorumludur (429,430). Organizmanın antioksidan savunma yolları tiroid bozukluklarına bağlı oluşan serbest radikallerin indirgenmesinde hayati bir role sahiptir (431). Hipertiroidide, vücuttaki antioksidan savunma sisteminin yetersiz kalması sonucu oksidatif stresin ve buna bağlı olarak da metabolizma hızının artması nedeniyle ROT üretimi de artmaktadır (432). Son yıllarda yapılan bir çalışmada, hipertiroidili hastalarda total antioksidan seviyelerinin azaldığı, oksidan miktarının ise anlamlı bir şekilde arttığı gözlenmiştir (433). Bununla birlikte aynı tablo Grave's hastalığı olanlarda da gözlenmiştir (434). Organizmadaki ROT seviyeleri ile anti-TPO miktarı arasında ilişki olduğu bilinmektedir (34).

HT ve diğer otoimmün hastalıklarda Se takviyesinin, GPx ve TR aktivitelerini arttırarak ve H₂O₂ seviyelerini azaltarak inflamatuvar ve immün yanıtları düzenlediği düşünülmektedir (316,317). Se alımı yeterli seviyelerde olduğunda hücre içi GPx ve TR enzimlerinin tiroisitleri oksidatif stresten koruduğu bildirilmektedir (26,27). Dolayısıyla Se'un tiroid üzerindeki

etkinliğinin antioksidan enzim aktivitelerini arttırması ile ilgili olabileceği ve inflamatuvar aktiviteyi azaltması ile ilişkilendirilebileceği belirtilmektedir. Ancak Se takviyesinin, HT için bir tedavi alternatifi olmadığı, yardımcı bir tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilebileceği; hastalık oluşumunda koruyucu/önleyici olabileceği düşünülmektedir (21).

Grave's hastalığı, HT ve tiroid kanseri hastaları ile yapılan bir çalışmada HT hastalarında yüksek MDA düzeyleri ile antioksidan enzim aktiviteleri arasında korelasyon saptanmıştır (32). Oluşan oksidatif strese bağlı olarak (245), CAT ve SOD aktivitelerinde artış gözlenmiştir. Tiroid kanseri ve GD hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir GPx aktivite azalması gözlenirse de, HT hastalarında bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada, tiroid kanseri ve HT gruplarının oksidatif stres profillerinin birbirinin aynısı olması, iki grupta da gözlenen yüksek MDA seviyesi, kontroller ile karşılaştırıldığında gözlenen artan SOD ve CAT aktivitesi ve azalan GPx aktivitesi, HT'nin prekanser bir durum olabileceği hipotezini desteklemiş, ayrıca gözlenen oksidatif değişimler, HT oluşumu ile bozulan oksidan/antioksidan dengesinin ilgili olabileceğini göstermiştir.

Rostami ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan bir başka çalışmada, yeni teşhis konulmuş HT hastalarında oksidatif stres göstergelerinden GPx aktivitesi ve GSH miktarı ölçülmüş, hasta bireylerde bu parametrelerin kontrol grubuna oranla düşük olduğu gösterilmiştir (31). Ayrıca, GSH seviyeleri ile anti-TPO arasında bir ilişki olduğu belirtilmekle birlikte, anti-Tg için böyle bir ilişki olmadığı bildirilmiştir.

Bir diğer çalışmada ise, Lassoued ve arkadaşları yeni tanı konmuş HT hastalarında oksidatif stres parametreleri (MDA, CAT, SOD, GPx) ile tiroid hormon parametrelerini (TSH, sT₄, sT₃, anti-Tg, ve anti-TPO) değerlendirmiştir. Çalışma sonuçları, HT hastalarında oksidatif stres varlığına işaret etmektedir ve tiroid hormon parametreleri ile bir oksidatif stres parametresi olan SOD arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmiştir (32).

Öztürk ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yetişkin HT hastalarında oksidatif stres parametrelerinin incelendiği bir çalışmada, MDA ve konjuge dien düzeylerinde anlamlı bir değişim gözlenmezken, antioksidan kapasitenin

hipotiroidin eşlik ettiği HT hastalarında azaldığı belirlenmiştir (33).2015 yılında Baser ve arkadaşları tarafından yapılan yeni bir çalışmada, yetişkin HT hastalarında tiroid hormon parametreleri (TSH, sT₄, sT₃, anti-Tg, ve anti-TPO), serum albümin, trigliserit, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein, LDL, serum total antioksidan seviyesi, serum total oksidan seviyesi, iskemik modifiye albümin, okside LDL düzeyleri ölçülmüştür (35). Çalışma sonunda, hasta grubunda oksidan/antioksidan dengenin oksidatif stres yönüne kaydığı gözlenmiş, tiroid antikoru ile oksidatif stres parametreleri (serum total antioksidan seviyesi, serum total oksidan seviyesi) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (35).

HT ve oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar son derece sınırlıdır ve mevcut çalışmalar yetişkinlerde yürütülmüştür. Oksidatif stres parametrelerinin yanı sıra, Se ve SePP düzeylerinin değerlendirildiği kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

1,1,3,3-tetraetoksipropan (TEP)	Sigma-Aldrich
2-tiyobarbitürik asit (TBA)	Sigma-Aldrich
BHT	Sigma-Aldrich
Disodyum EDTA	Sigma-Aldrich
GSH kiti	Cayman
Hidroklorik asit (HCl)	Merck
CAT kiti	Cayman
Liaison kiti	Diasorin Liaison
Magnezyum nitrat ($Mg(NO_3)_2$)	Merck
Metafosforik Asit (MPA)	Sigma-Aldrich
Metanol	Sigma-Aldrich
n-butanol, % 99	Merck
HNO_3 , % 65	Merck
Palladyum (II) nitrat hidrat	Aldrich

Potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4)	Sigma-Aldrich
Potasyum ferrisiyanür ($\text{K}_3[\text{FeCN}_6]$)	Merck
Potasyum hidroksit	Sigma
KCN	Merck
Se standardı, 1000 mg/L	Merck
Sodyum Hidroksit (NaOH)	Sigma
SOD kiti	Cayman
Trietanolamin (TEAM)	Sigma
Trikloro asetik asit (TCA)	Merck
Triton-X 100	Fluka

3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Atomik Absorpsiyon Spektrometrisi	Perkin Elmer Aanalyst 800
Beckman Coulter AU 680	Beckman Coulter
Buz makinesi	Scotsman AF-100
Buzdolabı	Arçelik

CLIA Analyzer	Diasorin Liaison
Deiyonize su cihazı	Barnstead EASYpure UV
Derin dondurucu (-20 C ⁰)	Arçelik, AEG-1350S
Derin dondurucu (-80 C ⁰)	Revco ULT1386-5-V36
ELISA Plak Okuyucu	Molecular Devices SPECTRAmax M2, DENLEY Inst.
ELISA karıştırıcısı	Tecan
Ependorf tüpü	Kapaklı, 1.5 ml
Etüv	Dedeoğlu
Hassas terazi	Mettler
Hassas terazi	AND GR-202
Kapaklı cam tüp	16 x100 mm
Kapaklı polipropilen tüp	16 x100 mm
Kolon (Oktadodesil silikajel C18, 25 cm X 4,6 mm, partikül büyüklüğü 5 µm)	Hichrom
Koruyucu kolon (Oktadodesil silikajel C18, 1 cm)	Hichrom
Manyetik karıştırıcı	Stuart Scientific
Mikro pipet 10, 20, 100, 200, 1000 µl	Eppendorf, Mettler, Finnpipette

Mikrosantrifüj cihazı	Hettich
pH metre	NEL, pH 890
pH metre elektrodu	Hanna, HI 1131
Santrifüj cihazı	Hettich Universal 30RF, Barnstead, SIGMA 3K30
Spektrofotometre	UV-1601 Shimadzu BioRad Smart
Spektrofotometre küveti	1ml, plastik, quartz
Su banyosu	Kotterman Labortechnik
Terazi	Schimadzu Libror EB- 330D
Ultrasonik banyo	Ellma Transsonic 460/H
Vorteks	Janke & Kunkel VF 2
Yatay çalkalayıcı	Heidolph Rotamax 120 Instruments
Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazı	Agilent 1100 series

3.3. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanışı

3.3.1. Eritrosit Total Glutasyon Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Eritrosit total GSH miktarı, ticari olarak satın alınan “Glutasyon Deney Kiti” kullanılarak tayin edilmiştir. Aşağıda kitin içinde bulunan çözeltiler ile ilgili bilgi verilmiştir.

MPA Çözeltisi: 5 g MPA tartılarak 50 ml suda çözülerek hazırlanmıştır. Bu çözelti oda sıcaklığında 4 saat dayanıklıdır.

TEAM Reaktifi: 4M'lık TEAM reaktifi 531 µl TEAM ve 469 µl distile su karıştırılarak hazırlanmıştır. Bu çözelti oda sıcaklığında 4 saat dayanıklıdır.

MES Tamponu: Kit içerisindeki vialde 0,4 M 2-(N-morfolino)ethansülfonik asit, 0,1 M fosfat ve 2 mM EDTA bulunan (pH: 6,0) tampon bulunmaktadır. 60 ml tampon 60 ml ultra saf suda seyreltilerek hazırlanmıştır.

GSSG Standardı: Her vial MES tamponu içinde çözülmüş 2 ml 25 µM GSSG stok çözeltisi içermekte ve kullanıma hazır olarak bulunmaktadır. Total GSH ölçümünde standart olarak GSSG kullanılmıştır. GSSG standartları, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 ve 16 µM konsantrasyonlarda MES tamponu ile seyreltilerek hazırlanmıştır.

Ko-Faktör Karışımı: Liyofilize NADP⁺ ve glukoz-6-fosfat içeren karışım, 0,5 ml ultra saf suda çözülerek kullanıma hazır hale getirilmiştir. Bu karışım 4°C'de iki hafta dayanıklıdır.

Enzim Karışımı: Kit içerisindeki vial, 0,2 ml tampon içerisinde GR ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz içermektedir. Üzerine 2 ml MES tamponu eklenerek kullanıma hazır hale getirilmiştir. Bu karışım 4°C'de iki hafta dayanıklıdır.

DTNB Çözeltisi: Vial içerisinde liyofilize DTNB (5,5'-ditiyo-bis-(2-nitrobenzoik asit)) bulunmaktadır. 0,5 ml ultra saf suda çözülerek kullanıma hazır hale getirilmiştir. Hazırlanan bu çözelti 10 dk içinde kullanılmalıdır.

Yöntem Karışımı: 11,25 ml MES tamponu, 0,45 ml ko-faktör karışımı, 2,1 ml enzim karışımı, 2,3 ml ultra saf su ve 0,45 ml DTNB çözeltisinin karıştırılmasıyla elde edilmiştir. Bu karışım hazırlandıktan sonra 10 dk içinde kullanılmalıdır.

3.3.2. Eritrosit ve Plazma Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Eritrosit ve plazma GPx aktivitesi, ticari olarak satın alınan "Glutasyon Peroksidaz Kiti" kullanılarak tayin edilmiştir. Aşağıda kitin içinde bulunan çözeltiler ile ilgili bilgi verilmiştir.

GPx Yöntem Tamponu: 50 mM Tris-HCl tamponu (pH 7,6) ve 5 mM EDTA içeren 3 ml yöntem tamponu, 27 ml ultra saf su ile seyreltilmiştir. Bu çözelti 4°C'de en az 6 ay dayanıklıdır.

GPx Örnek Tamponu: 50 mM Tris-HCl tamponu (pH 7,6), 5 mM EDTA ve 1 mg/ml BSA içeren 2 ml yöntem tamponu, 18 ml ultra saf su ile seyreltilmiştir. GPx kontrolü, plazma ve eritrosit örneklerinin dilüsyonunda kullanılmıştır. Bu çözelti 4°C'de saklandığında en az 1 ay dayanıklıdır.

GPx Kontrol: Kit içinde bulunan sığır eritrosit GPx çözeltisinin 10 µl'si 490 µl örnek tamponu ile çözülür. Dilüe edilen çözelti buzda bekletildiğinde 4 saat dayanıklıdır.

GPx Ko-Substrat Karışımı: NADP, GSH ve GR'den oluşan karışım 6 ml ultra saf su ile seyreltilmiştir. Bu çözelti 4°C'de 2 gün dayanıklıdır.

GPx Kümen Hidroperoksit: Kit içinde 2,5 ml kümen hidroperoksit kullanıma hazır olarak bulunmaktadır. -20°C'de saklanmalıdır.

3.3.3. Eritrosit Süper Oksit Dismutaz Aktivitesi Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Eritrosit SOD aktivitesi ticari olarak satın alınan "Süperoksit Dismutaz Kiti" kullanılarak tayin edilmiştir. Aşağıda kitin içinde bulunan çözeltiler ile ilgili bilgi verilmiştir.

Yöntem tamponu: 50 mM Tris-HCl tamponu (pH 8), 0.1 M dietilen triamin pentaasetik asit (DTPA) ve 0.1 M hipoksantin içeren 3 ml yöntem tamponu 27 ml ultra saf su ile seyreltilmiştir. 4°C'de en az 2 ay dayanıklıdır.

Örnek tamponu: 50 mM Tris-HCl (pH 8.0) tamponunun 2 ml'si 18 ml ultra saf su ile seyreltilmiştir. Bu çözelti SOD standartlarının hazırlanmasında, ksantin oksidaz ve eritrosit örneklerinin dilüsyonunda kullanılmıştır. 4°C'de en az 6 ay dayanıklıdır.

Radikal Dedektörü: Tetrazolyum tuzu çözeltisinin 50 µl'si 19,95 ml yöntem tamponu ile seyreltilmiştir. Işıktan korunarak 2 saat içerisinde kullanılmalıdır.

SOD stok ve standart çözeltileri: Vial içerisinde hazır olarak bulunan sığır eritrosit SOD stok çözeltisinden 20 µl alınarak üzerine 1,98 ml örnek

tamponu eklenmiştir. Hazırlanan bu ara stok çözeltisinden hesaplanan miktarlarda alınıp, örnek tamponu ile 1 ml'ye tamamlanmış ve 0.005, 0.01, 0.02, 0.03, 0.04 ve 0.05 U/ml SOD aktivitesi içeren bir dizi standart çözeltisi hazırlanmıştır. Standart çözelti, taze olarak hazırlanmalıdır.

Ksantin Oksidaz: 50 µl ksantin oksidaz 1.95 ml örnek tamponu ile seyreltilmiştir. Dilüe enzim buzda bekletildiğinde bir saat dayanıklıdır.

3.3.4. Eritrosit Katalaz Aktivitesinin Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Eritrosit CAT aktivitesi ticari olarak satın alınan "Katalaz Kiti" kullanılarak tayin edilmiştir. Aşağıda kitin içinde bulunan çözeltiler ile ilgili bilgi verilmiştir.

Yöntem tamponu: 100 mM potasyum fosfat (pH 7.0) tamponudur. Kit içinde bulunan tampondan 2 ml alınıp, 18 ml ultra saf su eklenerek hazırlanmıştır. 4°C'de en az 2 ay dayanıklıdır.

Örnek tamponu: 1 mM EDTA ve % 0.1 BSA içeren 25 mM potasyum fosfat (pH 7.5) tamponudur. Kit içinde bulunan tampon çözeltisinden 5 ml alınıp, 45 ml deiyonize su eklenerek hazırlanmıştır. Örneklerin dilüsyonunda ve formaldehit standartları ile CAT kontrol çözeltisinin hazırlanmasında kullanılmıştır. 4°C'de en az 2 ay dayanıklıdır.

Formaldehit stok ve standart çözeltileri: Kit içinde bulunan 4.25 mM'lık formaldehit stok çözeltisi kullanıma hazırdır. Stok çözeltisinden gerekli miktarlarda alınıp örnek tamponu ile 1 ml'ye tamamlanarak 5, 15, 30, 45, 60, 75, 150 ve 300 µM konsantrasyonlarında bir seri standart çözeltisi hazırlanmıştır.

CAT Kontrol: Sığır karaciğerinden elde edilmiş liyofilize toz halinde bulunan CAT enzimi pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Kit içinde bulunan vial içeriği, 2 ml örnek tamponu ile çözülmüş, 100 µl alınarak, 1.9 ml örnek tamponu ile seyreltilmiş ve kullanıma hazırlanmıştır. Kit protokolüne göre uygulandığı zaman hazırlanan bu çözeltinin absorbans değeri yaklaşık 0.29 bulunması gereklidir. Dilüe edilmiş enzim buzda bekletildiğinde 30 dk dayanıklıdır. Kullanılmayan kısım -20°C'de 1 ay dayanıklıdır.

Potasyum hidroksit: Vial içerisinde bulunan potasyum hidroksit pelletleri buz üzerine konularak 4 ml ultra saf su ile çözülmüştür. Oluşan çözelti

10 M potasyum hidroksit içermektedir. Hazırlanan çözelti +4°C'de en az 3 ay dayanıklıdır.

Hidrojen peroksit: Vial içerisinde bulunan 8.82 M'lık H₂O₂ çözeltisinden 40 µl alınıp, 9.96 ml ultra saf su eklenerek hazırlanmıştır. Hazırlanan çözelti 2 saat dayanıklıdır.

Purpald (Kromajen): Vial içerisinde 4 ml 0,5 M HCl içerisinde hazırlanmış 4-amino-3-hidrazino-5-merkapt-1,2,4-triazol (purpald) kullanıma hazır halde bulunmaktadır.

Potasyum periyodat: Vial içerisinde 0.5 M KOH içerisinde çözülmüş halde bulunan potasyum periyodat çözeltisi kullanıma hazır halde bulunmaktadır.

3.3.5. Plazma Malondialdehit Düzeylerinin Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

HCl çözeltisi (0,1 M): % 37'lik HCl çözeltisinden 0.828 ml alınarak deiyonize su ile 100 ml'ye tamamlanmıştır.

NaOH çözeltisi (10 N): 10 g NaOH'ın 25 ml deiyonize suda çözülmesi ile hazırlanmıştır.

TEP stok çözeltisi (4,263 mM): 5 ml 0.1 M HCl çözeltisine 5 µl TEP eklenmiş, karıştırıldıktan sonra 95°C' lik su banyosunda 5 dk hidroliz edilmiştir. 1/100 oranında deiyonize su ile seyreltilerek $\lambda=200-300$ nm arasında spektrumu alınmıştır. 245 nm (λ_{max})'de verdiği absorpsiyon değerine göre konsantrasyonu hesaplanmıştır ($\epsilon=13700$ L/mol/cm).

TEP ara stok çözeltisi (42,63 µM): TEP stok çözeltisinden 50 µl alınıp üzerine 4.95 ml deiyonize su ilave edilerek hazırlanmıştır.

TEP standart çözeltileri (75, 150, 375, 750, 1500, 2250 nM): TEP ara stok çözeltisinden hesaplanan miktarlarda alınıp, deiyonize su ile 2 ml'ye tamamlanarak hazırlanmıştır.

TBA çözeltisi (% 1 a/h): 1 g TBA tartılmış, üzerine 0.5 ml 10 N NaOH eklenip deiyonize su ile hacmi 100 ml'ye tamamlanmıştır. Çözelti deneyin yapılacağı gün taze olarak hazırlanır ve ışıktan korunur.

BHT çözeltisi (500 µg/ml): 25 mg BHT'in tartılıp 50 ml metanol içerisinde çözülmesi ile hazırlanmıştır. Çözelti ışıktan korunarak saklanır.

TCA çözeltisi (% 10 a/h): 10 g TCA tartılmış ve deiyonize su içerisinde çözülerek hacmi 100 ml'ye tamamlanmıştır.

KH₂PO₄-KOH tamponu (50 mM, pH:7.0): 1.33 g KOH tartılmış, 500 ml deiyonize suda çözülerek 50 mM'lık bazik çözelti hazırlanmıştır. 4 g KH₂PO₄ tartılıp 500 ml deiyonize suda çözülmüş, ve 50 mM'lık asidik çözelti hazırlanmıştır. Her iki çözelti uygun oranlarda karıştırılarak pH 7.0'ye ayarlanmıştır.

3.3.6. Plazma Selenyum Tayininde Kullanılan Çözeltiler

% 0,1'lik (v/v) HNO₃ çözeltisi: % 65'lik HNO₃ stok çözeltisinden 1,54 ml alınarak saf su ile 1 L'ye tamamlanmıştır. Bu çözelti cihaz için yıkama çözeltisi olarak kullanılmıştır

% 0,2'lik (v/v) HNO₃ çözeltisi: % 65'lik HNO₃ stok çözeltisinden 3,08 ml alınarak saf su ile 1 L'ye tamamlanmıştır.

Se stok ve standart çözeltileri: 1000 mg/L Se standardından önce 100 kat seyreltilerek 10 mg/L birinci ara stok hazırlanmıştır. Daha sonra 10 mg/L birinci ara stok 10 kat seyreltilerek 1 mg/L'lik ikinci ara stok hazırlanmıştır. 5-10-20-50-100 µg/L çalışma standartları 1 mg/L'lik ikinci ara stoktan uygun hacim oranlarında seyreltilerek hazırlanmıştır. Tüm seyreltme işlemleri % 0,2'lik HNO₃ çözeltisi ile yapılmıştır.

% 0,2'lik (v/v) Triton-X 100 Çözeltisi: % 100'lük Triton-X 100 çözeltisinden 0,2 ml alınarak % 0,2'lik HNO₃ çözeltisi ile 100 ml'ye tamamlanmıştır.

Matrix düzenleyicisi: 5 µl içerisinde 5 µg Pd ve 3 µg Mg(NO₃)₂ olacak şekilde hazırlanmıştır.

3.3.7. Eritrosit Hemoglobin Tayininde Kullanılan Çözeltiler

Drabkin II çözeltisi: 0.77 mM KCN, 0.60 mM K₃[Fe(CN)₆] ve 0.01 M KH₂PO₄ içerir. 0.050 g KCN, 0.0197 g K₃[Fe(CN)₆] ve 1.36 g KH₂PO₄ tartılarak 1 L

deiyonize su içerisinde çözülmüştür. Çözelti ışıktan korunarak saklanmalıdır. Oda ısısında 4 hafta dayanıklıdır.

3.4. Deneysel İşlemler ve Yöntemler

3.4.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

a. Hashimoto Tiroiditi (HT) Grubu: Sağlık Bakanlığı Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümüne başvuran, kronik bir hastalığı, endokrin veya genetik başka bir hastalığı olmayan, sürekli ilaç veya gıda takviyesi kullanmayan, HT tanısı yeni konmuş ve henüz tedaviye başlanmamış çocuklardan oluşturulmuştur (n=29, yaş aralığı 8-16).

b. Kontrol Grubu: Herhangi bir kronik hastalığı olmayan, sürekli ilaç veya gıda takviyesi kullanmayan, yaş ve cinsiyet yönünden HT çalışma grubuyla eşleşen sağlıklı gönüllülerden oluşturulmuştur (n=29, yaş aralığı 8-16).

Çalışma gruplarında yer alan çocuklara ve ailelerine eğitim düzeyleri, mesleki bilgileri, prenatal dönemde ilaç kullanımı, ailede tiroid hastalıkları ve diğer endokrin hastalık varlığı, kronik ilaç kullanımı ve beslenme alışkanlıkları ile ilgili standart bir anket uygulanmıştır. Örnek toplama işlemine başlanmadan önce çalışmaya katılan çocukların ebeveynlerinden çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarını belirten 'bilgilendirilmiş gönüllü olur formu' alınmıştır.

Çalışma, Helsinki Deklarasyonu'na göre "Sağlık Bakanlığı Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu" tarafından 13.08.2014 Etik Kurul Onay Tarihi ve B.10.4.İSM.4.06.68.49 Etik Kurul Onay Numarası ile Tıbbi Etik Onay'ı alınarak gerçekleştirilmiştir.

3.4.2. Biyolojik Örneklerin Alınması ve Hazırlanması

Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması

Sağlık Bakanlığı Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümü'ne gelen HT tanısı yeni konmuş hasta çocuklar ile hiçbir hastalığı olmayan sağlıklı çocuklardan,

- Oksidan/antioksidan statü ile ilişkili parametrelerin ölçümü için 10 ml heparinize kan örneği,

- Tiroid hormon parametreleri ile serum Zn ölçümleri için antikoagülan içermeyen bir tübe 5 ml kan örneği alınmıştır.

Heparinize kan örnekleri 3000 devir/dk'da 15 dk santrifüj edilerek plazma kısımları ayrılmış, çöken eritrosit fraksiyonu 1 kez % 0.9'luk serum fizyolojik ile yıkanarak eritrosit paketi hazırlanmıştır. Küçük hacimlere bölünen eritrosit ve plazma örnekleri soğuk zincir ile analizlerin yapılacağı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Laboratuvarına getirilmiş ve analize dek -80°C'lik derin dondurucuda saklanmıştır.

Antikoagülansız kan örnekleri ise, tiroid hormon parametreleri ile HT tanı ve tedavisinde kullanılan ölçümler ve serum Zn düzeylerinin tayini için "S.B. Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı" na gönderilmiştir.

İdrar Örneklerinin Toplanması ve Hazırlanması

Çalışma gruplarında yer alan bireylerden, iyot düzeylerinin tayini için 5 ml idrar örneği alınarak, S.B.Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına gönderilmiştir.

3.5. Deneysel Yöntemler

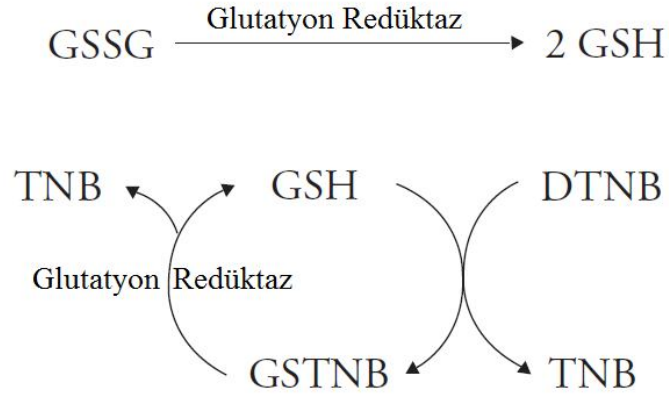
3.5.1. Tiroid Hormon Parametrelerinin Tayini

Serum tiroid hormonları (sT₃, sT₄ ve TSH) ve anti-TPO parametreleri 'Liaison kiti' kullanılarak 'Diasorin Liaison CLIA Analyzer' cihazında kemilüminesans enzim immunoassay yöntemi kullanılarak ölçülmüştür.

3.5.2. Eritrosit Total Glutatyon Ölçümü

Yöntemin Esası

GSH ölçümü, GR'in içinde bulunduğu bir enzimatik geri dönüşüm reaksiyonu aracılığıyla yapılmıştır (**Şekil 3.1**) (435-437). GSH'da bulunan sülfidril grupları ile DTNB'nin reaksiyona girmesi sonucu DTNB TNB'ye dönüşür. Bu esnada GSTNB ara ürünü oluşur. GR, bu kompleksi GSH ve TNB'ye dönüştürür ve ortaya çıkan redükte GSH ölçümü bu esasa dayanarak 405 nm'de yapılır.



Şekil 3.1. GSH döngüsü

Yöntemin Uygulanışı

- i. 150 µl eritrosit ve 150 µl MPA çözeltisi iyice karıştırılarak oda sıcaklığında 5 dk bekletilmiştir.
- ii. Karışım 10.000 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiş süpernatant ayrılmıştır (Deneye devam edilmeyecekse bu örnekler -20°C'de 6 ay saklanabilir.).
- iii. Alınan süpernatant 1 ml'sinde 50 µl TEAM reaktifi olacak şekilde karıştırılmıştır. TEAM reaktifi örneğin pH'sının yükselmesini sağlanmıştır.
- iv. Hazırlanan karışım MES tamponu ile 1/100 oranında seyreltilmiştir.
- v. Tüm kuyucuklara 50 µl standart ya da 50 µl dilüe örnek konulmuş ve üzeri kapatılmıştır.
- vi. Taze olarak hazırlanmış 150 µl yöntem karışımı eklenmiş ve üstü kapatılarak oda sıcaklığında, karıştırıcı üzerinde 5 dakika inkübe edilmiştir.
- vii. Karışımın absorbansı 405 nm'de 30 dk boyunca (6 okuma) kinetik olarak ölçülmüştür.

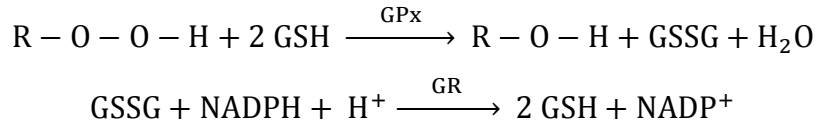
Glutasyon Miktarının Hesaplanması

Örneklerdeki total GSH miktarı, standart kalibrasyon eğrisinden yararlanılarak hesaplanmıştır. Sonuçlar nmol/mg Hb cinsinden verilmiştir.

3.5.3. Glutatyon Peroksidaz Enzim Aktivitesinin Ölçümü

Yöntemin Esası

Eritrosit GPx aktivitesinin tayini, substrat olarak kullanılan kümen hidroperoksit ile GSH'nin oksidasyonunun GPx tarafından katalizlenmesi ve oluşan GSSG'nin, GR ve NADPH bulunan ortamda, redüklenmiş forma dönüşmesi esasına dayanan bir yöntem ile tayin edilmiştir (438).



Yöntemde, oda sıcaklığında ve 340 nm'de absorbansta meydana gelen değişim 1 dk süreyle ölçülmüş ve 1 ünite, dakikada 1 nmol NADPH'ı NADP'ye dönüştüren enzim miktarı olarak tanımlanmıştır.

Yöntemin Uygulanışı

- i. Eritrosit örnekleri 1/100, plazma örnekleri 1/10 oranında örnek tamponu ile seyreltilmiştir.
- ii. Kullanılan kuyucuklara 100 µl yöntem tamponu ve 50 µl GPx Ko-substrat karışımı eklenmiştir.
- iii. Kör için kullanılacak kuyucuklara 20 µl yöntem tamponu, pozitif kontrol için kullanılan kuyucuklara 20 µl dilüe GPx kontrol çözeltisi ve örnekler için kullanılacak kuyucuklara 20 µl dilüe edilmiş örnekler eklenmiştir.
- iv. Kullanılan tüm kuyucuklara hızlıca 20 µl kümen hidroperoksit eklenerek reaksiyon başlatılmış ve 1-2 saniye karıştırılmıştır.
- v. Çözeltinin absorbansı 340 nm'de 3 dakika boyunca kinetik olarak okunmuştur.

GPx Aktivitesinin Hesaplanması

GPx aktivitesi, aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplanmış ve sonuçlar eritrosit için U/mg Hb, plazma için ise U/ml cinsinden ifade edilmiştir.

$$\Delta A_{340}/dk = \frac{|A_{340}(t_{son}) - A_{340}(t_{ilk})|}{t_{son}(dk) - t_{ilk}(dk)}$$

$\Delta A_{340}/dk$: 3 dakika boyunca gözlenen absorbans değişimi

$A_{340}(t_{ilk})$: Kinetik ölçüm başladığında okunan absorbans değeri

$A_{340}(t_{son})$: Kinetik ölçüm bittiğinde okunan absorbans değeri

t_{ilk} : Kinetik ölçümün başladığı dakika (t=0)

t_{son} : Kinetik ölçümün bittiği dakika (t=3)

$$\text{GPx Aktivitesi} = \frac{\Delta A_{340}/dk}{\epsilon_{340}} \times df = \text{nmol/dk/ml}$$

ϵ_{340} : 0,00373 μM^{-1} *

$$df = \frac{V_{\text{Final}}}{V_{\text{Örnek}}} \times d$$

df: Dilüsyon faktörü

V_{Final} : Nihai küvet hacmi (0,19 ml)

$V_{\text{Örnek}}$: Küvete konan örnek hacmi (0,02 ml)

d: Örnek dilüsyonu (Eritrosit örnekleri için 100, plazma örnekleri için 10)

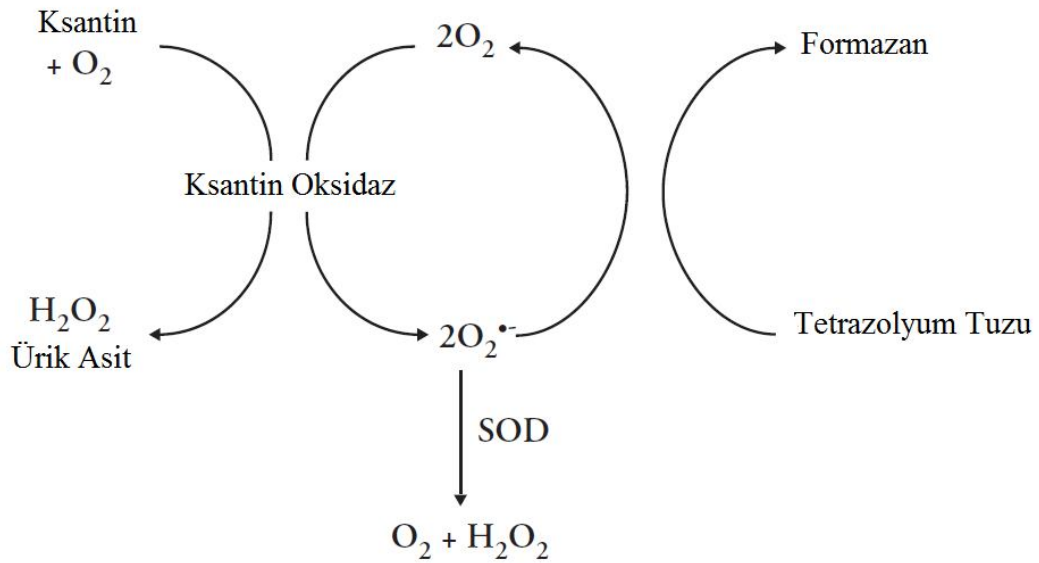
$$\text{Spesifik Enzim Aktivitesi (U/mg Hb)} = \frac{\text{GPx Aktivitesi}}{\text{Hemoglobin (mg/ml)}}$$

* NADPH'nin 340 nm'deki ekstinksiyon katsayısı 0,00622 $\mu\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 'dir. Bu değer kuyucuk içerisinde bulunan sıvının hacmine bağlı olan ışık yolu da hesaba katılarak yeniden hesaplanmıştır (0,6 cm).

3.5.4. SOD Aktivitesinin Ölçümü

Yöntemin Esası

Eritrosit SOD aktivitesi, hipoksantin ve ksantin oksidaz sistemi ile oluşturulan $O_2^{\cdot-}$ ile bir tetrazolyum tuzunun formazan bileşiğine dönüştürülmesi tepkimesinin SOD tarafından inhibe edilmesi esasına dayanan spektrofotometrik bir yöntem ile tayin edilmiştir (**Şekil 3.2**). $O_2^{\cdot-}$ 'nin % 50'sinin dismutasyonu için gerekli olan enzim miktarı bir ünite olarak tanımlanmıştır.



Şekil 3.2. SOD aktivitesi ölçüm yöntemine ait reaksiyon şeması

Yöntemin Uygulanışı

- i. Eritrosit örnekleri 1/1000 oranında örnek tamponu ile seyreltilmiştir.
- ii. Kullanılan kuyucuklara 200 μ l radikal dedektörü eklenmiştir.
- iii. Kör için kullanılacak kuyucuklara 10 μ l örnek tamponu, standart için kullanılacak kuyucuklara 10 μ l standart çözelti ve örnekler için kullanılacak kuyucuklara 10 μ l 1/1000 oranında dilüe edilmiş eritrosit örneklerinden eklenmiştir.
- iv. Kullanılan kuyucuklara hızlıca 20 μ l ksantin oksidaz eklenerek tepkime başlatılmıştır (Kör için ksantin oksidaz yerine tampon çözeltisi eklenmiştir).

- v. Üstü kapatılarak oda sıcaklığında, karıştırıcıda 30 dk inkübe edilmiştir.
- vi. Oluşan sarı renkli kompleksin absorpsansı 440-460 nm'de okunmuştur.

SOD Aktivitesinin Hesaplanması

Kör, standart ve tüm örneklere ait ortalama absorpsans değerleri hesaplanmış, köre ait absorpsans değerinin kendisine ve standartların absorpsans değerlerine bölünmesi ($A_{kör}/A_{kör}$, $A_{kör}/A_{st}$) ile elde edilen "oran", standartların içerdiği SOD aktivitesine karşı grafiğe geçilerek "standart eğri" elde edilmiştir. Bu standart eğriden hareketle örneklere ait SOD aktiviteleri belirlenmiş, aşağıdaki formül kullanılarak spesifik aktivite (U/mg Hb) hesaplanmıştır.

$$\text{Spesifik Aktivite (U/mg Hb)} = \frac{\text{SOD (U/ml)}}{\text{Hemoglobin (mg/ml)}} \times df$$

$$df = \frac{V_{\text{Final}}}{V_{\text{Örnek}}} \times d$$

df: Dilüsyon faktörü

V_{Final} : Nihai küvet hacmi (0,23 ml)

$V_{\text{Örnek}}$: Küvete konan örnek hacmi (0,01 ml)

d: Örnek dilüsyonu (1000)

3.5.5. CAT Aktivitesinin Ölçümü

Yöntemin Esası

Eritrosit CAT aktivitesi, CAT'ın peroksidatif özelliğinden yararlanılarak, H_2O_2 varlığında enzimin metanol ile tepkimeye girmesi ve bu tepkime sonucunda oluşan formaldehidin, kromojen (4-amino-3-hidrazino-5-merkapt-1,2,4-triazol; purpald) ile oluşturduğu renkli kompleksin kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanan spektrofotometrik bir yöntem ile tayin edilmiştir (439). 1 ünite, 1 dakikada 1 nmol formaldehit oluşumuna neden olan enzim miktarı olarak tanımlanmıştır.

Yöntemin Uygulanışı

- i. Eritrositler 1/5000 oranında örnek tamponu ile seyreltilmiştir.
- ii. Kuyucuklara 100 µl yöntem tamponu ve 30 µl metanol ilave edilmiştir.
- iii. Kör için kullanılacak kuyucuklara 20 µl örnek tamponu, standartlar için kullanılacak kuyucuklara 20 µl standart çözeltiler, pozitif kontrol için kullanılacak kuyucuklara 20 µl CAT kontrol ve örnekler için kullanılacak kuyucuklara 20 µl seyreltilmiş eritrosit örneği eklenmiştir.
- iv. Reaksiyonu başlatmak için hızlıca 20 µl H₂O₂ eklenmiştir.
- v. Plağın üstü kapatılarak, oda sıcaklığında, karıştırıcıda 20 dk inkübe edilmiştir.
- vi. Tüm kuyucuklara 30 µl KOH çözeltisi eklenerek tepkime durdurulmuştur.
- vii. 30 µl Purpald çözeltisi eklenmiş ve oda sıcaklığında, karıştırıcıda 10 dk inkübe edilmiştir.
- viii. 10 µl potasyum periodat çözeltisinden eklenmiş ve oda sıcaklığında, karıştırıcıda 5 dk süreyle inkübe edilmiştir.
- ix. Oluşan renkli çözeltinin absorbansı 540 nm'de okunmuştur.

CAT Aktivitesinin Hesaplanması

Formaldehit standartlarının konsantrasyonuna karşı absorbans değerlerinin grafiğe geçirilmesi ile hazırlanan standart eğri kullanılarak örneklerde oluşan formaldehit konsantrasyonu (µM) hesaplanmıştır. Formaldehit konsantrasyonu, tepkimenin izlenme süresi ve dilüsyon faktörü kullanılarak aşağıda belirtilen formül yardımıyla CAT aktivitesi hesaplanmıştır.

$$\text{CAT Aktivitesi} = \frac{\text{Örnekteki formaldehit miktarı } (\mu\text{M})}{20 \text{ dk}} \times df = \text{nmol/dk/ml}$$

$$df = \frac{V_{\text{Final}}}{V_{\text{Örnek}}} \times d$$

df: Dilüsyon faktörü

V_{Final} : Nihai küvet hacmi (0,17 ml)

$V_{Örnek}$: Küvete konan örnek hacmi (0,02 ml)

d: Örnek dilüsyonu

$$\text{Spesifik CAT aktivitesi (U/mg Hb)} = \frac{\text{CAT Aktivitesi}}{\text{Hemoglobin (mg/ml)}}$$

3.5.6. MDA Düzeyinin Ölçümü

Yöntemin Esası

Plazma MDA düzeyleri, MDA'in TBA ile oluşturduğu kompleksin, n-butanol ile ekstre edilmesinin ardından floresans özelliğinden yararlanarak miktarının yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile belirlenmesi esasına dayanan bir yöntem ile tayin edilmiştir (440).

Yöntemin Uygulanışı

- i. 200 µl plazma örneği deiyonize su ile seyreltilerek hacmi 600 µl'ye tamamlanmıştır.
- ii. 400 µl dilue plazma, 400 µl standart veya 400 µl kör (kör olarak deiyonize su kullanılmıştır) üzerine sırasıyla 100 µl deiyonize su, 400 µl % 10'luk TCA ve 100 µl BHT çözeltisinden eklenip karıştırılmıştır.
- iii. Örneklerin ağzı sıkıca kapatılarak 95 C° lik kaynar su banyosunda 30 dk süreyle inkübe edilmiştir.
- iv. Süre bitiminde buz içerisine alınan örnekler soğutulduktan sonra, 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edilmiştir.
- v. Santrifüjlenen örneklere ait süpernatana 1:1 oranında TBA çözeltisi eklenmiştir.
- vi. Örnekler 95 C° lik kaynar su banyosunda tekrar 30 dk süreyle inkübasyona bırakılmıştır.
- vii. Süre bitiminde buz içerisine alınan örnekler tekrar soğutulduktan sonra 1:2 oranında n-butanol ile 30 sn süreyle vortekslenerek ekstre edilmiştir.
- viii. Örnekler 3000 rpm'de 5 dk santrifüj edildikten sonra MDA-TBA kompleksini içeren n-butanol fazından HPLC vialleri içerisine 1'er ml

alınıp HPLC kolonuna enjekte edilmiştir. HPLC koşulları **Tablo 3.1.**'de verilmiştir.

MDA Düzeyinin Hesaplanması

TEP standart çözeltilerine ait HPLC piklerinin eğri altı alanlarının ortalamaları esas alınarak standart eğri çizilmiş ve örneklerin MDA düzeyleri bu eğriden yararlanılarak hesaplanmıştır. Dilüsyon faktörü ($d = 3$) de dikkate alınarak MDA düzeyleri μM cinsinden ifade edilmiştir.

Tablo 3.1. Plazma MDA tayini HPLC koşulları.

Kolon	Oktadodesil silikajel C ₁₈ kolon, 250x4.6 mm, partikül büyüklüğü 5 μm
Koruyucu Kolon	Oktadodesil silikajel C18, 1 cm
Dedektör	Floresans dedektör
Dalga Boyu	λ_{eks} : 515 nm, λ_{em} : 550 nm
Hareketli Faz	Metanol:KH ₂ PO ₄ -KOH, pH:7.0 (65:35, h/h)
Akış Hızı	0.6 ml/dk
Enjeksiyon Hacmi	100 μl
Alıkonma Zamanı	4.8 dk.
Analiz Süresi	9 dk.
Deteksiyon Limiti	37,5 nM

3.5.7. Plazma Selenyum Tayini

Yöntemin Esası

Plazmada Se analizi grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektrometrisi yöntemi ile ölçülmüştür. Bu yöntemde öncelikle fırın içerisindeki numune kurutulur ve küllendirilir. Küllendirme işlemi yapılarak organik veya inorganik moleküller uzaklaştırılır ve takiben atomlaştırma işlemi gerçekleştirilir (441).

Yöntemin Uygulanışı

- i. Plazma numunesi 0,2 ml alınarak üzerine 0,5 ml % 0,2'lik (v/v) HNO₃ çözeltisi ve 0,3 ml % 0,2'lik Triton-x 100 çözeltisi eklenmiştir.
- ii. Numune karışımı **Tablo 3.2.**'de enstrümental parametreleri ve **Tablo 3.3.**'de fırın programı verilen yönteme göre atomik absorpsiyon spektrometrisi ile ölçülmüştür.

Tablo 3.2. Plazma Se analizi enstrümental parametreler.

Lamba Akımı	290 mA
Bant Genişliği	2 nm, Düşük
Ölçüm Modu	Pik Alanı (Abs.)
Enjeksiyon Sıcaklığı	40° C
Dalgaboyu	196 nm
Zemin Düzeltmesi	Zeeman Etkili
Numune Enjeksiyon Hacmi	20 µl
Matriks Düzenleyici Hacmi	5 µl

Tablo 3.3. Plazma Se analizi fırın programı.

Basamak	Sıcaklık (°C)	Çıkış Süresi (s)	Kalış Süresi (s)	Argon Akışı (ml/dk)
1	110	1	25	250
2	130	5	25	250
3	1200	15	25	250
4	2150	0	4	0
5	2450	1	3	250

Selenyum Düzeyinin Hesaplanması

Se standart çözeltilerine ait atomik absorpsiyon spektrometrisinde gözlenen piklerin eğri altı alanlarının ortalamaları esas alınarak standart eğri çizilmiş ve örneklerin Se düzeyleri bu eğriden yararlanılarak hesaplanmış, plazma Se düzeyleri µg/L cinsinden ifade edilmiştir.

3.5.8. İdrar İyot Tayini

İdrar iyot düzeyleri, S.B. Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda iyot-azid testi yöntemi ile 366 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Sonuçlar µg/dl olarak ifade edilmiştir.

3.5.9. Serum Çinko Tayini

Serum Zn düzeyleri S.B. Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda Beckmann Coulter AU 680 cihazında spektrofotometrik olarak 560 nm'de ölçülmüştür. Sonuçlar µg/dl olarak ifade edilmiştir.

3.5.10. Eritrosit Hemogloblin Tayini

Yöntemin Esası

Eritrosit hemogloblin düzeyi miktar tayini deneyi, hemoglobinin, alkali ortamda ferrisiyanür ile methemoglobine dönüşmesini takiben potasyum

siyanür ile siyanomethemoglobin bileşiğinin oluşmasına ve oluşan bu bileşiğin absorbansın 546 nm'de ölçülmesi esasına dayanmaktadır (442).

Yöntemin Uygulanışı

- i. 50 µl eritrosit üzerine 450 µl deiyonize su eklenerek 500 µl'lik eritrosit lizatı hazırlanmıştır.
- ii. 1 ml Drabkin II çözeltisi üzerine 20 µl lizat eklenmiştir.
- iii. Küvet pipet yardımıyla karıştırılarak 20 dk oda sıcaklığında inkübe edilmiştir.
- iv. 546 nm'de verdiği absorbans spektrofotometrik olarak okunmuştur.

Hemoglobin Miktarının Hesaplanması

$$\text{Faktör} = \frac{MA_{Hb}}{\epsilon_{Hb}} \times \frac{V_{\text{final}}}{V_{\text{örnek}}} \times d = 732,62$$

$$\text{Hb miktarı (mg/ml)} = A_{\text{örnek}} \times \text{Faktör}$$

MA_{Hb} : Hemoglobinin molekül ağırlığı (16520 g/mol)

ϵ_{Hb} : Hemoglobine ait ekstinksiyon katsayısı (11500 M⁻¹cm⁻¹)

V_{final} : Nihai küvet hacmi (1020 µl)

$V_{\text{örnek}}$: Küvete konan örnek hacmi (20 µl)

d: Dilüsyon faktörü (10)

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma gruplarına ait verilerin dağılımı Levene testi ile değerlendirilmiş, normal dağılım gösteren verilerde gruplar arası farkın önem kontrolleri student t testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Niteliksel veriler yönünden grupların karşılaştırılmasında Fisher Ki-Kare

testinden yararlanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki, dağılımın türüne göre Pearson veya Spearman korelasyon yöntemi ile incelenmiştir. Sonuçlar ortalama \pm standart hata (SH) olarak verilmiştir. $p < 0.05$ düzeyinde farklar anlamlı olarak kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde, Statistical Package for Social Sciences Programme (SPSS) versiyon 22.0 kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Gruplarına Ait Demografik Bilgiler

Çalışmaya kabul edilen çocuklar, S.B. Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümüne başvuran, 8-16 yaş aralığında, araştırma kriterlerine uyan ve çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler arasından seçilmiştir. 29 HT hastası ve 29 sağlıklı birey, HT hasta grubu (HT) ve HT kontrol grubu (K) olmak üzere iki gruba ayrılmış ve çalışmaya katılan tüm çocuklardan idrar ve kan örneği toplanmıştır.

HT ve K gruplarında yer alan çocukların yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, boy, kilo ve relatif vücut ağırlığı hesaplanmış ve bu veriler **Tablo 4.1.**'de sunulmuştur. Bu parametreler yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Çalışma gruplarına ait yaş, cinsiyet, boy, kilo ve relatif vücut ağırlığı değerleri.

	K Grubu	HT Grubu
Yaş (yıl)	13,02 ± 0,45	12,97 ± 0,45
Cinsiyet dağılımı	3 Erkek 26 Kız	4 Erkek 25 Kız
Boy (cm)	150,31 ± 2,18	153,23 ± 2,32
Kilo (kg)	43,72 ± 1,86	48,22 ± 2,55
Relatif vücut ağırlığı	98,93 ± 3,46	108,29 ± 4,19

Tüm değerler ortalama ± SH olarak ifade edilmiştir.

4.2. Çalışma Gruplarına Ait Anket Bilgilerinin Değerlendirilmesi

4.2.1. Çalışmaya Katılan Çocukların Annelerindeki Prenatal İlaç Kullanımı Bilgileri

Çalışmaya katılan tüm çocukların prenatal dönemde ilaç maruziyeti sorgulanmıştır. HT grubunda yer alan tüm çocukların anneleri gebelik döneminde ilaç kullanmadığını bildirmiştir. K grubunda ise 1 anne vitamin kullandığını (% 3,4) belirtmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

4.2.2. Çalışmaya Katılan Çocukların Ailelerinde Hormonal Hastalık Görülme Oranı

Çalışmaya katılan tüm çocukların ailelerinde tiroid hastalıkları dahil hormonal hastalık görülme durumu sorgulanmıştır. Bu soruya HT grubunda yer alan bireylerin ($n=8$) % 27,6'sı, K grubunda yer alan bireylerin ise ($n=2$) % 6,9'u "evet" yanıtını vermiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Çalışmaya katılan bireylerin ailelerinde hormonal hastalık görülme oranı bulguları **Tablo 4.2.**'te özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Çalışmada yer alan çocukların ailelerinde hormonal hastalık görülme oranı.

Grup	Hastalık	N	%	p
K Grubu	Var	2	6,9	p < 0,05
	Yok	27	93,1	
HT Grubu	Var	8	27,6	
	Yok	21	72,4	

4.2.3. Çalışmaya Katılan Çocukların Birinci Derece Akrabalarında Tiroid Hastalığı Görülme Oranı

HT'de genetik faktörlerin olası rolüne ilişkin bir bilgi sağlayabilmek amacıyla çalışmaya katılan tüm çocukların birinci derece (anne-baba-kardeş)

akrabaları arasında tiroid hastalığı görülme durumu sorgulanmıştır. HT grubunda 17 çocuğun (% 58,6), K grubunda ise 6 çocuğun (% 20,7) birinci derece yakınında tiroid hastalığı olduğu bilgisi elde edilmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). Çalışmaya katılan çocukların birinci derece akrabalarında tiroid hastalığı görülme oranı bulguları **Tablo 4.3.**'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Çalışmada yer alan çocukların birinci derece akrabalarında tiroid hastalığı görülme oranı.

Grup	Hastalık	N	%	p
K Grubu	Var	6	20,7	p < 0,01
	Yok	23	79,3	
HT Grubu	Var	17	58,6	
	Yok	12	41,4	

4.2.4. Çalışmaya Katılan Çocukların Birinci Derece Akrabalarında Diğer Endokrin Hastalıkların Görülme Oranı

Çalışmaya katılan tüm çocukların birinci derece akrabalarında diğer endokrin hastalıkların (diyabet vb.) görülme durumu sorgulanmıştır. HT grubunda yer alan 9 çocuğun (% 31), K grubunda ise 6 çocuğun (% 20,7) birinci derece yakınlarında diğer endokrin hastalıkların olduğu bilgisi elde edilmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Çalışmaya katılan çocukların birinci derece akrabalarında diğer endokrin hastalıkların görülme oranı bulguları **Tablo 4.4.**'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Çalışmada yer alan çocukların birinci derece akrabalarında diğer endokrin hastalıkların görülme oranı

Grup	Hastalık	N	%	p
K Grubu	Var	6	20,7	p > 0,05
	Yok	23	79,3	
HT Grubu	Var	9	31	
	Yok	20	69	

4.3. Tiroid Hormon Parametreleri

4.3.1. Tiroid Stimüle Edici Hormon Düzeyleri

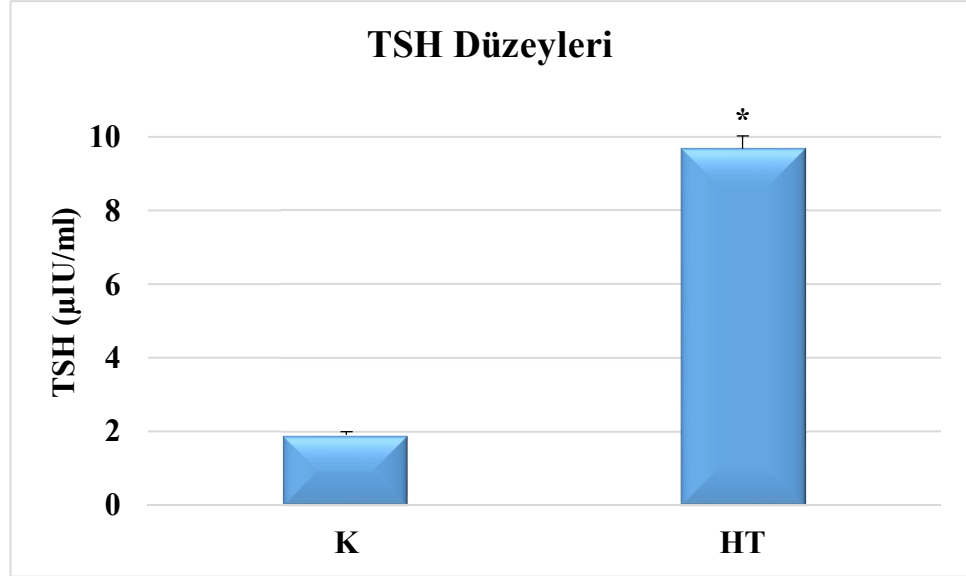
Çalışma gruplarından elde edilen TSH düzeyleri **Tablo 4.5.** ve **Şekil 4.1.**'de verilmiştir. HT grubunda yer alan hastalarda TSH düzeyleri $9,68 \pm 0,36$ μ U/ml; K grubunda yer alan hastalarda ise $1,89 \pm 0,09$ μ U/ml olarak ölçülmüştür. HT grubuna ait TSH düzeylerinde K grubuna kıyasla gözlenen % 412'lik artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$).

Tablo 4.5. Çalışma gruplarına ait TSH düzeyleri.

Çalışma Grupları	N	TSH Düzeyleri (μ U/ml)
K Grubu	29	$1,89 \pm 0,09$
HT Grubu	29	$9,68 \pm 0,36^*$

Tüm değerler ortalama \pm SH olarak verilmiştir.

* $p < 0,001$ K grubuna göre



Şekil 4.1. Çalışma gruplarına ait TSH düzeyleri

* p<0.001 K grubuna göre

4.3.2. Serbest T₃ Düzeyleri

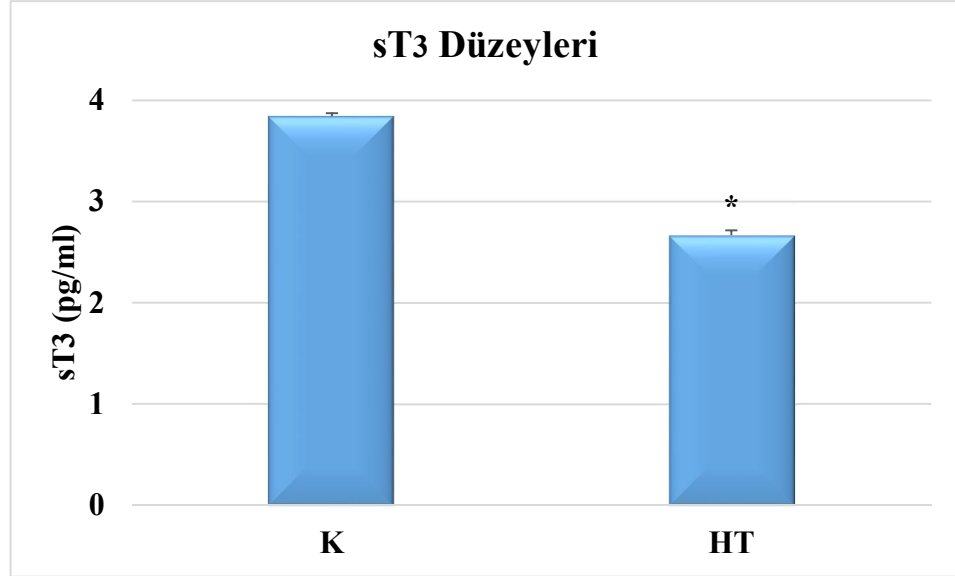
Çalışma gruplarına ait serum sT₃ düzeyleri **Tablo 4.6.** ve **Şekil 4.2'**de verilmiştir. HT grubunda yer alan hastalarda sT₃ düzeyleri $2,67 \pm 0,05$ pg/ml; K grubunda yer alan hastalarda ise $3,84 \pm 0,03$ pg/ml olarak ölçülmüştür. HT grubuna ait sT₃ düzeylerinde K grubuna kıyasla gözlenen % 30,5'lik azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (p < 0,001).

Tablo 4.6. Çalışma gruplarına ait sT₃ düzeyleri.

Çalışma Grupları	N	sT ₃ Düzeyleri (pg/ml)
K Grubu	29	$3,84 \pm 0,03$
HT Grubu	29	$2,67 \pm 0,05^*$

Tüm değerler ortalama \pm SH olarak verilmiştir.

* p<0.001 K grubuna göre



Şekil 4.2. Çalışma gruplarına ait sT₃ düzeyleri

* p<0.001 K grubuna göre

4.3.3. Serbest T₄ Düzeyleri

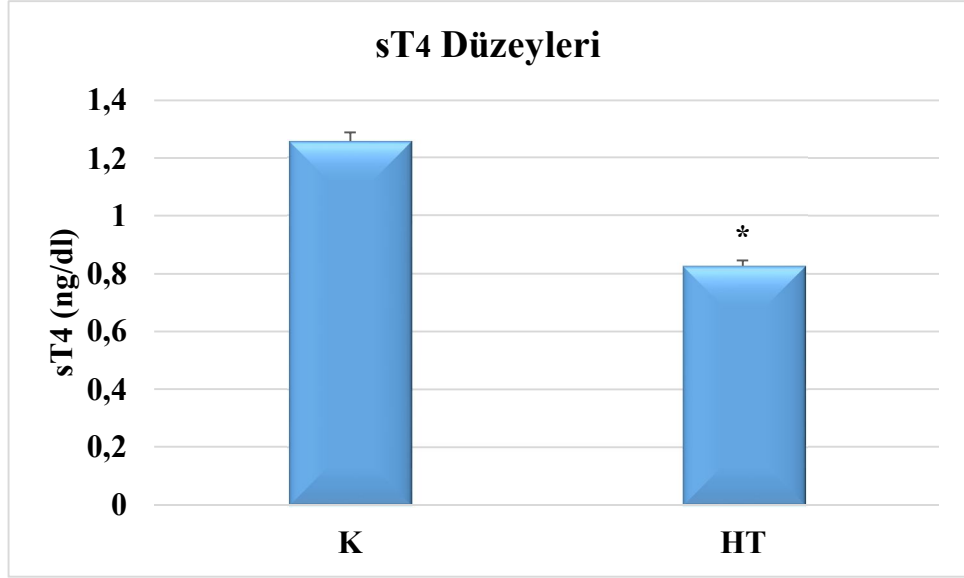
Çalışma gruplarına ait serum sT₄ düzeyleri **Tablo 4.7.** ve **Şekil 4.3'**de verilmiştir. HT grubunda yer alan hastalarda sT₄ seviyeleri $0,83 \pm 0,02$ ng/dl; K grubunda yer alan hastalarda ise $1,26 \pm 0,03$ ng/dl olarak ölçülmüştür. HT grubuna ait sT₄ düzeylerinde K grubuna kıyasla gözlenen % 34,1'lik azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (p < 0,001).

Tablo 4.7. Çalışma gruplarına ait sT₄ düzeyleri.

Çalışma Grupları	N	sT ₄ Düzeyleri (ng/dl)
K Grubu	29	$1,26 \pm 0,03$
HT Grubu	29	$0,83 \pm 0,02^*$

Tüm değerler ortalama \pm SH olarak verilmiştir.

* p<0.001 K grubuna göre



Şekil 4.3. Çalışma gruplarına ait sT₄ düzeyleri

* p<0.001 K grubuna göre

4.3.4. Tiroid Peroksidaz Antikoru Düzeyleri

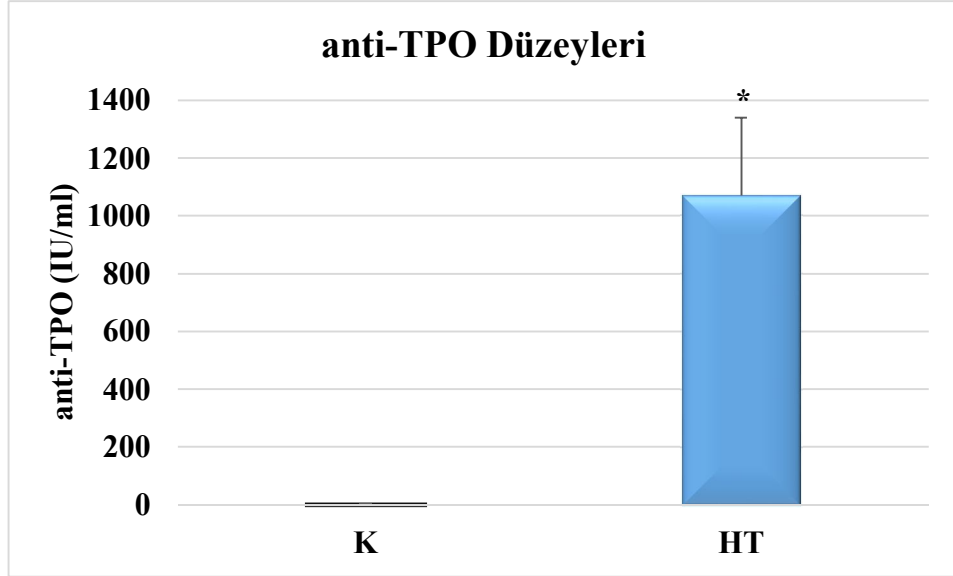
Çalışma gruplarına ait anti-TPO düzeyleri **Tablo 4.8.** ve **Şekil 4.4'**de verilmiştir. HT grubunda yer alan hastalarda anti-TPO düzeyleri $1068,56 \pm 270,9$ IU/ml; K grubunda yer alan hastalarda ise $2,32 \pm 0,19$ IU/ml olarak ölçülmüştür. HT grubuna ait anti-TPO düzeylerinde K grubuna kıyasla gözlenen 460 kat artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$).

Tablo 4.8. Çalışma gruplarına ait anti-TPO düzeyleri.

Çalışma Grupları	N	Anti-TPO Düzeyleri (IU/ml)
K Grubu	29	$2,32 \pm 0,19$
HT Grubu	29	$1068,56 \pm 270,9^*$

Tüm değerler ortalama \pm SH olarak verilmiştir.

* p<0.001 K grubuna göre



Şekil 4.4. Çalışma gruplarına ait anti-TPO düzeyleri

* p<0.001 K grubuna göre

4.3.5. İdrar İyot Düzeyleri

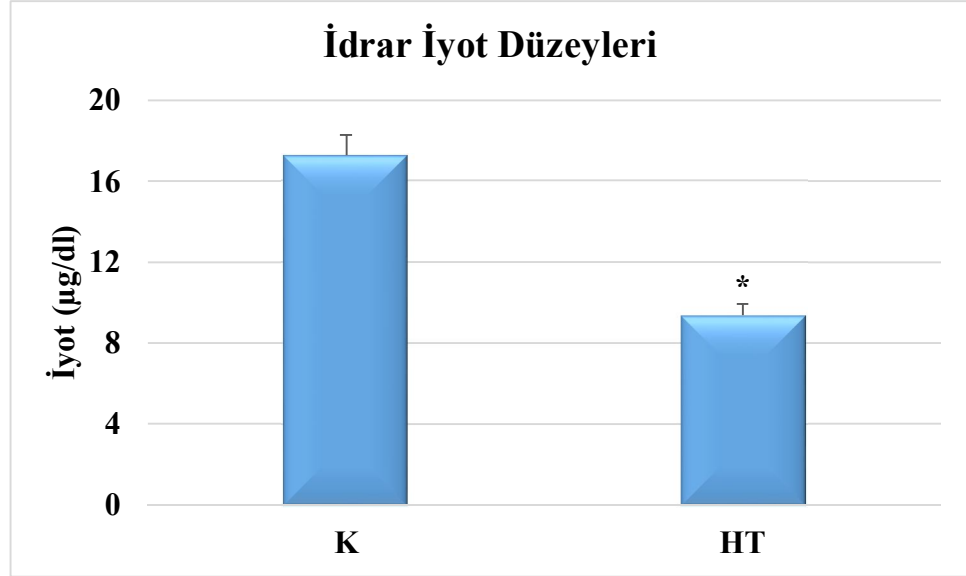
Çalışma gruplarına ait ortalama idrar iyot düzeyleri **Tablo 4.9.** ve **Şekil 4.5.**'de verilmiştir. HT grubunda yer alan hastalarda idrar iyot düzeyleri $9,36 \pm 0,57$ $\mu\text{g}/\text{dl}$; K grubunda yer alan hastalarda ise $17,27 \pm 1,01$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak ölçülmüştür. Ortanca değerleri ise HT grubu için $8,6$ $\mu\text{g}/\text{dl}$, K grubu için ise 16 $\mu\text{g}/\text{dl}$ olarak hesaplanmıştır. HT grubuna ait idrar iyot düzeylerinde K grubuna kıyasla gözlenen % 45,8'lik azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$).

Tablo 4.9. Çalışma gruplarına ait idrar iyot düzeyleri.

Çalışma Grupları	N	İdrar İyot Düzeyleri ($\mu\text{g}/\text{dl}$)
K Grubu	29	$17,27 \pm 1,01$
HT Grubu	29	$9,36 \pm 0,57^*$

Tüm değerler ortalama \pm SH olarak verilmiştir.

* p<0.001 K grubuna göre



Şekil 4.5. Çalışma gruplarına ait idrar iyot düzeyleri

* $p < 0.001$ K grubuna göre

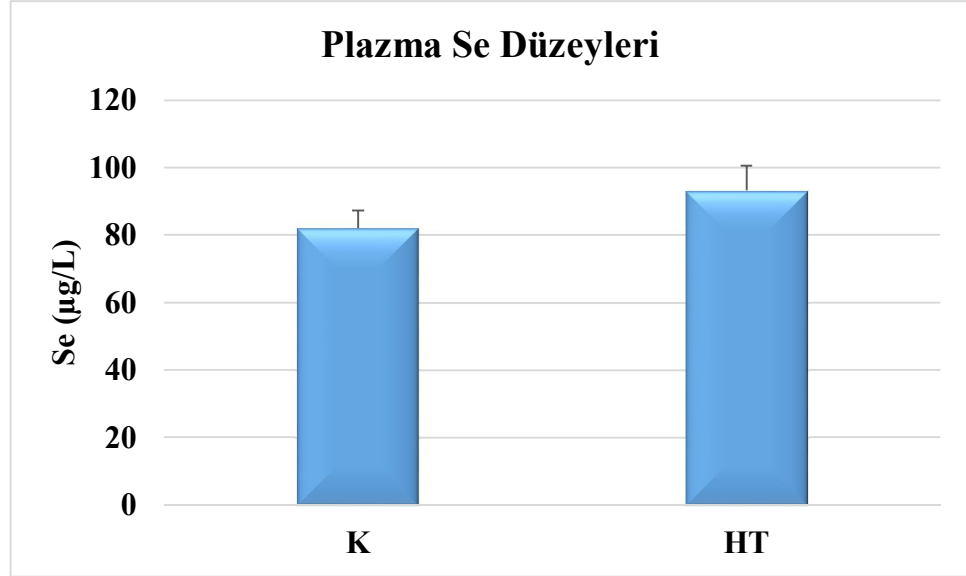
4.3.6. Plazma Selenyum Düzeyleri

Çalışma gruplarından elde edilen plazma Se düzeyleri **Tablo 4.10.** ve **Şekil 4.6.**'de verilmiştir. HT grubunda yer alan hastalarda plazma Se düzeyleri $93,10 \pm 7,57$ µg/L; K grubunda yer alan hastalarda ise $81,99 \pm 5,36$ µg/L olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.10. Çalışma gruplarına ait plazma Se düzeyleri.

Çalışma Grupları	n	Se Düzeyleri (µg/L)
K Grubu	29	$81,99 \pm 5,36$
HT Grubu	29	$93,10 \pm 7,57$

Tüm değerler ortalama \pm SH olarak verilmiştir.



Şekil 4.6. Çalışma gruplarına ait plazma Se düzeyleri

4.3.7. Serum Çinko Düzeyleri

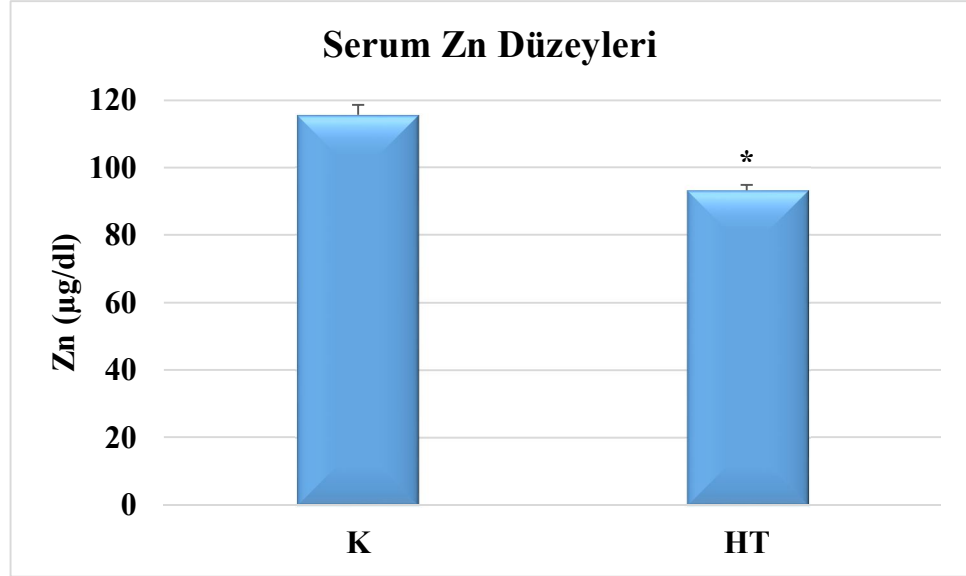
Çalışma gruplarından elde edilen serum Zn düzeyleri **Tablo 4.11.** ve **Şekil 4.7.**'da verilmiştir. HT grubunda yer alan hastalarda serum Zn düzeyleri $93,21 \pm 1,65$ µg/dl; K grubunda yer alan hastalarda ise $115,55 \pm 3,15$ µg/dl olarak ölçülmüştür. HT grubuna ait serum Zn düzeylerinde K grubuna kıyasla gözlenen % 19,33 düzeyindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$).

Tablo 4.11. Çalışma gruplarına ait serum Zn düzeyleri.

Çalışma Grupları	n	Zn Düzeyleri (µg/dl)
K Grubu	29	$115,55 \pm 3,15$
HT Grubu	29	$93,21 \pm 1,65^*$

Tüm değerler ortalama \pm SH olarak verilmiştir.

* $p < 0,001$ K grubuna göre



Şekil 4.7. Çalışma gruplarına ait serum Zn düzeyleri

* $p < 0.001$ K grubuna göre

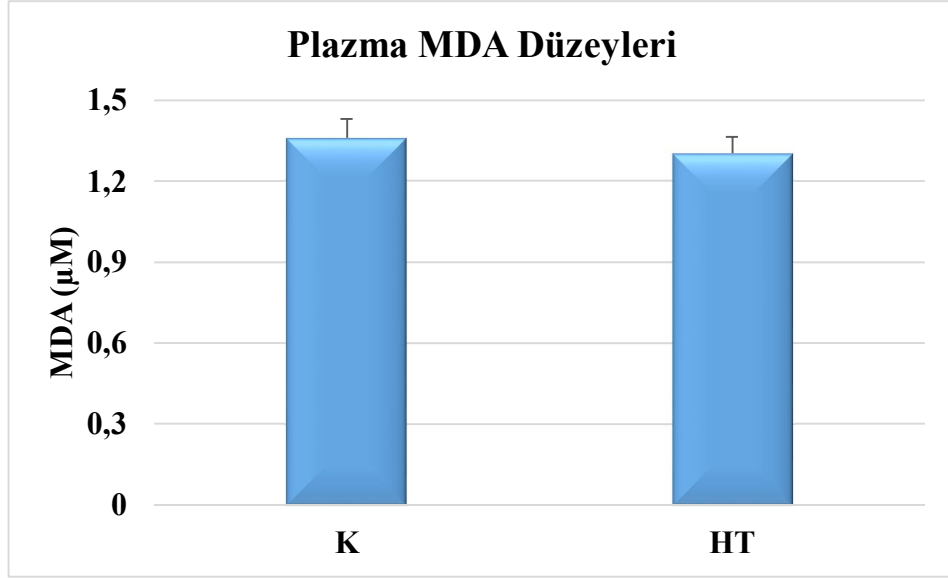
4.3.8. Lipit peroksidasyonu

Çalışma gruplarından elde edilen plazma MDA düzeyleri **Tablo 4.12.** ve **Şekil 4.8.**'de verilmiştir. HT grubunda yer alan hastalarda plazma MDA düzeyleri $1,30 \pm 0,06 \mu\text{M}$; K grubunda yer alan hastalarda ise $1,36 \pm 0,07 \mu\text{M}$ olarak ölçülmüştür. Gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Tablo 4.12. Çalışma gruplarına ait plazma MDA düzeyleri.

Çalışma Grupları	n	MDA Düzeyleri (μM)
K Grubu	29	$1,36 \pm 0,07$
HT Grubu	29	$1,30 \pm 0,06$

Tüm değerler ortalama \pm SH olarak verilmiştir.



Şekil 4.8. Çalışma gruplarına ait plazma MDA düzeyleri

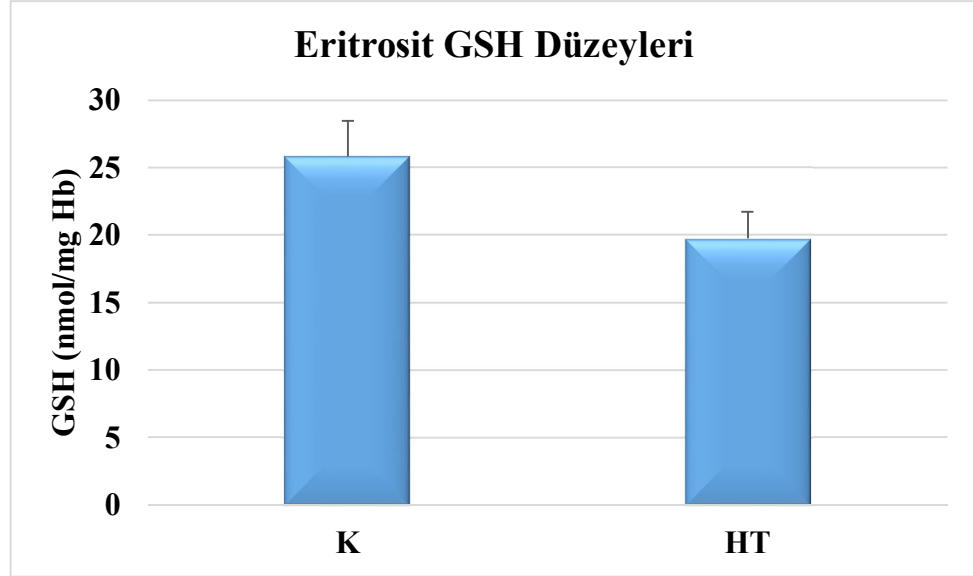
4.3.9. Total Glutasyon Düzeyleri

Çalışma gruplarına ait eritrosit total GSH düzeyleri **Tablo 4.13.** ve **Şekil 4.9.**'de verilmiştir. HT grubunda yer alan hastalarda eritrosit total GSH düzeyleri $19,74 \pm 2,00$ nmol/mg Hb; K grubunda yer alan hastalarda ise $25,83 \pm 2,65$ nmol/mg Hb olarak ölçülmüştür. HT grubuna ait eritrosit total GSH düzeylerinde K grubuna kıyasla % 23,6 düzeyinde bir azalma gözlenmekle birlikte, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p = 0,07$).

Tablo 4.13. Çalışma gruplarına ait eritrosit total GSH düzeyleri.

Çalışma Grupları	n	Total GSH Düzeyleri (nmol/mg Hb)
K Grubu	27	$25,83 \pm 2,65$
HT Grubu	28	$19,74 \pm 2,00$

Tüm değerler ortalama \pm SH olarak verilmiştir.



Şekil 4.9. Çalışma gruplarına ait eritrosit GSH düzeyleri

4.3.10. Süperoksit Dismutaz Aktivitesi

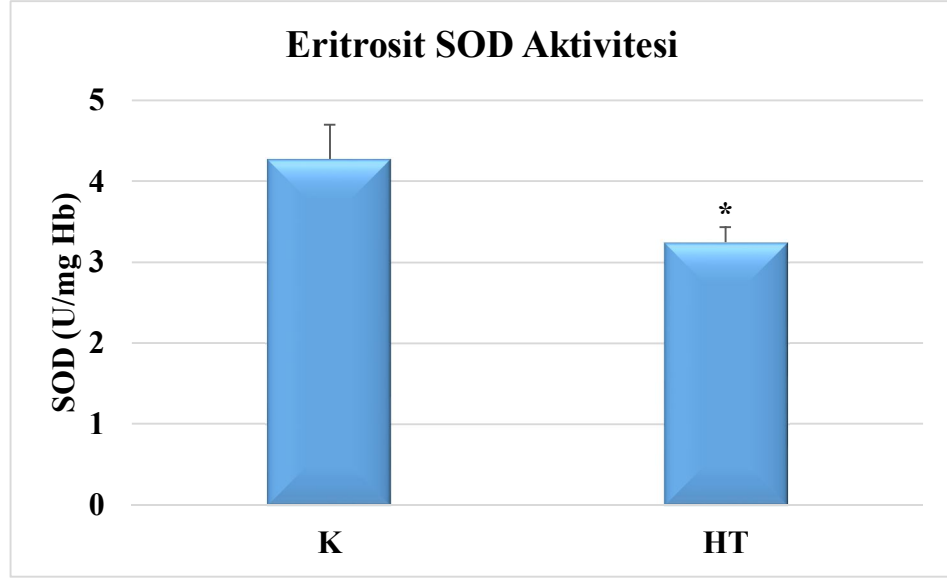
Çalışma gruplarına ait eritrosit SOD aktiviteleri **Tablo 4.14.** ve **Şekil 4.10.**'da verilmiştir. HT grubunda yer alan hastalarda eritrosit SOD aktiviteleri $3,24 \pm 0,19$ U/mg Hb; K grubunda yer alan hastalarda ise $4,27 \pm 0,42$ U/mg Hb olarak ölçülmüştür. HT grubuna ait eritrosit SOD aktivitesinde K grubuna kıyasla gözlenen % 24,1'lik azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$).

Tablo 4.14. Çalışma gruplarına ait eritrosit SOD aktiviteleri.

Çalışma Grupları	n	SOD Aktiviteleri (U/mg Hb)
K Grubu	28	$4,27 \pm 0,42$
HT Grubu	28	$3,24 \pm 0,19^*$

Tüm değerler ortalama \pm SH olarak verilmiştir.

* $p < 0.05$ K grubuna göre



Şekil 4.10. Çalışma gruplarına ait eritrosit SOD aktiviteleri

* $p < 0.05$ K grubuna göre

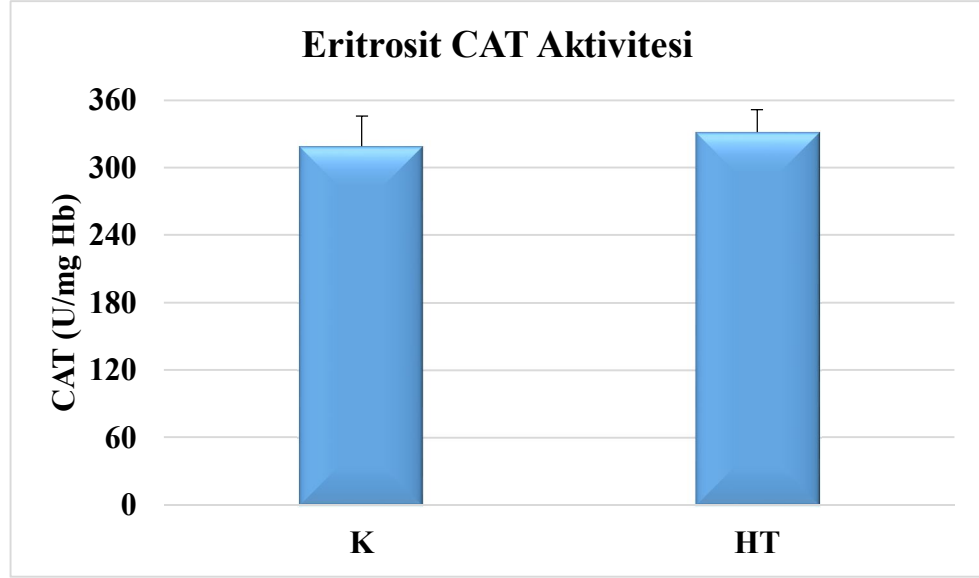
4.3.11. Katalaz Aktivitesi

Çalışma gruplarına ait eritrosit CAT aktiviteleri **Tablo 4.15.** ve **Şekil 4.11.**'da verilmiştir. HT grubunda yer alan hastalarda eritrosit CAT aktiviteleri $331,78 \pm 19,82$ U/mg Hb; K grubunda yer alan hastalarda ise $318,98 \pm 27,08$ U/mg Hb olarak ölçülmüştür. Gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Tablo 4.15. Çalışma gruplarına ait eritrosit CAT aktiviteleri.

Çalışma Grupları	n	CAT Aktivitesi (U/mg Hb)
K Grubu	28	$318,98 \pm 27,08$
HT Grubu	29	$331,78 \pm 19,82$

Tüm değerler ortalama \pm SH olarak verilmiştir.



Şekil 4.11. Çalışma gruplarına ait eritrosit CAT aktiviteleri

4.3.12. Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi

4.3.12.1. Glutasyon Peroksidaz 1 Aktivitesi

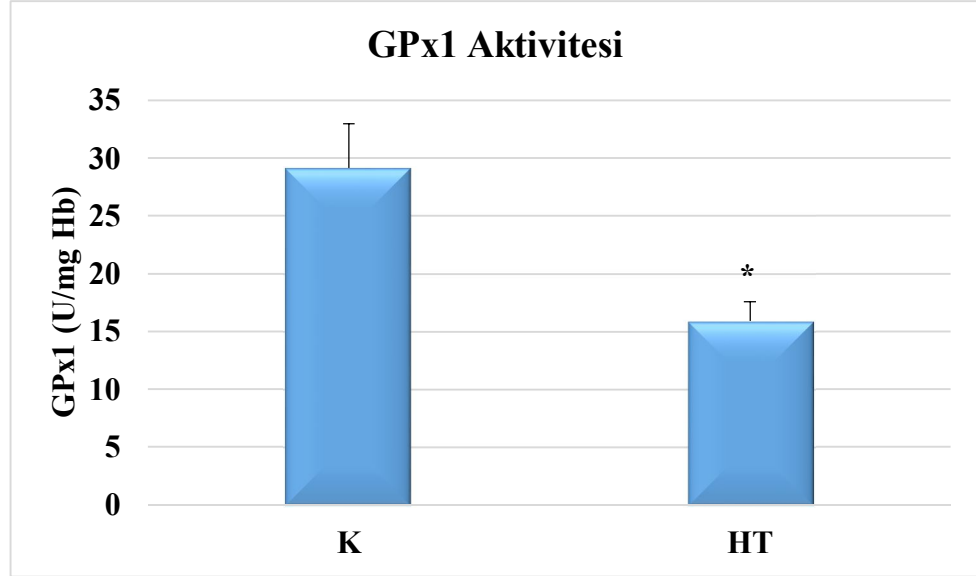
Çalışma gruplarına ait eritrosit GPx1 aktiviteleri **Tablo 4.16.** ve **Şekil 4.12.**'de verilmiştir. HT grubunda yer alan hastalarda eritrosit GPx1 aktiviteleri $15,89 \pm 1,71$ U/mg Hb; K grubunda yer alan hastalarda ise $29,13 \pm 3,85$ U/mg Hb olarak ölçülmüştür. HT grubuna ait eritrosit GPx1 aktivitesinde K grubuna kıyasla gözlenen % 45,5'lik azalmanın, istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$).

Tablo 4.16. Çalışma gruplarına ait GPx1 aktiviteleri.

Çalışma Grupları	N	GPx1 Aktivitesi (U/mg Hb)
K Grubu	26	$29,13 \pm 3,85$
HT Grubu	26	$15,89 \pm 1,71^*$

Tüm değerler ortalama \pm SH olarak verilmiştir.

* $p < 0.05$ K grubuna göre



Şekil 4.12. Çalışma gruplarına ait GPx1 aktiviteleri

* p<0.05 K grubuna göre

4.3.12.2. Glutasyon Peroksidaz 3 Aktivitesi

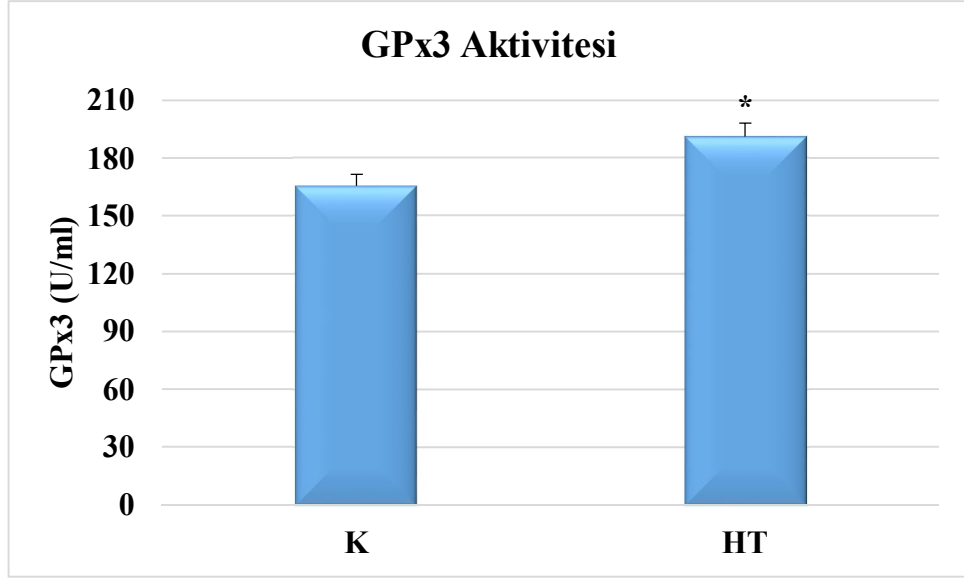
Çalışma gruplarına ait plazma GPx3 aktiviteleri **Tablo 4.17.** ve **Şekil 4.13.**'de verilmiştir. HT grubunda yer alan hastalarda plazma GPx3 aktiviteleri $191,34 \pm 6,96$ U/ml; K grubunda yer alan hastalarda ise $165,47 \pm 6,09$ U/ml olarak ölçülmüştür. HT grubuna ait eritrosit GPx3 aktivitesinde K grubuna kıyasla gözlenen % 15,6'lık artışın, istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (p<0,05).

Tablo 4.17. Çalışma gruplarına ait plazma GPx3 aktiviteleri.

Çalışma Grupları	n	GPx3 Aktiviteleri (U/ml)
K	28	$165,47 \pm 6,09$
HT	28	$191,34 \pm 6,96^*$

Tüm değerler ortalama \pm SH olarak verilmiştir.

* p<0.05 K grubuna göre



Şekil 4.13. Çalışma gruplarına ait GPx3 düzeyleri

* p<0.05 K grubuna göre

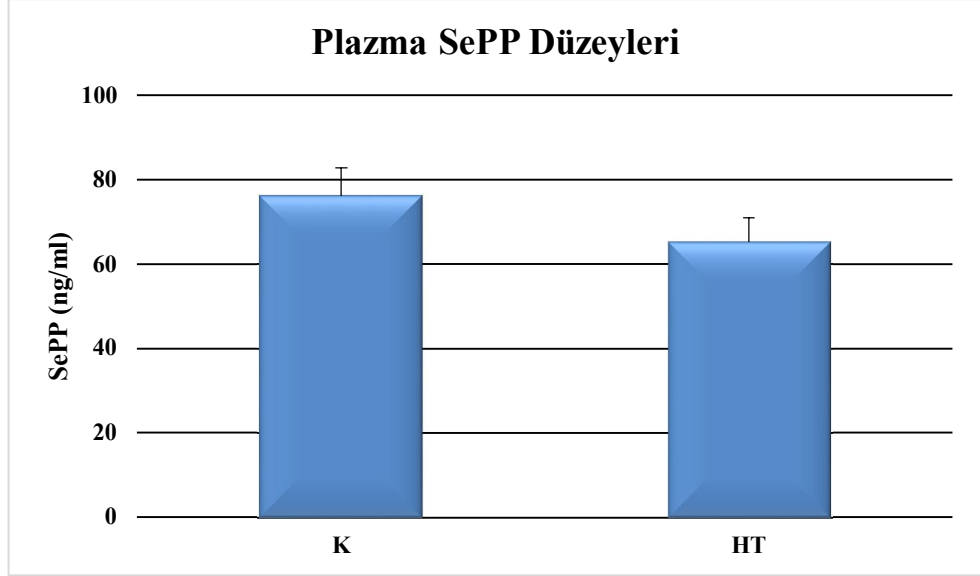
4.3.13. Selenoprotein P

Çalışma gruplarından elde edilen plazma SePP düzeyleri **Tablo 4.18.** ve **Şekil 4.14.**'de verilmiştir. HT grubunda yer alan hastalarda plazma SePP düzeyleri $65,17 \pm 5,78$ ng/ml; K grubunda yer alan hastalarda ise $76,20 \pm 6,58$ ng/ml olarak ölçülmüştür. HT grubuna ait SePP değerlerinde K grubuna kıyasla %14,5 düzeyinde bir azalma gözlenmekle birlikte, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.18. Çalışma gruplarına ait plazma SePP düzeyleri.

Çalışma Grupları	n	SePP Düzeyleri (ng/ml)
K Grubu	29	$76,20 \pm 6,58$
HT Grubu	28	$65,17 \pm 5,78$

Tüm değerler ortalama \pm SH olarak verilmiştir.



Şekil 4.14. Çalışma gruplarına ait SePP düzeyleri

4.3.14. Parametreler Arası Korelasyonların Değerlendirilmesi

4.3.14.1. Tiroid Hormon Parametreleri ile Diğer Parametreler Arasında Saptanan Korelasyonlar

Tüm çalışma gruplarında, tiroid hormon parametreleri ile diğer ölçülen parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanan korelasyonlara ilişkin bilgiler **Tablo 4.19**'da verilmiştir.

Tablo 4.19. Çalışma gruplarına ait tiroid hormon parametreleri ile diğer ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar.

		K GRUBU	HT GRUBU
		Korelasyon Katsayısı	Korelasyon Katsayısı
TSH	GSH	-	-0,366 (p = 0,056)
	GPx 1	-	-0,442***
	İyot	0,506*	-
sT ₃	GSH	-	0,400***
	SePP	-	0,442**
	SOD	0,380***	-
	GPx1	0,453***	-
sT ₄	CAT	-	0,358 (p = 0,056)
	Anti-TPO	0,425***	-
	Se	-	-0,350 (p = 0,063)
Anti-TPO	İyot	-	-0,404***
	sT ₄	0,425***	-

* p < 0,01; ** p < 0,02; *** p < 0,05

4.3.14.2. Oksidan/Antioksidan Statü Parametreleri ile Diğer Parametreler Arasında Saptanan Korelasyonlar

Tüm çalışma gruplarında, oksidan/antioksidan statü parametreleri ile diğer ölçülen parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanan korelasyonlara ilişkin bilgiler **Tablo 4.20**'de verilmiştir.

Tablo 4.20. Çalışma gruplarına ait oksidan/antioksidan statü göstergeleri ile diğer ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar.

		K GRUBU	HT GRUBU
		Korelasyon Katsayısı	Korelasyon Katsayısı
GSH	GPx3	0,462**	-
	sT₃	-	0,400***
	TSH	-	-0,366 (p = 0,056)
SOD	CAT	0,608*	0,363 (p = 0,058)
	MDA	-0,458**	-
	sT₃	0,380***	-
CAT	sT₄	-	0,358 (p = 0,056)
	SOD	0,608*	0,363 (p = 0,058)
	SePP	-	0,377***
	GPx1	0,629*	-
	Se		-0,408***
GPx1	TSH	-	-0,442***
	CAT	0,629*	-
	sT₃	0,453**	-
	Se	0,367 (p = 0,065)	-
GPx3	SePP	-	0,408***
	GSH	0,462**	-
SePP	CAT	-	0,377***
	GPx3	-	0,408***

* p < 0,01; ** p < 0,02; *** p < 0,05

4.3.14.3. Eser Element Düzeyleri ile Diğer Parametreler Arasında Saptanan Korelasyonlar

Tüm çalışma gruplarında, eser element düzeyleri ile diğer ölçülen parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanan korelasyonlara ilişkin bilgiler **Tablo 4.21**'de verilmiştir.

Tablo 4.21. Çalışma gruplarına ait eser elementler ile diğer ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar.

		K GRUBU	HT GRUBU
		Korelasyon Katsayısı	Korelasyon Katsayısı
İyot	Anti-TPO	-	-0,404**
	TSH	0,506*	-
	Zn	0,519*	-
Zn	Se	-	0,343 (p = 0,068)
	İyot	0,519*	-
Se	Zn	-	0,343 (p = 0,068)
	CAT	-	-0,408**
	sT ₄	-	-0,350 (p = 0,063)
	GPx1	0,367 (p = 0,065)	-

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

4.4. İyot Düzeyleri Dikkate Alınarak Yapılan Değerlendirme

Tiroid hastalıklarının gelişiminde iyot düzeylerinin önemli rolü olduğu bilinmektedir. Bu çerçevede, hasta grubunda idrar iyot düzeyi normal ($\geq 10 \mu\text{g}/\text{dl}$) olan çocuklar ayrılarak, iyot eksikliği gözlenen HT tanısı konmuş çocuklardan yeni bir alt grup oluşturulmuştur (HT-IE; n = 18). Bu grupta yer alan 1 çocukta "orta derecede" iyot eksikliği ($2-4,9 \mu\text{g}/\text{dl}$) olduğu belirlenmiştir. Diğer tüm

çocuklarda hafif iyot eksikliği (5-9,9 µg/dl) bulunmaktadır. İyot eksikliği gözlenmeyen çocuklarda(n=11), idrar iyot düzeylerinin 10-16.7 µg/dl aralığındadır. Hiç bir çocukta aşırı iyot düzeyi (>30 µg/dl) gözlenmemiştir.

Kontrol grubunda yer alan çocukların idrar iyot düzeyleri incelendiğinde ise sadece 1 çocukta iyot eksikliği görüldüğü saptanmış, 2 çocuğun idrar iyot düzeylerinin ise aşırı (≥ 30 µg/dl) olduğu belirlenmiştir. Bu çocuklar grup dışı bırakılarak "normal" idrar iyot düzeylerine (10-29 µg/dl) sahip kontrol grubu (K-NI; n=26) oluşturulmuştur.

Her iki alt gruba ait tüm veriler karşılaştırılarak yeni bir değerlendirme yapılmıştır (Tablo 4.22 ve Tablo 4.23). Ayrıca, HT hastalarında iyot eksikliği gözlenen çocuklarla, iyot düzeyleri normal olan çocuklara ait tiroid hormon ve oksidan/antioksidan statü parametreleri karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Veri sunulmamıştır).

4.4.1. Tiroid Hormon Parametreleri

HT-IE grubunda yer alan hastalarda TSH düzeyleri $8,98 \pm 0,31$ µIU/ml; K-NI grubunda ise $1,83 \pm 0,07$ µIU/ml olarak ölçülmüştür. HT grubuna ait TSH düzeylerinde K-NI grubuna kıyasla gözlenen % 390,71'lik artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$).

HT-IE grubunda yer alan hastalarda sT_3 düzeyleri $2,66 \pm 0,06$ pg/ml; K-NI grubunda ise $3,85 \pm 0,03$ pg/ml olarak ölçülmüştür. HT-IE grubuna ait sT_3 düzeylerinde K-NI grubuna kıyasla gözlenen % 30,9'lik azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$).

HT-IE grubunda yer alan hastalarda sT_4 seviyeleri $0,82 \pm 0,02$ ng/dl; K-NI grubunda ise $1,25 \pm 0,03$ ng/dl olarak ölçülmüştür. HT-IE grubuna ait sT_4 düzeylerinde K-NI grubuna kıyasla gözlenen % 34,4'lük azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$).

HT-IE grubunda yer alan hastalarda anti-TPO düzeyleri $1510,93 \pm 426,57$ IU/ml; K-NI grubunda ise $2,35 \pm 0,21$ IU/ml olarak ölçülmüştür. HT-IE grubuna ait anti-TPO düzeylerinde K-NI grubuna kıyasla gözlenen 640 katlık artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$).

Yukarıda verilen tüm veriler **Tablo 4.22.**'de özetlenmiştir.

Tablo 4.22. İyot gruplarına ait tiroid hormon parametreleri.

Çalışma Grupları	TSH Düzeyleri (µIU/ml)	sT ₃ Düzeyleri (pg/ml)	sT ₄ Düzeyleri (ng/dl)	Anti-TPO Düzeyleri (IU/ml)
K-NI Grubu n = 26	1,83 ± 0,07	3,85 ± 0,03	1,26 ± 0,03	2,35 ± 0,20
HT-IE Grubu n = 18	8,98 ± 0,31*	2,66 ± 0,06*	0,82 ± 0,02*	1510,93 ± 426,57*

Tüm değerler ortalama ± SH olarak verilmiştir.

* p<0.001 vs K-NI grubu

4.4.2. Oksidan/Antioksidan Statü Parametreleri

HT-IE grubunda yer alan hastalarda plazma MDA düzeyleri $1,25 \pm 0,09 \mu\text{M}$; eritrosit CAT aktiviteleri $321,16 \pm 23,03 \text{ U/mg Hb}$; plazma SePP düzeyleri $71,09 \pm 7,25 \text{ ng/ml}$; K-NI grubunda ise sırasıyla $1,31 \pm 0,07 \mu\text{M}$; $333,66 \pm 28,53 \text{ U/mg Hb}$ ve $75,09 \pm 6,9 \text{ ng/ml}$ olarak ölçülmüştür. Bu parametreler yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

HT-IE grubunda yer alan hastalarda eritrosit GSH düzeyleri $20,15 \pm 2,43 \text{ nmol/mg Hb}$; eritrosit SOD aktiviteleri $3,27 \pm 0,26 \text{ U/mg Hb}$; K-NI grubunda ise sırasıyla $25,46 \pm 2,97 \text{ nmol/mg Hb}$ ve $4,45 \pm 0,46 \text{ U/mg Hb}$ olarak ölçülmüştür. Bu parametreler yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

HT-IE grubunda yer alan hastalarda eritrosit GPx1 aktiviteleri $18,30 \pm 2,23 \text{ U/mg Hb}$; plazma GPx3 aktiviteleri $193,54 \pm 10,24 \text{ U/ml}$; K-NI grubunda ise sırasıyla $29,73 \pm 4,15 \text{ U/mg Hb}$ ve $162,2 \pm 6,07 \text{ U/ml}$ olarak ölçülmüştür. HT-IE grubuna ait K-NI grubuna kıyasla gözlenen eritrosit GPx1 aktivitesindeki % 38,45'lik azalmanın ve GPx3 aktivitesindeki % 19,3'lük artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$).

Yukarıda verilen tüm veriler **Tablo 4.23.**'de özetlenmiştir.

Tablo 4.23. İyot gruplarına ait oksidan/antioksidan statü parametreleri.

Çalışma Grupları	MDA Düzeyleri (µM)	GSH Düzeyleri (nmol/mg Hb)	SOD Aktiviteleri (U/mg Hb)	CAT Aktivitesi (U/mg Hb)	GPx1 Aktivitesi (U/mg Hb)	GPx3 Aktivitesi (U/ml)	SePP Düzeyleri (ng/ml)
K-NI Grubu	1,31 ± 0,07	25,46 ± 2,97	4,45 ± 0,46	333,66 ± 28,53	29,73 ± 4,15	162,2 ± 6,07	75,09 ± 6,9
HT-IE Grubu	1,25 ± 0,09	20,15 ± 2,43	3,27 ± 0,26	321,16 ± 23,03	18,30 ± 2,23*	193,54 ± 10,24*	71,09 ± 7,25

Tüm değerler ortalama ± SH olarak verilmiştir.

* p<0.05 K-NI grubuna göre

** p<0.001K-NI grubuna göre

4.4.3. Eser Element Düzeyleri

HT-IE grubunda yer alan hastalarda plazma Se düzeyleri $94,48 \pm 10,01$ $\mu\text{g/L}$; serum Zn düzeyleri $93,33 \pm 2,26$ $\mu\text{g/dl}$; idrar iyot düzeyleri $7,42 \pm 0,36$ $\mu\text{g/dl}$; K-NI grubunda ise sırasıyla $84,03 \pm 5,02$ $\mu\text{g/L}$, $116,16 \pm 3,4$ $\mu\text{g/dl}$ ve $16,63 \pm 0,71$ $\mu\text{g/dl}$ olarak ölçülmüştür. Ortanca idrar iyot değerleri ise HT grubu için $7,9$ $\mu\text{g/dl}$ K grubu için ise $15,5$ $\mu\text{g/dl}$ olarak hesaplanmıştır. HT-IE grubuna ait plazma Se düzeylerinde K-NI grubuna kıyasla % 13,8'lik bir artış gözlenmekle birlikte, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiş ($p > 0,05$); ancak HT-IE grubuna ait serum Zn düzeylerindeki % 19,33'lük azalmanın ve idrar iyot düzeylerindeki % 58'lik azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$).

Yukarıda verilen tüm veriler **Tablo 4.24.**'de özetlenmiştir.

Tablo 4.24. İyot gruplarına ait eser element düzeyleri.

Çalışma Grupları	İdrar İyot Düzeyleri ($\mu\text{g/dl}$)	Se Düzeyleri ($\mu\text{g/L}$)	Zn Düzeyleri ($\mu\text{g/dl}$)
K-NI Grubu	$16,63 \pm 0,71$	$84,03 \pm 5,02$	$116,16 \pm 3,4$
HT-IE Grubu	$7,42 \pm 0,36^*$	$94,48 \pm 10,01$	$93,33 \pm 2,26^*$

Tüm değerler ortalama \pm SH olarak verilmiştir.

* $p < 0,001$ K-NI grubuna göre

4.4.4. Parametreler Arası Korelasyonların Değerlendirilmesi

4.4.4.1. Tiroid Hormon Parametreleri ile Diğer Parametreler Arasında Saptanan Korelasyonlar

İyot gruplarında, tiroid hormon parametreleri ile diğer ölçülen parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanan korelasyonlara ilişkin bilgiler **Tablo 4.25**'de verilmiştir.

Tablo 4.25. İyot gruplarına ait tiroid hormon parametreleri ile diğer ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar.

		K-NI GRUBU	HT-IE GRUBU
		Korelasyon Katsayısı	Korelasyon Katsayısı
TSH	sT₃	-	-0,502***
	İyot	0,459**	-
sT₃	GSH	-	0,531***
	SePP	-	0,612*
	TSH	-	-0,502***
	GPx1	0,458***	-
	SOD	0,392***	-
sT₄	Se	-	-0,488***
	GPx1	0,384 p = 0,058	-
	GPx3	-	0,468 p = 0,058
	Anti-TPO	0,461**	-
	GSH	-	-0,517***
anti-TPO	SOD	-	-0,659*
	sT₄	0,461**	-

* p < 0,01; ** p < 0,02; *** p < 0,05

4.4.4.2. Oksidan/Antioksidan Statü Parametreleri ile Diğer Parametreler Arasında Saptanan Korelasyonlar

İyot gruplarında, oksidan/antioksidan statü parametreleri ile diğer ölçülen parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanan korelasyonlara ilişkin bilgiler **Tablo 4.26**'da verilmiştir.

Tablo 4.26. İyot gruplarına ait oksidan/antioksidan statü göstergeleri ile diğer ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar.

		K-NI GRUBU	HT-IE GRUBU
		Korelasyon Katsayısı	Korelasyon Katsayısı
GSH	GPx3	0,467**	-
	sT ₃	-	0,531***
	sT ₄	-	-0,517***
SOD	CAT	0,586**	0,558**
	Anti-TPO	-	-0,659*
	sT ₃	0,392***	-
	İyot	-	0,528***
CAT	SOD	0,586*	0,558**
	GPx1	0,631*	-
	Zn	-	-0,482***
GPx1	CAT	0,631*	-
	sT ₃	0,458***	-
	sT ₄	0,384 p = 0,058	-
GPx3	GSH	0,467**	-
	sT ₄	-	0,468 p = 0,058
SePP	sT ₃	-	0,612*
	İyot	0,351 p = 0,067	

* p < 0,01; ** p < 0,02; *** p < 0,05

4.4.4.3. Eser Element Düzeyleri ile Diğer Parametreler Arasında Saptanan Korelasyonlar

İyot gruplarında, eser element düzeyleri ile diğer ölçülen parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanan korelasyonlara ilişkin bilgiler **Tablo 4.27'**de verilmiştir.

Tablo 4.27. İyot gruplarına ait eser elementler ile diğer ölçülen parametreler arasındaki korelasyonlar.

		K-NI GRUBU	HT-IE GRUBU
		Korelasyon Katsayısı	Korelasyon Katsayısı
İyot	SePP	0,351 p = 0,067	-
	SOD	-	0,528***
	TSH	0,459**	-
	Zn	0,465**	-
Zn	Se	-	0,606*
	CAT	-	-0,482***
Se	Zn	-	0,606*
	sT₄	-	-0,488***

* p < 0,01; ** p < 0,02; *** p < 0,05

5. TARTIŞMA

Kronik lenfositik tiroidit veya otoimmün tiroidit olarak bilinen HT, otoimmün tiroid hastalıklarından biridir. Yaygın lenfosit infiltrasyonu, kolloid miktarında azalma, küçülmüş tiroid folikülleri ve fibrozis ile karakterizedir; genellikle olgulara hipotiroidizm eşlik eder. Yıllarca nadir bir hastalık olarak bilinmekle birlikte, ince iğne biyopsisi ve antikorların ölçümü için yapılan testlerin yaygınlaşması ile HT tanısı daha kolay konmaya başlanmıştır. Toplumun % 2'sinde görüldüğü, HT hastalarının % 95'inin kadın olduğu bildirilmektedir. Hastalığın görülme sıklığının etnik köken, yaş, cinsiyet, çevresel faktörler, iyot ve Se seviyelerine bağlı olduğu belirtilmektedir. Genellikle 30-50 yaş arası yetişkinlerde görülmekle birlikte, çocuklarda da HT görülme oranının arttığı rapor edilmektedir. Kadınlarda HT görülme sıklığı, erkeklere oranla 15-20 kat fazladır. Ergenlik çağındaki kızlarda ise % 0.8- 1.6 oranında görüldüğü bildirilmiştir (443). Son yıllarda yapılan çalışmalar otoimmün hastalıklarda ROT'ların rolü üzerinde durmakta, oksidatif stres ve antioksidan savunma sisteminin önemine vurgu yapmaktadır. HT hastalarında oksidan/antioksidan statü değişikliklerinin önemini ve rolünü irdeleyen çalışmalar ise sınırlıdır ve tamamı yetişkinlerde yürütülmüş çalışmalardır. Diğer taraftan, HT gibi otoimmün hastalıklarda Se'un koruyucu rolü ve/veya tedavi edici etkisini değerlendiren çalışmalar yapılmaktadır. Se takviyesinin özellikle GPx ve TR aktivitelerini arttırarak ve H₂O₂ düzeylerini azaltarak inflamatuvar ve immün yanıtları düzenlediği düşünülmektedir (314). Se takviyesi yapılan HT hastalarında TPO ve Tg antikor düzeylerinde azalma olduğu bildirilmekte, bir tedavi alternatifi olmamakla birlikte, Se'un HT için koruyucu/ önleyici olabileceğini düşündürür veriler olduğu ileri sürülmektedir. Bu bulguların da tiroid bezindeki oksidatif stresin HT'nin olası sebepleri arasında olabileceğini düşündürür nitelikte olduğu belirtilmektedir.

Bu bilgiler ışığında planlanan ve tamamlanan tez çalışmasında, HT tanısı yeni konmuş çocuklarda tiroid hormon parametreleri ile birlikte, Se ve selenoenzimler dahil oksidan/antioksidan statü parametreleri incelenmiştir.

Elde edilen veriler, herhangi bir endokrin hastalığı bulunmayan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

5.1. Çalışma Gruplarına Ait Demografik Bilgilerin ve Anket Verilerinin Değerlendirilmesi

S.B.Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Bölümüne başvuran, HT tanısı yeni konan ve çalışmaya dahil edilen çocuklar ile sağlıklı kontrol grubuna ait demografik bilgiler ve ebeveynlere uygulanan anket ile sorgulanan bilgiler aşağıda değerlendirilmiştir:

HT ve kontrol gruplarında yer alan çocukların yaş, cinsiyet, boy, kilo ve relatif vücut ağırlığı yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir. 8-16 yaş arası çocuklar araştırmaya dahil edilmiştir. Kontrol ve HT grupları yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilmiştir. Her iki grup için hesaplanan relatif vücut ağırlık ortalamaları incelendiğinde tüm çocukların normal kiloda (< % 110) olduğu belirlenmiştir.

HT grubunda yer alan çocukların cinsiyet dağılımına bakıldığında 25 kız çocuk (% 86) ve 4 erkek (% 14) çocuk olması; HT görülme oranının kız çocuklarda erkeklere göre fazla olmasını destekler niteliktedir. Prenatal dönemde ilaç kullanımına ait anket verileri, bu çalışma grubu için HT oluşumu üzerinde etkisinin irdelenebileceği herhangi bir ilaç kullanımının olmadığını göstermiştir.

HT oluşumunda genetik eğilimin önemi, ailesel özellik göstermesi, aynı ailenin üyelerinde görülme olasılığının yüksek olduğu üzerinde durulmaktadır. Bu bilgiyi değerlendirmek/ irdelemek amacıyla çalışma gruplarında yer alan çocukların ailelerinde tiroid hastalıkları dahil hormonal hastalık görülme durumu, birinci derece yakınlarında tiroid hastalığı görülme oranı ve birinci derece yakınlarında diğer endokrin hastalıkların görülme oranı sorgulanmıştır. HT grubunda yer alan çocukların % 27,6'sı ailelerinde hormonal bir hastalık olduğu; % 58,6'sı ise birinci derece yakınlarında tiroid hastalığı bulunduğu belirlenmiştir. Bu iki parametre yönünden HT ve K grubu arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Saptanan bu anlamlı oranlar, HT

görülmesinde ailesel öykünün ve genetik yatkınlığın önemini destekler niteliktedir. Ailelerinde hormonal bir hastalık bulunan çocukların HT görülme yönünden daha fazla risk altında olduğu; birinci derece yakınlarında tiroid hastalığı olması durumunda ise bu riskin daha da arttığı anlaşılmaktadır.

5.2. Çalışma Gruplarında Tiroid Hormon Parametrelerinin Değerlendirilmesi

HT tanısı, tirotoksikoz bulguları olmadan, tiroid bezinde difüz genişleme, ultrasonografi incelemesinde tiroid bezinde büyüme ve ekojenite gözlenmesi ile anti-TPO ve/veya anti-Tg düzeylerinde artış ile konmaktadır. Klinikte HT genellikle ötiroidi; subklinik hipotiroidi veya hipotiroidi ile, nadir olarak da hipertiroidi ile birlikte görülmektedir. Genellikle HT'ye eşlik eden hipotiroidin kalıcı olduğu varsayılır ve yaşam boyu LT₄ tedavisi önerilmektedir. Eğer hasta çocuksa, puberte bittikten sonra LT₄ tedavisinin gerekli olup olmadığının yeniden değerlendirilmesi gereklidir (17).

Sunulan tez çalışmasında ölçümü yapılan tiroid hormon parametrelerinde gözlenen değişimler **Tablo 5.1**'de özetlenmiştir. TSH düzeyleri, HT grubunda 9,68 mIU/L ve K grubunda 1,89 mIU/L olarak saptanmıştır. Ortalama TSH değerinin HT grubunda normal sınırların 0,35-6,2 µU/ml üzerinde olduğu gözlenmiş; K grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek (5 kat) olduğu belirlenmiştir. sT₄ düzeyleri değerlendirildiğinde, gerek HT (0,83 ng/dl) gerekse K grubunda (1,26 ng/dl) saptanan ortalama değerlerin normal sınırlar içinde olduğu (0,7-1,9 ng/dl), bununla birlikte HT grubunda K grubuna oranla % 34,1 oranında bir azalma gözlendiği belirlenmiştir. sT₃ düzeyleri yönünden değerlendirildiğinde ise HT grubunda saptanan ortalama sT₃ değerinin (2,67 pg/ml) normal sınırların (2,3- 6,19 pg/ml) içinde olduğu, ancak K grubuna (3,84 pg/ml) oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma (% 30,5) gözlendiği görülmüştür. Bu bulgular, HT grubunda yer alan çocukların subklinik hipotiroidi ile uyumlu hormon değerlerine sahip olduğunu ve bu parametreler yönünden normal hormon düzeylerine sahip K grubunda yer alan çocuklardan anlamlı ölçüde farklılık gösterdiğini belirtmektedir. Anti- TPO düzeyleri yönünden ise HT

grubunda K grubuna oranla gözlenen 460 katlık artış, HT tanısını doğrulamaktadır. Ultrasonografi ile yapılan değerlendirmede de tanıyı destekler şekilde tüm HT hastalarının tiroid dokusunda heterojenite gözlenmiştir.

Tablo 5.1. HT gruplarında ölçülen tiroid hormon parametrelerinin K grubuna göre değişimi

	TSH	sT₄	sT₃	Anti- TPO
HT vs K	↑	↓	↓	↑

↑ İstatistiksel açıdan anlamlı artış (p<0.001)

↓ İstatistiksel açıdan anlamlı azalma (p<0.001)

5.3. Oksidan/Antioksidan Statü Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Sunulan tez çalışmasında yer alan HT grubunda ölçümü yapılan oksidan/antioksidan statü parametrelerinde kontrol grubuna göre gözlenen değişimler **Tablo 5.2**'de özetlenmiştir. HT grubunda GPx1, GPx3, SOD düzeylerinde K grubuna oranla saptanan anlamlı değişiklikler ile istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte total GSH düzeylerinde gözlenen azalma, HT tanısı konan çocuklarda oksidan/antioksidan dengedeki bozulmaya işaret etmektedir. Elde edilen bulgular, HT hastalarında oksidatif stres varlığını destekler niteliktedir.

Tablo 5.2. HT grubunda ölçülen oksidan/ antioksidan parametrelerin K grubuna göre değişimi.

	Antioksidan Enzimler				Total GSH	SePP	Lipit Peroksidasyonu
	GPx1	GPx3	SOD	CAT			MDA
HT vs K	↓	↑	↓	Ö.D.	↓ p=0,07	Ö.D.	Ö.D.

↑ İstatistiksel açıdan anlamlı artış (p<0.05)

↓ İstatistiksel açıdan anlamlı artış (p<0.05)

Ö.D. İstatistiksel açıdan önemli değil (p>0.05)

Oksidatif stres, ROT oluşumu ve bu ürünlerin antioksidan savunma sistemi tarafından etkişileştirilmesi arasındaki dengenin bozulması sonucunda meydana gelir ve enflamasyon, endotelial işlev bozukluğu ve aterosklerotik damar hastalıkları dahil pek çok hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynar. Tiroid hastalıklarında da oksidatif stresin rolünü irdeleyen çok sayıda çalışma mevcuttur (433,444-447). HT'de oksidan/antioksidan dengenin önemi ve oksidatif stresin rolü konusunda yetişkinlerde yapılan sınırlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte, çocuklarda yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır (31,33). HT hastası çocuklarda yürütülmüş bir araştırma olması yönüyle sunulan bu tez çalışması bir ilk çalışma niteliğindedir. Yetişkinlerde yürütülmüş çalışmalarda, HT patogeneğinde oksidan/antioksidan statü değişikliklerinin rolü olabileceğine vurgu yapılmaktadır.

Tiroid dokusunda, tüm yaşam boyunca tiroid hormonlarının oluşumu sırasında tiroperoksidazın substratı olarak H₂O₂ sürekli olarak oluşur. Tg üzerinde tirozil rezidülerinin iyodinasyonu yüksek konsantrasyonda H₂O₂ oluşumunu gerektirir. Bu nedenle, tiroisitler H₂O₂ ve buna bağlı olarak oluşan ROT için çok güçlü bir antioksidan savunma sistemine ihtiyaç duyar. Etkin bir hücre savunma sistemi, normal tiroid işlevlerinin sürdürülmesi ve tiroid bezinin korunması için elzemdir. SOD, iki O₂⁻ molekülünün H₂O₂ ve suya dönüşümünü katalize eder. GPx ve CAT ise, H₂O₂ ve buna bağlı olarak oluşan ürünlerin uzaklaştırılmasında rol alır. İyot eksikliği görülmesi

durumunda, daha yüksek miktarlarda TSH aşırı miktarda H_2O_2 oluşumunu stimule edebilir. Sonuçta, tiroid dokusu son derece reaktif peroksitlerin prekürsörü olabilen H_2O_2 'e daha fazla miktarda temas edebilir. Oluşan ROT'ların uzaklaştırılması için güçlü bir antioksidan savunma sistemi varlığı önemlidir (448-454).

Farklı tiroid hormon bozukluklarında oksidatif stresin oluşumu ve rolüne ilişkin çalışmaların olduğu görülmektedir. Hipotiroidizmde ROT aracılıklı oksidatif stresin önemini irdeleyen bazı çalışmalar bulunmaktadır (33,427,455). Bununla birlikte, mevcut verinin sınırlı ve çelişkili olduğu anlaşılmaktadır. Gerek hipotiroidi gerekse subklinik hipotiroidi hastalarında oksidatif stres parametrelerinin arttığı veya değişmediği yönünde raporlar mevcuttur (33). Bazı çalışmalarda hipotiroidizmde daha düşük metabolik hıza bağlı olarak serbest radikal oluşumunda bir azalma beklendiği rapor edilmekle birlikte, diğer araştırmalar oksidatif stresin arttığını belirtmişlerdir (35,456-460). Hipotiroidi hastalarında antioksidan savunma sisteminde bir zayıflık gözlemlendiği; SOD aktivitesinde azalma ve redükte GSH düzeylerinde düşüş saptandığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (461). Hipertiroidizmde ise, ROT oluşumunda artış bazal metabolik hızdaki artışın sonucu olarak görülmektedir. Bu durum, yetersiz antioksidan savunmaya sahip hastalarda artmış oksidatif strese neden olur (432). Yeni bir çalışmada, hipertiroidi hastalarında total antioksidan kapasitede (TAK) azalma ve total oksidan statü (TOS) düzeylerinde artış rapor edilmiştir. Ayrıca, TAK ve TOS düzeyleri ile TSH, T_3 ve T_4 düzeyleri arasında korelasyonlar saptanmıştır (433).

Diğer taraftan, otoimmün tiroid hastalıkları dahil çeşitli otoimmün hastalıkların patogenezi ile hücrel antioksidan savunma sistemindeki bozulma arasında bir ilişkinin varlığı rapor edilmekte (462,463), ancak bu ilişkinin mekanizmasının açık olmadığı belirtilmektedir. Bununla birlikte, aşırı ROT oluşumunun apoptoz, hücre nekrozu ve nihai olarak tiroid fonksiyon bozukluğuna yol açan ana olay olduğu düşünülmektedir. Normal biyokimyasal olayların aktivasyonu için gerekli olanın ötesinde ROT artışı, GSH dahil tüm vücut non-enzimatik antioksidanlarını tüketebilir ve/veya GPx gibi enzimatik hücrel antioksidanların aktivitesini değiştirebilir. Ayrıca, aşırı ROT poliansatüre yağ asitlerinin otooksidasyonunu ve aldehit oluşumunu arttırabilir (464).

Proteinlerin oksidatif modifikasyonunun, çeşitli otoimmün hastalıklarda patojenik antikörlerin oluşumunu arttırabildiği bildirilmektedir (462). Oksidatif stresin birçok biyogöstergesinin sistemik lupus eritematozusta arttığı bulunmuştur (465). Ayrıca, bu hastalarda hücre içi redükte GSH düzeylerinin ve SOD aktivitesinin azaldığı rapor edilmiştir. Akut immün trombositopenide oksidatif strese işaret eden bulgular elde edilmiştir (466). Diğer bir otoimmün hastalık olan Tip 1 diabetes mellitusta da oksidatif stresin rolü üzerinde durulmaktadır (467).

Otoimmün tiroidit hastalarında yapılan çalışmalar sınırlıdır ve tamamı yetişkinlerde yürütülmüştür. Hipotiroidik ve ötrioidik HT hastalarını karşılaştıran bir çalışmada, hipotiroidik HT hastalarında tarafımızdan yapılan tez çalışmasının aksine MDA düzeylerinin ötiroidi grubuna kıyasla artma eğiliminde olduğu belirlenmiş; hipotiroidinin artmış oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (468). Bu çalışmada SOD aktivitelerinde herhangi bir farklılık gözlenmezken, ötiroidik HT hastalarında gerek GPx gerekse CAT aktiviteleri azalmıştır. Hipotiroidik HT hastalarında ise düşük CAT aktivitesine karşın GPX aktivitesinin artmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca, CAT aktivitesi ve TSH düzeyleri arasında her 2 grupta da önemli düzeyde negatif bir korelasyon saptanmıştır. Artmış GPx aktivitesinin, yüksek TSH düzeyleri ile TSH reseptörlerinin stimülasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yüksek miktarda TSH, H₂O₂ oluşumunu arttırır ve buna bağlı artan ROT membran lipidleri, proteinleri ve DNA üzerinde etkileri görülen oksidatif stresi indükleyebilir ve sonuçta nekroz veya apopitozla hücre ölümü gözlenebilir. Gerek GPx gerekse CAT, ROT'un zararlı etkilerine karşı koruyucu role sahip ana moleküllerdir ve H₂O₂'i yüksek oranda yıkımlama kapasitesine sahiplerdir. GPx'in oldukça düşük H₂O₂ düzeylerinin degradasyonunda yer aldığı, CAT ise daha yüksek konsantrasyonlarda H₂O₂'i yıkımlamak için gerekli olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, bozulmuş enzim aktiviteleri HT hastalarının tiroid hücrelerinde H₂O₂'in indüklediği apopitoza yol açabilmeleri olasıdır. Dolayısıyla, ötiroidik HT hastalarında azalmış GPx ve CAT aktiviteleri otoimmün sürecin başlamasına katkıda bulunabilir ve oksidatif strese bağlı tiroid hücrelerinin hasarına yol açabilir. Hastalığın hipotiroidi aşamasında GPx aktivitesinin adaptif artışı,

tirositleri H_2O_2 'in zararlı etkilerinden korumak için yeterli değildir. Araştırmacılar, her aşamadaki HT hastaları için hücrel antioksidan savunma sisteminde bir eksiklik söz konusu olduğunu vurgulamış; gözlenen oksidan/antioksidan denge bozukluğunun hipotiroidi gelişimi ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (468). Sunulan bu tez çalışmasında çocuklarda gözlemiş olduğumuz antioksidan enzim aktivitelerindeki değişimler de bu yorumları destekler niteliktedir. CAT aktivitesinde bir değişiklik gözlenmemiş olmakla birlikte, CAT ile SOD arasında ve tiroid hormon parametreleri arasında gözlenen korelasyonlar olası bir ilişkinin göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Lassoued ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada, HT tanısı konan yetişkin hastalarda kontrol grubuna kıyasla plazma MDA düzeylerinin, SOD ve CAT aktivitelerinin anlamlı düzeyde arttığı; GPx aktivitesinde bir azalma gözlenmekle birlikte istatistiksel açıdan önemli olmadığı belirlenmiştir. Oksidatif stres parametreleri ile anti-TPO ve anti-Tg düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon gözlenmemiştir. Araştırmacılar, HT grubunda oksidan/antioksidan dengede bir bozulmanın olduğunu vurgulamakta; oksidatif stresten hormonal eksikliğin sorumlu olmasından ziyade yüksek inflamatuvar reaksiyonların katkısına işaret etmektedir.

Nanda ve ark. tarafından 60 hipotiroidi hastasında yürütülen bir diğer çalışmada ise, hastalar anti-TPO pozitif ve negatif olarak 2 gruba ayrılmıştır. İki grup arasında T_4 , T_3 ve TSH düzeyleri yönünden anlamlı bir fark gözlenmemiş; serum MDA düzeylerinin ise TPO pozitif hastalarda, negatif hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, MDA düzeyleri ile anti-TPO düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon da ($r=0,36$, $p=0,028$) tespit edilmiştir. Protein karbonil düzeyleri yönünden gruplar arasında bir fark saptanmazken, protein karbonil düzeyleri ile anti-TPO düzeyleri arasında da istatistiksel açıdan önemli bir korelasyon ($r=0.40$, $p=0,014$) belirlenmiştir. Bu sonuçlar, anti-TPO pozitif hipotiroidi hastalarında oksidatif stresin daha belirgin bir şekilde gözlendiğini göstermektedir. Ayrıca, hipotiroidide artmış oksidatif stres düzeylerine katkıda bulunan mekanizmalardan biri olarak otoimmüitenin değerlendirilebileceği anlaşılmaktadır (469). Bu çalışmaların yapmış olduğu vurgu tez çalışmamız ile

uyumludur. Ancak bizim çalışmamızda MDA düzeylerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

HT hastalarında yapılan bir diğer çalışmada, GSH düzeylerinde anlamlı ölçüde azalmanın olduğu gösterilmiştir. Özellikle Anti-TPO düzeyleri ile GSH düzeyleri arasında saptanan korelasyonlar GSH' un rolünü destekler niteliktedir (31). GSH'ın, tüm vücut antioksidan kapasitesinin gerçekçi bir göstergesi olduğu belirtilmekte; T lenfosit proliferasyonu, G1den S fazına hücre siklus progresyonu sırasında ve DNA sentezinde esansiyel bir role sahip olduğu bildirilmektedir. GSH düzeylerindeki azalmanın HT'de oksidatif strese ve immünolojik intoleransın gelişimine yol açan önemli bir belirleyici parametre olabileceği ileri sürülmektedir. İnterlökin-1 ve T hücre reseptörleri aracılıklı sinyal mekanizmasının inhibisyonu yoluyla otoimmün hastalıkların patogenezinde GSH tüketiminin yer aldığı görüşünü destekleyen deneysel ve klinik çalışmalar da bulunmaktadır. Otoimmün antikörlerin varlığını takiben ROT oluşumunda artış gözlenmesi ile GSH dahil hücresel antioksidanların tüketiminin söz konusu olduğu da belirtilmektedir. Bununla birlikte, GSH ile TPO antikörleri arasındaki ilişkinin daha net ortaya konabilmesi ve antioksidan alınmasının rolünün değerlendirilebilmesi için daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç bulunmakta olduğu vurgulanmaktadır (31). Aynı çalışmada, HT hastalarında kontrol grubuna oranla, muhtemelen oluşan H₂O₂'nin bertaraf edilmesi için adaptif bir yanıt olarak, serum GPx aktivitesinde anlamlı artışlar (% 19) olduğu saptanmıştır. Ancak, GPx ile tiroid hormon parametreleri arasında herhangi bir anlamlı korelasyon belirlenmemiştir.

Başer ve ark. tarafından 2015 yılında gerçekleştirilen yeni bir çalışmada ise, ötiroidik otoimmün tiroidit hastası 35 yetişkinde tiroid hormon parametreleri ile birlikte serum TAK ve TOS düzeyleri incelenmiştir. TAK düzeylerinde kontrol grubuna oranla anlamlı azalmalar saptanırken, TOS düzeylerinin önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir. TAK düzeyleri ile anti-TPO ve anti-Tg; TOS düzeyleri ile anti-Tg düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli korelasyonlar saptanmıştır (35). Oksidan/antioksidan dengedeki bozulmayı gösteren sonuçlar otoimmün tiroid hastalıklarının patogenezinde oksidatif

stresin rolünü destekler ve oksidatif stresin tiroid otoimmünitesi ile olan ilişkisini vurgular niteliktedir.

Sunulan tez çalışmasında, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ($p=0,07$) HT grubunda ölçülen total GSH düzeylerinin K grubuna oranla % 23,6 oranında düşük olduğu belirlenmiştir. Diğer taraftan, HT grubunda GSH düzeyleri ile sT_3 düzeyleri arasında saptanan pozitif ve TSH düzeyleri arasında saptanan negatif korelasyonların varlığı, yukarıda yetişkinlerde elde edilen sonuçlar ile uyumlu olarak HT hastası çocuklarda tiroid hormon parametrelerinin değişimine bağlı olarak oksidan/antioksidan dengede bir bozulma gözlenmesi olasılığını ve hastalığın patogeneğinde oksidatif stresin rolünü destekler niteliktedir. Antioksidan enzim ailesinin önemli komponentleri olan SOD, GPx1 ve GPx3 aktivitelerinde gözlenen anlamlı değişiklikler de antioksidan savunma sisteminde gözlenen zayıflamaya işaret etmektedir. Bununla birlikte CAT aktivitesinde bir değişim gözlenmemiştir ve lipid peroksidasyonun göstergesi olarak ölçümü yapılan MDA düzeylerinde bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular, bir oksidatif stres varlığına işaret etmekle birlikte, oluşan oksidatif stresin antioksidan enzimlerce bertaraf edilebilir nitelikte olduğu ve lipitlerde önemli düzeyde bir oksidan hasar oluşturmadığını düşündürmektedir.

Oksidatif stresin, endokrin sistemin yaşlanmasında ve otoimmün tiroid hastalıkları dahil bir çok endokrin sistem patogeneğinde role sahip olduğu görülmektedir (470,471). Yüksek konsantrasyonlarda H_2O_2 'e temasın, insan tiroid hücre kültürlerinde Tg fragmentasyonunu indüklediği gösterilmiştir (275). Yaş ile birlikte, tiroisitlerin H_2O_2 'e temasının uzaması ve/veya antioksidan sistemde gözlenen bozulma morfolojik ve fonksiyonel hasara ve Tg ile TPO antijenitesindeki değişikliklere yol açan tetikleyici bir faktör olabilir (275). Ayrıca, yaş ile birlikte tiroid bezinde ROT akümüasyonu tiroisitlerde hücre içi adhezyon molekülünün ekspresyonunda artışa yol açar: Bu molekül, enflamatuvar yanıtın başlamasında anahtar bir role sahiptir. Sunulan tez çalışması, bu olası değişikliklerin çocukluk döneminde görülmeye başlanacağını düşündürmektedir. Bununla birlikte, artmış oksidatif stresin kronik enflamasyonun ve otoimmünitenin nedeni mi sonucu mu olduğunu söylemek mümkün değildir.

5.4. Selenyum ve Selenoproteinler

Otoimmün tiroid hastalıklarında Se'un koruyucu ve/veya tedavi edici etkinliğini değerlendiren çalışmalar bulunmakla birlikte, elde edilen sonuçların çelişkili olduğu görülmektedir (21). Yapılan çalışmaların bir kısmında HT hastalarında artmış olan anti-TPO ve anti-Tg düzeylerinde Se takviyesi ile azalma gözlenirken, bazı çalışmalarda antikor düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir (314,315). Se takviyesi ile anti-TPO düzeylerinde azalmanın gözlemlendiği çalışmaların, iyot eksikliğinin görüldüğü ülkelerde yapılmış olması ilgi çekicidir (3,415-417,419). Bu doğrultuda, Se takviyesi ile HT hastalarında anlamlı bir değişim gözlenmeyen çalışmaların ise iyot alım düzeylerinin yeterli olduğu ülkelerde yapıldığı görülmektedir (420). Bununla birlikte, iyot statüsü ve Se düzeyleri arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (23). İyot eksikliğinin oksidatif stresi arttırabileceği, Se eksikliğinde de antioksidan savunma sisteminin zayıflamasına bağlı olarak oksidatif stresin daha da artması ile HT oluşumuna katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (421). Tüm bu bilgiler ışığında Se'un, iyot eksikliği olan bölgelerde daha etkili olduğu belirtilebilir, ancak bu hipotezin doğrulanması için daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

HT ve diğer otoimmün hastalıklarda Se takviyesinin, GPx ve TR aktivitelerini arttırarak ve toksik H₂O₂ seviyelerini azaltarak inflamatuvar ve immün yanıtları düzenlediği düşünülmektedir (316,317). Se alımı yeterli seviyelerde olduğunda hücre içi GPx ve TR enzimlerinin tiroisitleri oksidatif stresten koruduğu bildirilmektedir (26,27). Dolayısıyla Se'un tiroid üzerindeki etkinliğinin antioksidan enzim aktivitelerini arttırması ile ilgili olabileceği ve inflamatuvar aktiviteyi azaltması ile ilişkilendirilebileceği belirtilmektedir. Ancak Se takviyesinin, HT için bir tedavi alternatifi olmadığı, yardımcı bir tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilebileceği; hastalık oluşumunda koruyucu/önleyici olabileceği düşünülmektedir (28).

Bu bilgiler ışığında, sunulan tez çalışmasında HT tanısı konan çocuklarda kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak Se ve selenoprotein (SePP, GPx1, GPx3) düzeylerinin değerlendirilmesi amaçmıştır. Se ve SePP düzeylerinde istatistiksel

açından anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Gerek Se, gerekse nutrisyonel olarak Se alımına çok duyarlı olduğu bildirilen plazma SePP konsantrasyonlarında bir değişiklik gözlenmemesi, HT grubunda yer alan çocukların Se alım düzeylerinin yeterli olduğu yönünde yorumlanabilir. Bununla birlikte, HT grubunun GPx1 ve GPx3 düzeylerinde K grubuna göre gözlenen değişiklikler istatistiksel açıdan önemlidir. GPx1 aktivitesinde % 45,5 düzeyinde bir azalma gözlenirken, GPx3 aktivitesinde % 15,6'lık bir artış saptanmıştır. Bu farklılık, HT hastalarında Se alım düzeyleri normal olmakla birlikte, olası bir oksidatif stres varlığına bağlı olarak, bu antioksidan enzim aktivitelerinde değişiklikler gözlendiğine işaret etmektedir. Bu bulgular, HT hastalarında oksidan/antioksidan dengede bir bozulma gözlendiğini destekler niteliktedir. Plazmada GPx3 enzim aktivitesinde hemen adaptif bir yanıt ile artış gözlenirken, eritrositte GPx1 enzim aktivitesinde, oluşan H₂O₂'in bertaraf edilebilmesi için daha büyük oranda ve anlamlı ölçüde azalma saptanmıştır. Sonuçlar, GPx enziminin HT hastalarında plazma ve eritrositte farklı regülasyona sahip olduğu şeklinde de yorumlanabilir.

Her ne kadar Se ve SePP düzeyleri yönünden gruplar arası bir fark saptanmamış olmakla birlikte, HT grubunda SePP ile sT₃ düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı, pozitif bir korelasyon (r=0,44, p<0,02) gözlenmesi, Se'un HT hastalarında da tiroid homeostazındaki rolünü desteklemektedir. Ayrıca, istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte (p=0,063), HT grubunda Se ile sT₄ düzeyleri arasında negatif yönde % 35 düzeyinde bir ilişki saptanmış olması da, Se'un tiroid metabolizmasındaki rolüne paralel bir bulgudur.

5.5. İyot ve Çinko Düzeylerinin Değerlendirilmesi

5.5.1. İyot

Birçok insan çalışmasında, otoimmün tiroidit ve iyot maruziyeti arasında pozitif korelasyon olabileceği gösterilmiştir. Çin'de 5 yıl boyunca hastaların takip edildiği bir çalışmada, kronik olarak yüksek iyot maruziyeti ile anti-Tg düzeyleri arasında korelasyon saptanmış, yüksek iyot alımının anti-Tg'si pozitif olan hastalarda hipotiroidizm gelişme riskini arttırdığı belirlenmiştir (276). Ayrıca, birçok ülkede yapılan çalışmalarda, iyot profilaksisi ile HT görülme sıklığı (277),

anti-TPO (278) ve anti-Tg (279) arasında bir ilişki saptanmıştır. Slovenya’da yapılan bir çalışmada, ülkede satılan tuzlardaki potasyum iyodür miktarının 10 mg/kg’dan 25 mg/kg’a yükseltilmesi sonucu HT görülme insidansının da arttığı saptanmıştır (280). 2001 yılında Yunanistan’da okul çağındaki kız çocukları ile yapılan bir başka çalışmada ise, yetersiz iyot alanların, daha sonra yeterli veya yüksek iyot alması sonucu tiroid otoimmünitesi görülme sıklığının % 3,3’ten % 9,6’ya yükseldiği belirlenmiştir (281). Prospektif bazı çalışmalar, iyot takviyesi yapılan bölgelerde iyot düzeylerindeki minimal bir artışın dahi HT insidansındaki artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (472-474). Ülkemizde 2011 yılında yapılmış olan bir çalışmada, 1000 çocuk taramasında % 3,6 oranında HT tanısı konan çocuk saptanmıştır (36 kişi). Tüm çocuklar içinde düşük idrar iyot düzeylerine sahip çocukların % 2’sinde HT saptanırken; normal iyot düzeyine sahip çocukların % 6,2’si ve yüksek iyot düzeyine sahip çocukların % 7,5’inde HT tespit edilmiştir (475). 2014 yılında Çin’de 905 tiroid hastası üzerinden yapılan bir diğer çalışmada ise idrar iyot düzeyi artışı ile anti-TPO düzeylerinin değişmediği, ancak anti-Tg düzeylerinin önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir (476).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan sınıflamada, medyan idrar iyot düzeyleri 10-19,9 µg/dl olması durumunda ‘**yeterli**’; 20-29,9 µg/dl olması durumunda ‘**gereksinimin üzerinde**’ ve 30 µg/dl’den büyük olması durumunda ‘**aşırı**’ iyot alımının olduğu kabul edilmektedir (477).

Sunulan tez çalışmasında ise HT grubunda yer alan çocukların 11 tanesi (% 38) normal idrar iyot düzeyine (10-16,7 µg/dl) sahipken; 17 tanesinde (% 59) hafif iyot eksikliği (5,2-9,6 µg/dl), 1 tanesinde (% 3) ise orta derecede iyot eksikliği (3,8 µg/dl) bulunmaktadır. HT grubunda yer alan hiç bir çocukta gereksinimin üzeri veya aşırı iyot alımı söz konusu değildir. Bu bulgular, yüksek iyot maruziyeti ile HT oluşumu arasında bir ilişkili olduğunu vurgulayan çalışmaları desteklememektedir. Tam tersine HT grubunda yer alan çocukların toplam % 62’sinde iyot eksikliği gözlenmesi, iyot eksikliği ile HT görülmesi arasında olası bir ilişkiyi düşündürür niteliktedir. İyot eksikliğinde gözlenen oksidatif stres, HT oluşumuna katkıda bulunan bir etmen olarak değerlendirilebilir. HT grubunda anti-TPO ile idrar iyot düzeyleri arasında

negatif yönde, anlamlı bir ilişkinin ($r=-0.404$; $p<0.05$) gözlenmesi de bu ilişkiyi desteklemektedir. Bununla birlikte, çalışmada yer alan çocukların HT tanısı konmadan önce herhangi bir iyot takviyesi alıp almadıkları konusunda bilgi bulunmamaktadır. Dolayısıyla, iyot takviyesine bağlı iyot maruziyeti olup olmadığı ve buna bağlı olarak HT oluşumunun tetiklenip tetiklenmediği bilinmemektedir.

Diğer taraftan, HT grubunda iyot düzeylerine göre normal iyot düzeyine sahip ve iyot eksikliği gözlenen çocuklardan oluşan 2 alt grup oluşturulmuştur. İki grup arasında tez kapsamında değerlendirilen oksidan/antioksidan statü parametreleri yönünden anlamlı bir fark gözlenmemiştir (veri sunulmamıştır).

Daha önce belirtilmiş olduğu gibi tiroid dokusunda, tüm yaşam boyunca tiroid hormonlarının oluşumu sırasında tiroperoksidazın substratı olarak H_2O_2 sürekli olarak oluşur. Tg üzerinde tirozil rezidülerinin iyodinasyonu yüksek konsantrasyonda H_2O_2 oluşumunu gerektirir. Bu nedenle, tiroisitler H_2O_2 ve buna bağlı olarak oluşan ROT için çok güçlü bir antioksidan savunma sistemine ihtiyaç duyar. İyot eksikliğinde, tiroid hücreleri yüksek düzeylerde TSH ile aşırı miktarda H_2O_2 oluşturmak üzere stimule edilir. İyot eksikliğine Se eksikliğinin de eşlik etmesi durumunda, H_2O_2 'in toksik düzeylerinin bertaraf edilmesi de yeterli olamayacağından tiroid dokusu daha fazla hasara uğrayabilir. Bu bilgiler doğrultusunda, iyot eksikliği gözlenen HT hastalarında (HT-IE, $n=18$) oksidan/antioksidan parametrelerindeki değişimlerin normal iyot düzeylerine sahip K grubuna (K-NI, $n=26$) oranla daha önemli düzeyde farklılık gösterip göstermediği irdelenmiştir. İki grup arasında tüm tiroid hormon parametreleri yönünden istatistiksel açıdan önemli düzeyde farklar tespit edilmiştir. Ancak, diğer parametreler incelendiğinde sadece GPx1 ve GPx3 aktiviteleri ile Zn ve iyot düzeylerinde önemli düzeyde farklılık olduğu belirlenmiştir. SOD aktivitesinde bir azalma gözlenmekle birlikte, muhtemelen denek sayısının azlığı nedeniyle fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte, HT grubunda özellikle GSH ile sT_3 ve sT_4 düzeyleri arasında; SOD ile anti-TPO ve iyot düzeyleri arasında saptanan anlamlı korelasyonlar iyot eksikliği gözlenen çocuklarda oksidan/antioksidan homeostazında gözlenen değişimlerin tiroid işlev bozuklukları ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Ancak, tüm HT grubunda

gözlenen oksidan/antioksidan değişimlere oranla HT-IE grubunda daha güçlü bir değişimin olduğunu söylemek mümkün olmamıştır. Çalışma grubunda yer alan bireylerin sayısının arttırılması ile daha kesin bir değerlendirmenin yapılabilmesi mümkün olabilecektir.

5.5.2. Çinko

Normal tiroid homeostazında Zn'nin de önemli olduğu, ancak kompleks bir role sahip olduğu bildirilmektedir. Tiroid hormonlarının gerek sentezinde gerekse etki mekanizması üzerinde etkisi olduğu üzerinde bildirilmektedir. Gen ekspresyonu modülasyonu için esansiyel olan tiroid hormon bağlayıcı transkripsiyon faktörlerinin yapısında sistein rezidülerine bağlı olarak Zn bulunmaktadır. Bununla birlikte, tiroid hormon metabolizmasında diyetsel Zn eksikliğinin doğrudan etkisi tam olarak bilinmemektedir. Tiroid bezinde Tg ve TPO gen promoterları ile etkileşen transkripsiyon faktör 2, Zn içeren bir proteindir. Bu faktörün bağlanması redoks durumu ile ilişkilidir, ancak diyetsel Zn alımı ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir (29). Zn'nun protein sentezine katkısının yanısıra, nüklear reseptörlere T₃'ün bağlanmasında da yer aldığı bildirilmiştir (408).

Zn'nun tiroid metabolizmasındaki rolünü araştıran deney hayvanı çalışmalarına ait sonuçların çelişkili olduğu görülmektedir. Zn eksikliğinin plazma T₃ düzeylerini azaltabileceğini rapor eden çalışmaların yanısıra, herhangi bir etkinin gözlenmediği çalışmalar da bulunmaktadır.

Zn'nun insanlarda da tiroid metabolizması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Down sendromlu pek çok hastanın düşük Zn düzeylerine sahip olduğu; bu hastalarda plazma TSH konsantrasyonlarının ve Tg antikorlarının arttığı gözlenmiştir. Zn takviyesi plazma TSH düzeylerinin normal değerlere azalmasını sağlamıştır (409). Down sendromlu çocuklarda yapılan diğer çalışmalarda da, düşük Zn düzeylerine sahip çocukların subklinik hipotiroidi insidansı yönünden daha fazla risk taşıdığı ve daha yüksek TSH düzeylerine sahip oldukları bildirilmiştir. Zn takviyesi ile TSH düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir (478). Diğer çalışmalarda da, düşük Zn statüsünün azalan tiroid hormon düzeyleri ile ilişkili olduğu rapor edilmektedir. Ancak bu değişikliklerin

biyokimyasal temeli henüz aydınlatılmamıştır (412). Ertek ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada 67 yetişkin otoimmün tiroiditis hastası bireyde serum Zn düzeyleri ile TSH ve anti-Tg düzeyleri arasında önemli düzeyde bir korelasyon olduğu belirlenmiştir (413). Araştırmacılar, tiroid bezi fonksiyonları ile Zn düzeyleri arasındaki ilişkinin önemine vurgu yapmakta; bu ilişkinin elementin antioksidan etkisiyle açıklanamayacağını ve daha kapsamlı çalışmaların gerektiğini belirtmektedir (413). Bununla birlikte, subklinik hipotiroidisi bulunan yetişkin HT hastalarında yürütülen bir başka çalışmada Zn düzeylerinde kontrol grubuna oranla anlamlı bir değişim gözlenmemiştir (414).

Diğer taraftan, tiroid fonksiyonlarının da Zn metabolizmasını etkilediği bildirilmektedir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, azalmış tiroid fonksiyonları ile düşük Zn düzeyleri arasında güçlü bir ilişkinin varlığına işaret etmektedir. Tiroid hormonlarının Zn transport proteinlerini modüle ettiği rapor edilmektedir. 5932 kişiyi kapsayan bir epidemiyolojik çalışmada, 40 yaşın üzerindeki bireylerde tiroid volümü ve Zn düzeyleri arasında önemli düzeyde negatif bir ilişki saptanmıştır. Ancak, diğer yaş gruplarında bu ilişki gözlenmemiştir. Grave's hastalarında da eritrosit Zn düzeylerinin değiştiği belirtilmekte ve bu düzeylerin tiroid statüsünün bir indeksi olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca Zn'nin, antioksidan savunma sisteminin önemli bir bileşeni olan SOD'nin yapısında bulunduğu da unutulmamalıdır.

Sunulan tez çalışmasında, HT tanısı konan çocukların serum Zn düzeylerinde (93,21 µg/dl), K grubuna (115,55 µg/dl) oranla % 19,33 düzeyinde, anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır. Ortalama plazma/serum Zn düzeylerinin sağlıklı bireylerde 60-130 µg/dl aralığında olduğu rapor edilmektedir (479). Tez çalışması kapsamında yer alan gerek HT gerekse K grubuna ait Zn düzeyleri normal sınırlar içinde olup, bir eksiklik durumu söz konusu değildir. Ancak, HT hastalarında Zn düzeylerinde bir azalma eğiliminin olduğu görülmektedir. Bu etki, HT hastalarında tiroid fonksiyonlarındaki bozulmaya bağlı olarak Zn metabolizması veya transport proteinlerinin etkilenmesi sonucu olabilir. Diğer taraftan, Zn düzeylerindeki olası bir azalmanın HT oluşumu veya buna bağlı tiroid fonksiyon bozukluklarının gelişimine bir katkısı da olabilir. Mevcut bulgular ile

neden-sonuç ilişkisinin tam olarak açıklanması mümkün görünmemektedir. HT ile Zn arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı incelendiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma ile HT tanısı yeni konmuş çocuklardan oluşturulmuş çalışma grubunda tiroid hormon parametreleri ile Se/selenoproteinler dahil oksidan/antioksidan statü göstergeleri ve eser element düzeyleri K grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında elde edilen sonuçlar aşağıda belirtilmiştir:

1. Çalışma gruplarında yer alan çocuklarda HT tanısı anti-TPO düzeylerinde artış ve ultrasonografide tiroid dokusunda gözlenen heterojenite ile konulmuştur. Bu grupta yer alan tüm çocukların hormon düzeyleri (artmış TSH, azalmış sT₃, normal sınırlarda sT₄) değerlendirildiğinde, subklinik hipotirodi ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Hastaların tamamında LT₄ tedavisine başlanmıştır.
2. HT grubunda yer alan çocukların % 27,6'sının ailesinde hormonal bir hastalık olduğu; % 58,6'sının birinci derece yakınında tiroid hastalığı bulunduğu görülmektedir. Bu bulgular, HT görülmesinde ailesel öykünün ve genetik yatkınlığın önemini destekler niteliktedir.
3. HT hastalarında belirlenen idrar iyot düzeylerinin K grubuna oranla % 45,8 oranında düşük olduğu (p<0,001) belirlenmiştir. HT grubunda yer alan 11 çocuk (% 38) normal idrar iyot düzeylerine sahipken, 17'sinde (% 59) hafif iyot eksikliği ve 1'inde (% 3) orta derecede iyot eksikliği bulunduğu saptanmıştır. Aşırı iyot düzeyine sahip HT hastası ise bulunmamaktadır. Ayrıca, HT hastalarında anti-TPO düzeyleri ile idrar iyot düzeyleri arasında negatif yönde, anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Bu bulgular, yüksek iyot maruziyeti ile HT oluşumu arasında bir ilişki bulunduğunu vurgulayan çalışmaları desteklememektedir. Tam tersine iyot eksikliği ile HT arasında olası bir ilişkinin varlığını düşündürür niteliktedir. Bununla birlikte, HT tanısı konmadan önce, çocukların HT oluşumunu tetikleyebilecek düzeyde bir iyot takviyesi alıp almadıkları bilinmemektedir.

4. Elde edilen bulgular, çocuklarda gözlenen HT olgularında oksidan/antioksidan dengedeki bozulmaya işaret etmekte; oksidatif stres varlığını desteklemektedir. Bu konuda yetişkinlerde yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte, çocuklarda yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle sunulan çalışma, bu yönüyle bir ilk çalışma niteliğindedir. HT'ye eşlik eden iyot eksikliği ve subklinik hipotiroidiye bağlı ROT oluşumunda artış ile oksidatif stres tetiklenebileceği gibi; HT'de söz konusu olan kronik enflamasyon ve otoimmüniteye bağlı olarak da oksidan/antioksidan dengenin bozulması söz konusu olabilir. Özellikle SOD ve GPx enzim aktivitelerinde gözlemiş olduğumuz değişimler ile GSH düzeylerinde gözlenen azalma HT patogenezinde antioksidan savunma sisteminin önemine işaret etmektedir. Ayrıca, tiroid hormonları ile GSH ve antioksidan enzimler arasında saptanan anlamlı korelasyonlar bu ilişkinin varlığını desteklemektedir. Bununla birlikte, MDA düzeylerinde bir artış gözlenmemesi oksidatif strese bağlı olarak membran lipidlerinin etkilenmediği veya olası etkinin antioksidan enzimlerce bertaraf edilebilir boyutlarda olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, gözlenen oksidatif stresin HT'de otoimmün sürecin başlamasına katkıda bulunması ve tiroid hücrelerinin hasarına yol açması söz konusu olabilir. Bununla birlikte, oksidatif stresin HT'de söz konusu olan kronik enflamasyon ve otoimmüntenin nedeni mi sonucu mu olduğunu söylemek mevcut veriler ışığında mümkün görünmemektedir.
5. HT grubunda gerek plazma Se ve gerekse nutrisyonel Se alımına çok duyarlı bir biyogösterge olarak kabul edilen plazma SePP düzeylerinde K grubuna oranla anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgu, HT tanısı konan çocukların diyetsel Se alım düzeylerinin yeterli olduğu yönünde yorumlanabilir. Bununla birlikte, HT grubunda SePP düzeyleri ile sT₃ düzeyleri arasında saptanan pozitif korelasyonun varlığı, HT hastalarında tiroid homeostazında Se'un rolünü destekleyen bir bulgudur. Se ile sT₄ düzeyleri arasında gözlenen % 35 düzeyindeki ilişki de HT olgularında tiroid metabolizmasında Se'un rolünü doğrulamaktadır. HT hastalarında Se alım

düzeyleri normal olmakla birlikte, selenoenzimler olan GPx1 ve GPx3 enzimlerinde K grubuna oranla gözlenen anlamlı değişiklikler, oksidan/antioksidan dengedeki bozulmanın bir göstergesidir. Plazmada GPx3 aktivitesinde hemen adaptif bir artış yönünde yanıt gözlenirken; oluşan fazla H₂O₂'in bertaraf edilebilmesi için eritrositte GPx1 enzim aktivitesinde önemli düzeyde bir azalma gözlenmektedir. Bu bulgular ayrıca, GPx enziminin HT hastalarında plazma ve eritrositte farklı regülasyona sahip olduğu şeklinde de yorumlanabilir.

6. HT tanısı konan çocukların serum Zn düzeylerinin, normal sınırlar içinde olmakla birlikte, K grubuna oranla % 19,33 düzeyinde düşük olduğu belirlenmiştir. Bu azalma eğiliminin HT hastalarında tiroid fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak Zn metabolizma ve/veya transportunda olası bir etkiden mi kaynaklandığı; yoksa Zn düzeylerindeki azalmanın çocuklarda HT oluşumuna ve buna bağlı gelişen tiroid fonksiyon bozukluklarına katkıda bulunan bir risk etmeni mi olduğu açık değildir.

Sonuç olarak tüm bu bulgular, çocuklarda gözlenen HT'de oksidan/antioksidan dengenin bozulduğunu göstermekte; oksidatif stres varlığına ve selenoenzimler dahil antioksidan savunma sisteminin önemine işaret etmektedir. Tez çalışması kapsamında oluşturulan HT grubunda gözlenen iyot eksikliği ve/veya kronik enflamasyon ile otoimmünite oksidatif stresi tetikleyici etmenler olabilir. Bununla birlikte, oksidatif stresin HT oluşumuna katkıda bulunan bir neden mi yoksa bir sonuç mu olduğu konusu açık değildir. Ayrıca elde edilen bulgular, HT'de gözlenen tiroid fonksiyon bozuklukları ile Zn homeostazı arasında bir ilişkinin bulunduğu da işaret etmektedir. HT ve Zn ilişkisinin daha doğru irdelenebilmesi; HT ve buna bağlı gelişebilecek daha ileri komplikasyonların önlenmesinde koruyucu antioksidan yaklaşımların geliştirilebilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Diğer taraftan, HT oluşumuna katkıda bulunabilecek çevresel kirleticiler gibi diğer risk etmenlerinin de incelenmesi hastalığın oluşumu ve önlenmesi konusunda daha ileri bilgiler sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

- 1.Fitzgerald, P. (2000). In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA eds. Current Medical Diagnosis & Treatment. Endocrinology, New York: *Lange Medical Books*, 1079-1151.
- 2.Pearce, E.N., Farwell, A.P.,Braverman, L.E. (2003). Thyroiditis. *New England Journal of Medicine*, 348 (26), 2646-2655.
- 3.Mazokopakis, E.E.,Chatzipavlidou, V. (2007). Hashimoto's thyroiditis and the role of selenium. Current concepts. *Hell J Nucl Med*, 10 (1), 6-8.
- 4.Dayan, C.M.,Daniels, G.H. (1996). Chronic autoimmune thyroiditis. *New England journal of medicine*, 335 (2), 99-107.
- 5.Akamizu, T., Amino, N.,De Groot, L. Hashimoto's thyroiditis. 2008. Eriřim:25.06.2015, <http://www.thyroidmanager.org/Chapter8/8-frame.htm>.
- 6.Fink, H.,Hintze, G. (2010). Die Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis): aktuelle Diagnostik und Therapie. *Medizinische Klinik*, 105 (7), 485-493.
- 7.Stathatos, N.,Daniels, G.H. (2012). Autoimmune thyroid disease. *Current opinion in rheumatology*, 24 (1), 70-75.
- 8.Hutfless, S., Matos, P., Talor, M.V., Caturegli, P.,Rose, N.R. (2011). Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96 (9), E1466-E1471.
- 9.Staii, A., Mirocha, S., Todorova-Koteva, K., Glinberg, S.,Jaume, J.C. (2010). Hashimoto thyroiditis is more frequent than expected when diagnosed by cytology which uncovers a pre-clinical state. *Thyroid Res*, 3 (11), 1-7.
- 10.Tunbridge, W., Evered, D., Hall, R., Appleton, D., Brewis, M., Clark, F. ve diğerleri. (1977). The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clinical endocrinology*, 7 (6), 481-493.
- 11.Gordin, A., Maatela, J., Miettinen, A., Helenius, T.,Lamberg, B.-A. (1979). Serum thyrotrophin and circulating thyroglobulin and thyroid microsomal antibodies in a Finnish population. *Acta endocrinologica*, 90 (1), 33-42.

- 12.Ling, S.M., Kaplan, S.A., Weitzman, J.J., Reed, G.B., Costin, G.,Landing, B.H. (1969). Euthyroid goiters in children: correlation of needle biopsy with other clinical and laboratory findings in chronic lymphocytic thyroiditis and simple goiter. *Pediatrics*, 44 (5), 695-708.
- 13.Brown, R.S. (2013). Autoimmune thyroiditis in childhood. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 5 (Suppl 1), 45.
- 14.Duntas, L.H. (2008). Environmental factors and autoimmune thyroiditis. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*, 4 (8), 454-460.
15. Akamizu, T., Amino, N.,De Groot, L.J. (2008). Hashimoto's thyroiditis. *De Groot L J. Thyroid Disease Manager*.
- 16.WEETMAN, A.P.,McGregor, A. (1994). Autoimmune Thyroid Disease: Further Developments in Our Understanding*. *Endocrine reviews*, 15 (6), 788-830.
- 17.Sarı, E., Karaoglu, A.,Yeşilkaya, E. (2011). Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *InTech Open Access Publisher*, 27-40.
- 18.Behne, D., Kyriakopoulos, A., Meinhold, H.,Köhrle, J. (1990). Identification of type I iodothyronine 5'-deiodinase as a selenoenzyme. *Biochemical and biophysical research communications*, 173 (3), 1143-1149.
- 19.Berry, M.J., Banu, L., Chen, Y., Mandel, S.J., Kieffer, J.D., Harney, J.W. ve diğerleri. (1991). Recognition of UGA as a selenocysteine codon in type I deiodinase requires sequences in the 3' untranslated region. *Nature*, 353 (6341), 273-276.
- 20.Croteau, W., Whittemore, S.L., Schneider, M.J.,Germain, D.L. (1995). Cloning and expression of a cDNA for a mammalian type III iodothyronine deiodinase. *Journal of Biological Chemistry*, 270 (28), 16569-16575.
- 21.Köhrle, J. (2013). Selenium and the thyroid. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 20 (5), 441-448.
- 22.Hotz, C.S., Fitzpatrick, D.W., Trick, K.D.,L'Abbé, M.R. (1997). Dietary iodine and selenium interact to affect thyroid hormone metabolism of rats. *The Journal of nutrition*, 127 (6), 1214-1218.
- 23.Rasmussen, L.B., Schomburg, L., Köhrle, J., Pedersen, I.B., Hollenbach, B., Hög, A. ve diğerleri. (2011). Selenium status, thyroid volume, and multiple

- nodule formation in an area with mild iodine deficiency. *European Journal of Endocrinology*, 164 (4), 585-590.
- 24.Rasmussen, L.B., Hollenbach, B., Laurberg, P., Carlé, A., Hög, A., Jørgensen, T. ve diğerleri. (2009). Serum selenium and selenoprotein P status in adult Danes–8-year followup. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 23 (4), 265-271.
- 25.Brauer, V.F., Schweizer, U., Köhrle, J.,Paschke, R. (2006). Selenium and goiter prevalence in borderline iodine sufficiency. *European journal of endocrinology*, 155 (6), 807-812.
- 26.Becker, K., Gromer, S., Schirmer, R.H.,Müller, S. (2000). Thioredoxin reductase as a pathophysiological factor and drug target. *European Journal of Biochemistry*, 267 (20), 6118-6125.
- 27.Sun, Q.-A., Wu, Y., Zappacosta, F., Jeang, K.-T., Lee, B.J., Hatfield, D.L. ve diğerleri. (1999). Redox regulation of cell signaling by selenocysteine in mammalian thioredoxin reductases. *Journal of Biological Chemistry*, 274 (35), 24522-24530.
- 28.Köhrle, J.,Gärtner, R. (2009). Selenium and thyroid. Best practice & research *Clinical endocrinology & metabolism*, 23 (6), 815-827.
- 29.Arthur, J.R.,Beckett, G.J. (1999) Thyroid function. *British medical bulletin*, 55 (3), 658-668.
- 30.Civitareale, D., Saiardi, A.,Falasca, P. (1994). Purification and characterization of thyroid transcription factor 2. *Biochem. J*, 304, 981-985.
- 31.Rostami, R., Aghasi, M., Mohammadi, A.,Nourooz-Zadeh, J. (2013). Enhanced oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: inter-relationships to biomarkers of thyroid function. *Clinical biochemistry*, 46 (4), 308-312.
- 32.Lassoued, S., Mseddi, M., Mnif, F., Abid, M., Guermazi, F., Masmoudi, H. ve diğerleri. (2010). A comparative study of the oxidative profile in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and papillary thyroid cancer. *Biological trace element research*, 138 (1-3), 107-115.
- 33.Öztürk, Ü., Vural, P., Özderya, A., Karadağ, B., Doğru-Abbasoğlu, S.,Uysal, M. (2012). Oxidative stress parameters in serum and low density

- lipoproteins of Hashimoto's thyroiditis patients with subclinical and overt hypothyroidism. *International immunopharmacology*, 14 (4), 349-352.
- 34.Müssig, K., Künle, A., Säuberlich, A.-L., Weinert, C., Ethofer, T., Saur, R. ve diğerleri. (2012). Thyroid peroxidase antibody positivity is associated with symptomatic distress in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Brain, behavior, and immunity*, 26 (4), 559-563.
- 35.Baser, H., Can, U., Baser, S., Yerlikaya, F.H., Aslan, U.,Hidayetoglu, B.T. (2014). Assesment of oxidative status and its association with thyroid autoantibodies in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis. *Endocrine*, 48 (3), 916-923.
- 36.Whartonus, T. (1730). Adenographia, sive glandularum totius corporis descriptio (c. 1): *apud Andream ab Hoogenhuysse*.
- 37.Kendall, E.C. (1915). The isolation in crystalline form of the compound containing iodine, which occurs in the thyroid: its chemical nature and physiologic activity. *Journal of the American Medical Association*, 64 (25), 2042-2043.
- 38.Sawin, C. (2000). The heritage of the thyroid. Werenr and Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. *Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*, 3-6.
- 39.Graves, R. (1834). ***Clinical lectures delivered by Robert J. Graves MD at the Meath Hospital during the Session of, 1835.***
- 40.Gull, W.W. (1874). On a cretinoid state supervening in adult life in women. *Trans Clin Soc Lond*, 7 (1874), 180-185.
- 41.Greenspan, F.S., Gardner, D.G.,Shoback, D. (1997). Basic & clinical endocrinology: *Appleton & Lange Stamford, CT*.
- 42.DeGroot, L.J., Larsen, P.R.,Hennemann, G. (1996). The thyroid and its diseases: *WB Saunders Company*.
- 43.Diaz, J., De Las Cagigas, A.,Rodriguez, R. (2003). Micronutrient deficiencies in developing and affluent countries. *European journal of clinical nutrition*, 57, 70-72.
- 44.Minelli, R., Braverman, L.E., Giuberti, T., Schianchi, C., Gardini, E., Salvi, M. ve diğerleri. (1997). Effects of excess iodine administration on thyroid

- function in euthyroid patients with a previous episode of thyroid dysfunction induced by interferon-alpha treatment. *Clinical endocrinology*, 47 (3), 357-361.
- 45.Malik, R.,Hodgson, H. (2002). The relationship between the thyroid gland and the liver. *Qjm*, 95 (9), 559-569.
- 46.Jameson, J.L., Weetman, A.P., Disorders of the thyroid gland. "Harrison's Principles of Internal Medicine" (J.L. Jameson ve A.P. Weetman)'da 15th Edition, Mc-Graw Hill, 2001.
- 47.Danforth Jr, E.,Burger, A. (1989). The impact of nutrition on thyroid hormone physiology and action. *Annual review of nutrition*, 9 (1), 201-227.
- 48.Jameson, J.L.,Weetman, A.P. (2005). Diseases of the thyroid gland. *Harrisons principles of internal medicine*, 16 (2), 2104.
- 49.Boelaert, K.,Franklyn, J. (2005). Thyroid hormone in health and disease. *Journal of Endocrinology*, 187 (1), 1-15.
- 50.Hawkes, W.C.,Keim, N.L. (2003). Dietary selenium intake modulates thyroid hormone and energy metabolism in men. *The Journal of nutrition*, 133 (11), 3443-3448.
- 51.Temel, K.S.E. (1996.) Klinik. 1. Baskı. Ankara: *Medical Network & Nobel*, 139-158.
- 52.Williams, G.R. (2000). Cloning and characterization of two novel thyroid hormone receptor β isoforms. *Molecular and cellular biology*, 20 (22), 8329-8342.
- 53.Arndt, H.J. (1931). Der Kropf in Russland. *Fischer*.
- 54.Querido, A., Delange, F., Dunn, J., Fierro-Benitez, R., Ibbertson, H., Koutras, D. ve diğeri. (1974). Definitions of Endemic Goitre and Cretinism: Classification of Goitre Size and Severity of Endemias and Survey Techniques. JT Dunn. and GA Medeiros-Neto, GA (Eds.) *Endemic Goitre and Cretinism: Continuing Threats to World Health. PAHO, Washington. Scientific Publication (292)*, 267-272.
- 55.Dunn, J.T.,Medeiros-Neto, G.A. (1974). Endemic goiter and cretinism: continuing threats to world health: report of the IV Meeting of the PAHO Technical Group on Endemic Goiter held in Guarujá, São Paulo, Brazil, 14-

18 October 1973. *OPS Publicación Científica: Organización Panamericana de la Salud*

56. Yamakawa, K., Naito, S. (1966). Application of ultrasonography for the disease of the thyroid. Proceedings of the first international conference on diagnostic ultrasound/University of Pittsburgh. *New York: Plenum Press.*
57. Fujimoto, Y., Oka, A., Omoto, R., Hirose, M. (1967). Ultrasound scanning of the thyroid gland as a new diagnostic approach. *Ultrasonics*, 5 (3), 177-180.
58. Gutekunst, R., Becker, W., Hehrmann, R., Olbricht, T., Pfannenstiel, P. (1988) Ultraschalldiagnostik der Schilddrüse. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 113 (27), 1109-1112.
59. Aghini-Lombardi, F., Antonangeli, L., Martino, E., Vitti, P., Maccherini, D., Leoli, F. ve diğerleri. (1999). The Spectrum of Thyroid Disorders in an Iodine-Deficient Community: The Pescopagano Survey 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84 (2), 561-566.
60. Yang, F., Teng, W., Shan, Z., Guan, H., Li, Y., Jin, Y. ve diğerleri. (2002). Epidemiological survey on the relationship between different iodine intakes and the prevalence of hyperthyroidism. *European journal of endocrinology*, 146 (5), 613-618.
61. Teng, X., Shan, Z., Chen, Y., Lai, Y., Yu, J., Shan, L. ve diğerleri. (2011). More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels. *European Journal of Endocrinology*, 164 (6), 943-950.
62. Teng, W., Shan, Z., Teng, X., Guan, H., Li, Y., Teng, D. ve diğerleri. (2006). Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *New England Journal of Medicine*, 354 (26), 2783-2793.
63. Yu, X., Fan, C., Shan, Z., Teng, X., Guan, H., Li, Y. ve diğerleri. (2008). A five-year follow-up study of goiter and thyroid nodules in three regions with different iodine intakes in China. *Journal of endocrinological investigation*, 31 (3), 243-250.

64. Hegedus, L., Bonnema, S.J., Bennedbæk, F.N. (2003). Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocrine Reviews*, 24 (1), 102-132.
65. Hegedüs, L. (1990). Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Danish medical bulletin*, 37 (3), 249-263.
66. Brix, T.H., Kyvik, K.O., Hegedüs, L. (1999). Major Role of Genes in the Etiology of Simple Goiter in Females: A Population-Based Twin Study 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84 (9), 3071-3075.
67. Greig, W.R., Boyl, J.A., Duncan, A., Nicol, J., Gray, M.J., Buchanan, W.W. ve diğerleri. (1967). Genetic and non-genetic factors in simple goitre formation: evidence from a twin study. *QJM*, 36 (2), 175-188.
68. Suzuki, H., Higuchi, T., Sawa, K., Ohtaki, S., Horiuchi, Y. (1965). Endemic coast goitre in Hokkaido, Japan. *Acta endocrinologica*, 50 (2), 161-176.
69. Mu, L., Chengyi, Q., Qidong, Q., Qingzhen, J., Eastman, C., Collins, J. ve diğerleri. (1987). Endemic goitre in central China caused by excessive iodine intake. *The lancet*, 330 (8553), 257-259.
70. Trowbridge, F., Hand, K., Nichaman, M. (1975). Findings relating to goiter and iodine in the Ten-State Nutrition Survey. *The American journal of clinical nutrition*, 28 (7), 712-716.
71. Rasmussen, N.G., Hornnes, P.J., Hegedus, L. (1989). Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and postpartum: the goitrogenic effect of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 160 (5), 1216-1220.
72. Glinoe, D. (2001). Pregnancy and iodine. *Thyroid*, 11 (5), 471-481.
73. Marine, D. (1924). Etiology and prevention of simple goiter. *Medicine*, 3 (4), 453.
74. Medeiros-Neto, G. (1982). TSH secretion and regulation in endemic goiter and endemic cretinism. *Progress in clinical and biological research*, 116, 119-130.
75. Carpenter, K.J. (2005). David Marine and the problem of Goiter. *The Journal of nutrition*, 135 (4), 675-680.

76. Berghout, A., Wiersinga, W.M., Smits, N.J., Touber, J.L. (1990). Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. *The American journal of medicine*, 89 (5), 602-608.
77. Brix, T.H., Hegedüs, L. (2000). Genetic and environmental factors in the aetiology of simple goiter. *Annals of medicine*, 32 (3), 153-156.
78. Laurberg, P., Nøhr, S., Pedersen, K., Hreidarsson, A., Andersen, S., Pedersen, I.B. ve diğerleri. (2000). Thyroid disorders in mild iodine deficiency. *Thyroid*, 10 (11), 951-963.
79. Krohn, K., Paschke, R. (2001). Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86 (7), 3336-3345.
80. Krohn, K., Fuhrer, D., Bayer, Y., Eszlinger, M., Brauer, V., Neumann, S. ve diğerleri. (2005). Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocrine Reviews*, 26 (4), 504-524.
81. McMillan, C., Bradley, C., Woodcock, A., Razvi, S., Weaver, J. (2004). Design of new questionnaires to measure quality of life and treatment satisfaction in hypothyroidism. *Thyroid*, 14 (11), 916-925.
82. Obezite, A.M. (1996). *Endokrinoloji Temel ve Klinik*, Koloğlu S. Medical Network. Nobel Ankara, 775-787.
83. Kalk, W. (1998). Iodine deficiency disorders in South Africa. *South African Medical Journal*, 88 (3), 352-354.
84. Tibaldi, J., Barzel, U. (1985). Thyroxine supplementation. Method for the prevention of clinical hypothyroidism. *The American journal of medicine*, 79 (2), 241-244.
85. Association, A.T. (2004). ATA Hypothyroidism Booklet. Falls Church, VA 2003 Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*, 363, 793-803.
86. Celi, F.S., Zemskova, M., Linderman, J.D., Smith, S., Drinkard, B., Sachdev, V. ve diğerleri. (2011). Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96 (11), 3466-3474.

- 87.Canaris, G.J., Manowitz, N.R., Mayor, G.,Ridgway, E.C. (2000). The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of internal medicine*, 160 (4), 526-534.
- 88.Vanderpump, M.P.,Tunbridge, W.M.G. (2002). Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid*, 12 (10), 839-847.
- 89.Mainenti, M., Vigário, P., Teixeira, P., Maia, M., Oliveira, F.,Vaisman, M. (2009). Effect of levothyroxine replacement on exercise performance in subclinical hypothyroidism. *Journal of endocrinological investigation*, 32 (5), 470-473.
- 90.Bahn, R.S., Burch, H.B., Cooper, D.S., Garber, J.R., Greenlee, M.C., Klein, I. ve diğ erleri. (2011). Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*, 21 (6), 593-646.
- 91.Hung, W. (1999). Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents. *Hormone Research in Paediatrics*, 52 (1), 15-18.
- 92.Telander, R., Zimmerman, D., Kaufman, B.,van Heerden, J. (1985). Pediatric endocrine surgery. *The Surgical clinics of North America*, 65 (6), 1551-1587.
- 93.Hung, W. (1992). Nodular thyroid disease and thyroid carcinoma. *Pediatric annals*, 21 (1), 50.
- 94.Rallison, M.L., Dobyns, B.M., Keating, F.R., Rall, J.E.,Tyler, F.H. (1975). Thyroid nodularity in children. *Jama*, 233 (10), 1069-1072.
- 95.Josefson, J.,Zimmerman, D. (2008). Thyroid nodules and cancers in children. *Pediatric endocrinology reviews: Per*, 6 (1), 14-23.
- 96.Fowler, C., Pokorny, W.,Harberg, F. (1989). Thyroid nodules in children: current profile of a changing disease. *Southern medical journal*, 82 (12), 1472-1478.
- 97.Gupta, A., Ly, S., Castroneves, L.A., Frates, M.C., Benson, C.B., Feldman, H.A. ve diğ erleri. (2013). A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98 (8), 3238-3245.

98. Belfiore, A., Giuffrida, D., La Rosa, G.L., Ippolito, O., Russo, G., Fiumara, A. ve diğerleri. (1989). High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta endocrinologica*, 121 (2), 197-202.
99. Hayles, A.B., Kennedy, R.L., Beahrs, O.H., Woolner, L.B. (1960). Management of the child with thyroidal carcinoma. *Journal of the American Medical Association*, 173 (1), 21-28.
100. Group, C.P.T.N.S. (2008). The Canadian Pediatric Thyroid Nodule Study: an evaluation of current management practices. *Journal of Pediatric Surgery*, 43 (5), 826-830.
101. Desforges, J.F., Mazzaferri, E.L. (1993). Management of a solitary thyroid nodule. *New England Journal of Medicine*, 328 (8), 553-559.
102. Millman, B., Pellitteri, P.K. (1997). Nodular thyroid disease in children and adolescents. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 116 (6), 604-609.
103. Guille, J.T., Opoku-Boateng, A., Thibeault, S.L., Chen, H. (2015). Evaluation and Management of the Pediatric Thyroid Nodule. *The oncologist*, 20 (1), 19-27.
104. Corrias, A., Einaudi, S., Chiorboli, E., Weber, G., Crino, A., Andreo, M. ve diğerleri. (2001). Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86 (10), 4644-4648.
105. Arda, I., Yildirim, S., Demirhan, B., Firat, S. (2001). Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Archives of disease in childhood*, 85 (4), 313-317.
106. Degnan, B.M., McClellan, D.R., Francis, G.L. (1996). An analysis of fine-needle aspiration biopsy of the thyroid in children and adolescents. *Journal of pediatric surgery*, 31 (7), 903-907.
107. Ardito, G., Pintus, C., Revelli, L., Grottesi, A., Modugno, R., Vincenzoni, C. ve diğerleri. (2001). Thyroid tumors in children and adolescents: preoperative study. *European journal of pediatric surgery: official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery*, 11 (3), 154-157.
108. Papini, E., Petrucci, L., Guglielmi, R., Panunzi, C., Rinaldi, R., Bacci, V. ve diğerleri. (1998). Long-term changes in nodular goiter: a 5-year

- prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83 (3), 780-783.
109. Niedziela, M. (2006). Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocrine-related cancer*, 13 (2), 427-453.
110. Collins, J., Gough, S. (2002). Autoimmunity in thyroid disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 29 (2), S417-S424.
111. Weetman, A.P. (2003). Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *European Journal of Endocrinology*, 148 (1), 1-9.
112. Crivellato, E., Vacca, A., Ribatti, D. (2004). Setting the stage: an anatomist's view of the immune system. *Trends in Immunology*, 25 (4), 210-217.
113. Jacobson, E.M., Huber, A., Tomer, Y. (2008). The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. *Journal of autoimmunity*, 30 (1), 58-62.
114. Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T., Ono, M. (2008). Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*, 133 (5), 775-787.
115. Shevach, E.M. (2000). Regulatory T cells in autoimmunity. *Annual review of immunology*, 18 (1), 423-449.
116. Prasad, K.V., Prabhakar, B.S. (2003). Apoptosis and autoimmune disorders. *Autoimmunity*, 36 (6-7), 323-330.
117. Weaver, C.T., Harrington, L.E., Mangan, P.R., Gavrieli, M., Murphy, K.M. (2006). Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity*, 24 (6), 677-688.
118. Wang, S.H., Baker Jr, J.R. (2007). The role of apoptosis in thyroid autoimmunity. *Thyroid*, 17 (10), 975-979.
119. Salmaso, C., Bagnasco, M., Pesce, G., Montagna, P., Brizzolara, R., Altrinetti, V. ve diğerleri. (2002) Regulation of Apoptosis in Endocrine Autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 966 (1), 496-501.
120. Mikoś, H., Mikoś, M., Obara-Moszyńska, M., Niedziela, M. (2014). The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynologia Polska*, 65 (2), 150-155.

- 121.Nielsen, C.H., Hegedüs, L.,Leslie, R.G.Q. (2004). Autoantibodies in autoimmune thyroid disease promote immune complex formation with self antigens and increase B cell and CD4+ T cell proliferation in response to self antigens. *European journal of immunology*, 34 (1), 263-272.
- 122.Rasooly, L., Burek, C.L.,Rose, N.R. (1996). Iodine-induced autoimmune thyroiditis in NOD-H-2 h4 mice. *Clinical immunology and immunopathology*, 81 (3), 287-292.
- 123.Vasileiadis, I., Boutzios, G., Charitoudis, G., Koukoulioti, E.,Karatzas, T. (2014). Thyroglobulin antibodies could be a potential predictive marker for papillary thyroid carcinoma. *Annals of surgical oncology*, 21 (8), 2725-2732.
- 124.Mehran, L., Tohidi, M., Sarvghadi, F., Delshad, H., Amouzegar, A., Soldin, O. ve diğ erleri. (2013). Management of thyroid peroxidase antibody euthyroid women in pregnancy: comparison of the american thyroid association and the endocrine society guidelines. *Journal of thyroid research*, 2013, 6.
- 125.Stagnaro-Green, A., Roman, S.H., Cobin, R.H., El-Harazy, E., Alvarez-Marfany, M.,Davies, T.F. (1990). Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *Jama*, 264 (11), 1422-1425.
- 126.Prummel, M.F.,Wiersinga, W.M. (2004). Thyroid autoimmunity and miscarriage. *European Journal of Endocrinology*, 150 (6), 751-755.
- 127.Glinoer, D., Soto, M.F., Bourdoux, P., Lejeune, B., Delange, F., Lemone, M. ve diğ erleri. (1991). Pregnancy in Patients with Mild Thyroid Abnormalities: Maternal and Neonatal Repercussions*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 73 (2), 421-427.
- 128.Stagnaro-Green, A.,Glinoer, D. (2004). Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 18 (2), 167-181.
- 129.Poppe, K., Velkeniers, B.,Glinoer, D. (2008). The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 4 (7), 394-405.

- 130.Njemini, R., Meyers, I., Demanet, C., Smitz, J., Sosso, M.,Mets, T. (2002). The prevalence of autoantibodies in an elderly sub-Saharan African population. *Clinical & Experimental Immunology*, 127 (1), 99-106.
- 131.Silva, L., Chavez, J., Canalli, M.,Zanetti, C. (2003). Determination of IgG subclasses and avidity of antithyroid peroxidase antibodies in patients with subclinical hypothyroidism—a comparison with patients with overt hypothyroidism. *Hormone Research in Paediatrics*, 59 (3), 118-124.
- 132.Prabhakar, B.S., Fan, J.-L.,Seetharamaiah, G.S. (1997). Thyrotropin-receptor-mediated diseases: a paradigm for receptor autoimmunity. *Immunology today*, 18 (9), 437-442.
- 133.Epstein, F.H., Bahn, R.S.,Heufelder, A.E. (1993). Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*, 329 (20), 1468-1475.
- 134.Heufelder, A.E. (2000). Pathogenesis of Ophthalmopathy in Autoimmune Thyroid Disease. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 1 (1), 87-95.
- 135.Smith, R.S., Smith, T.J., Blieden, T.M.,Phipps, R.P. (1997). Fibroblasts as sentinel cells. Synthesis of chemokines and regulation of inflammation. *The American journal of pathology*, 151 (2), 317.
- 136.Cao, H.J., Wang, H.-S., Zhang, Y., Lin, H.-Y., Phipps, R.P.,Smith, T.J. (1998). Activation of human orbital fibroblasts through CD40 engagement results in a dramatic induction of hyaluronan synthesis and prostaglandin endoperoxide H synthase-2 expression Insights into potential pathogenic mechanisms of thyroid-associated ophthalmopathy. *Journal of Biological Chemistry*, 273 (45), 29615-29625.
- 137.Smith, T.J. (2004). Novel aspects of orbital fibroblast pathology. *Journal of endocrinological investigation*, 27 (3), 246-253.
- 138.Laurberg, P., Pedersen, K., Vestergaard, H.,Sigurdsson, G. (1991). High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *Journal of internal medicine*, 229 (5), 415-420.

139. Wiersinga, W.M., Bartalena, L. (2002). Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*, 12 (10), 855-860.
140. Smith, T. (2010). Pathogenesis of Graves' orbitopathy: a 2010 update. *Journal of endocrinological investigation*, 33 (6), 414-421.
141. Jacobson, E.M., Tomer, Y. (2007). The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future. *Journal of autoimmunity*, 28 (2), 85-98.
142. Bednarczuk, T., Gopinath, B., Ploski, R., Wall, J.R. (2007). Susceptibility genes in Graves' ophthalmopathy: searching for a needle in a haystack? *Clinical endocrinology*, 67 (1), 3-19.
143. Bartalena, L., Pinchera, A., Marcocci, C. (2000). Management of Graves' Ophthalmopathy: Reality and Perspectives 1. *Endocrine Reviews*, 21 (2), 168-199.
144. Li, H., Chen, Q. (2013). Genetic susceptibility to Grave's disease. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 18, 1080-1087.
145. Brown, R.S. (2009). Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. *Current opinion in pediatrics*, 21 (4), 523-528.
146. McConahey, W.M., Keating JR, F.R., Beahrs, O.H., Woolner, L.B. (1962). On the increasing occurrence of Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 22 (5), 542-544.
147. Pyzik, A., Grywalska, E., Matyjaszek-Matuszek, B., Roliński, J. (2015). Immune Disorders in Hashimoto's Thyroiditis: What Do We Know So Far? *Journal of immunology research*, 2015.
148. Bossowski, A., Otto-Buczkowska, E. (2007). Schorzenia tarczycy o podłożu autoimmunologicznym. W: *Pediatriaco nowego? Pod redakcją Ewy Otto-Buczkowskiej*, 108-120.
149. Kotani, T., Umeki, K., Hirai, K., Ohtaki, S. (1990). Experimental murine thyroiditis induced by porcine thyroid peroxidase and its transfer by the antigen-specific T cell line. *Clinical & Experimental Immunology*, 80 (1), 11-18.

150. Matsuoka, N., Unger, P., Ben-Nun, A., Graves, P., Davies, T.F. (1994). Thyroglobulin-induced murine thyroiditis assessed by intrathyroidal T cell receptor sequencing. *The Journal of Immunology*, 152 (5), 2562-2568.
151. Chiovato, L., Bassi, P., Santini, F., Mammoli, C., Lapi, P., Carayon, P. ve diğeri. (1993). Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 77 (6), 1700-1705.
152. McGregor, A.M., Ibbertson, H.K., Smith, B.R., Hall, R. (1980). Carbimazole and autoantibody synthesis in Hashimoto's thyroiditis. *BMJ*, 281 (6246), 968-969.
153. Fang, Y., Sharp, G.C., Yagita, H., Braley-Mullen, H. (2008). A critical role for TRAIL in resolution of granulomatous experimental autoimmune thyroiditis. *The Journal of pathology*, 216 (4), 505-513.
154. Ban, Y., Davies, T., Greenberg, D., Kissin, A., Marder, B., Murphy, B. ve diğeri. (2003). Analysis of the CTLA-4, CD28, and inducible costimulator (ICOS) genes in autoimmune thyroid disease. *Genes and immunity*, 4 (8), 586-593.
155. Ban, Y., Greenberg, D.A., Concepcion, E., Skrabanek, L., Villanueva, R., Tomer, Y. (2003). Amino acid substitutions in the thyroglobulin gene are associated with susceptibility to human and murine autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100 (25), 15119-15124.
156. Mori, T., Kriss, J.P. (1971). Measurements by Competitive Binding Radioassay of Serum Anti-Microsomal and Anti-Thyroglobulin Antibodies in Graves' Disease and other Thyroid Disorders 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 33 (4), 688-698.
157. Kotani, T., Aratake, Y., Hirai, K., Fukazawa, Y., Sato, H., Ohtaki, S. (1995). Apoptosis in thyroid tissue from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity*, 20 (4), 231-236.
158. McConahey, W.M., Keating JR, F.R., Butt, H.R., Owen JR, C.A. (1961). Comparison of certain laboratory tests in the diagnosis of Hashimoto's Thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 21 (8), 879-886.

- 159.Glynn, A.,Thomson, J. (1972). Serum immunoglobulin levels in thyroid disease. *Clinical and experimental immunology*, 12 (1), 71.
- 160.Marković, S., Kostić, G., Igrutinović, Z.,Vuletić, B. (2008). Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*, 136 (5-6), 262-266.
- 161.Vickery, A.L.,Hamlin Jr, E. (1961). Struma Lymphomatosa (Hashimoto's Thyroiditis) Observations on Repeated Biopsies in Sixteen Patients. *New England Journal of Medicine*, 264 (5), 226-229.
- 162.McConahey, W.M., Woolner, L.B., Black, B.M.,Keating JR, F.R. (1959). Effect of desiccated thyroid in lymphocytic (Hashimoto's) thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 19 (1), 45-52.
- 163.Bossowski, A., Moniuszko, M., Dąbrowska, M., Mrugacz, M., Sawicka, B.,Bossowska, A. (2011). Analysis of T regulatory cells in the peripheral blood in children and adolescents with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Endokrynologia Pediatryczna*, 34 (1), 37-48.
- 164.Garber, J., Cobin, R., Gharib, H., Hennessey, J., Klein, I., Mechanick, J. ve diğlerleri. (2012). Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Practice*, 18 (6), 988-1028.
- 165.Schott, M.,Scherbaum, W. (2006). Autoimmune thyroid disease. *Dtsch Arztebl*, 103 (45), 3023-3032.
- 166.Mills, R.,Wu, G.Z. (2004). Synthesis and evaluation of novel prodrugs of foscarnet and dideoxycytidine with a universal carrier compound comprising a chemiluminescent and a photochromic conjugate. *Journal of pharmaceutical sciences*, 93 (5), 1320-1336.
- 167.Seidman, M.D., Ahmad, N., Joshi, D., Seidman, J., Thawani, S.,Quirk, W.S. (2004). Age-related hearing loss and its association with reactive oxygen species and mitochondrial DNA damage. *Acta Oto-Laryngologica*, 124 (0), 16-24.
- 168.Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T., Mazur, M.,Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and

- human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39 (1), 44-84.
- 169.Halliwell, B. (2007). Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*, 35 (5), 1147-1150.
- 170.Yehye, W.A., Rahman, N.A., Ariffin, A., Hamid, S.B.A., Alhadi, A.A., Kadir, F.A. ve diğ erleri. (2015). Understanding the chemistry behind the antioxidant activities of butylated hydroxytoluene (BHT): A review. *European journal of medicinal chemistry*, 101, 295-312.
- 171.Lee, J., Koo, N.,Min, D. (2004). Reactive oxygen species, aging, and antioxidative nutraceuticals. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 3 (1), 21-33.
- 172.Bagchi, K.,Puri, S. (1998). Free radicals and antioxidants in health and disease. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 4 (2), 350-360.
- 173.Garrett, W.E.,Kirkendall, D.T. (2000). Exercise and sport science: *Lippincott Williams & Wilkins*.
- 174.Hilton, J.W. (1989). Antioxidants: Function, types and necessity of inclusion in pet foods. *The Canadian Veterinary Journal*, 30 (8), 682.
- 175.Sies, H. (1991). Oxidative stress: from basic research to clinical application. *The American journal of medicine*, 91 (3), S31-S38.
- 176.Poljsak, B., Šuput, D.,Milisav, I. (2013). Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013, 11.
- 177.Persson, T., Popescu, B.O.,Cedazo-Minguez, A. (2014). Oxidative stress in Alzheimer's disease: Why did antioxidant therapy fail? *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014.
- 178.López-Alarcón, C.,Denicola, A. (2013). Evaluating the antioxidant capacity of natural products: a review on chemical and cellular-based assays. *Analytica chimica acta*, 763, 1-10.
- 179.Sies, H. (1985). Oxidative stress: introductory remarks. *Oxidative stress*, 1-8.
- 180.Jones, D.P. (2006). Redefining oxidative stress. *Antioxidants & redox signaling*, 8 (9-10), 1865-1879.

181. Finley, J.W., Kong, A.-N., Hintze, K.J., Jeffery, E.H., Ji, L.L., Lei, X.G. (2011). Antioxidants in foods: state of the science important to the food industry. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59 (13), 6837-6846.
182. Maulik, N., McFadden, D., Otani, H., Thirunavukkarasu, M., Parinandi, N.L. (2013). Antioxidants in Longevity and Medicine. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013.
183. Toda, S. (2011). Polyphenol content and antioxidant effects in herb teas. *Chinese Medicine*, 2 (01), 29.
184. Halliwell, B., Gutteridge, J., Cross, C.E. (1992). Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 119 (6), 598-620.
185. Gutteridge, J.M., Halliwell, B. (1993). Invited review free radicals in disease processes: a compilation of cause and consequence. *Free radical research communications*, 19 (3), 141-158.
186. Riley, P. (1994). Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *International journal of radiation biology*, 65 (1), 27-33.
187. Gutteridge, J.M. (1994). Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chemico-biological interactions*, 91 (2), 133-140.
188. Gilca, M., Stoian, I., Atanasiu, V., Virgolici, B. (2007). The oxidative hypothesis of senescence. *Journal of postgraduate medicine*, 53 (3), 207.
189. Dröse, S., Brandt, U. (2012). Molecular mechanisms of superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. Mitochondrial Oxidative Phosphorylation. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 748, 145-169.
190. Evans, J.L., Goldfine, I.D., Maddux, B.A., Grodsky, G.M. (2003). Are Oxidative Stress- Activated Signaling Pathways Mediators of Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction? *Diabetes*, 52 (1), 1-8.
191. Kohen, R., Nyska, A. (2002). Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol. Pathol*, 30, 620-650.
192. Gandhi, S., Abramov, A.Y. (2012). Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2012.

- 193.Miao, L.,Clair, D.K.S. (2009). Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 47 (4), 344-356.
- 194.Dröge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*, 82 (1), 47-95.
- 195.Rice-Evans, C.A.,Diplock, A.T. (1993). Current status of antioxidant therapy. *Free Radical Biology and Medicine*, 15 (1), 77-96.
- 196.Rice-Evans, C.,Bruckdorfer, K.R. (1992). Free radicals, lipoproteins and cardiovascular dysfunction. *Molecular aspects of medicine*, 13 (1), 5-111.
- 197.Pisoschi, A.M.,Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 55-74.
- 198.Beaumont, E., Lambry, J.C., Blanchard-Desce, M., Martasek, P., Panda, S.P., van Faassen, E.E. ve diğerleri. (2009). NO Formation by Neuronal NO-Synthase can be Controlled by Ultrafast Electron Injection from a Nanotrigger. *ChemBioChem*, 10 (4), 690-701.
- 199.Hou, Y., Janczuk, A.,Wang, P. (1999). Current trends in the development of nitric oxide donors. *Current pharmaceutical design*, 5 (6), 417-442.
- 200.
- 201.Green, S.J., Mellouk, S., Hoffman, S.L., Meltzer, M.S.,Nacy, C.A. (1990). Cellular mechanisms of nonspecific immunity to intracellular infection: cytokine-induced synthesis of toxic nitrogen oxides from L-arginine by macrophages and hepatocytes. *Immunology letters*, 25 (1), 15-19.
- 202.Locatelli, F., Canaud, B., Eckardt, K.U., Stenvinkel, P., Wanner, C.,Zoccali, C. (2003). Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 18 (7), 1272-1280.
- 203.Milne, G.L., Musiek, E.S.,Morrow, J.D. (2005). F2-isoprostanes as markers of oxidative stress in vivo: an overview. *Biomarkers*, 10 (sup1), 10-23.
- 204.Liu, T., Stern, A., Roberts, L.J.,Morrow, J.D. (1999). The isoprostanes: novel prostaglandin-like products of the free radical-catalyzed peroxidation of arachidonic acid. *Journal of biomedical science*, 6 (4), 226-235.

205. Doorn, J.A., Petersen, D.R. (2003). Covalent adduction of nucleophilic amino acids by 4-hydroxynonenal and 4-oxononenal. *Chemico-biological interactions*, 143, 93-100.
206. Headlam, H.A., Davies, M.J. (2004). Markers of protein oxidation: different oxidants give rise to variable yields of bound and released carbonyl products. *Free Radical Biology and Medicine*, 36 (9), 1175-1184.
207. Alderson, N.L., Wang, Y., Blatnik, M., Frizzell, N., Walla, M.D., Lyons, T.J. ve diğ erleri. (2006). S-(2-Succinyl) cysteine: a novel chemical modification of tissue proteins by a Krebs cycle intermediate. *Archives of biochemistry and biophysics*, 450 (1), 1-8.
208. Zeng, J., Davies, M.J. (2005). Evidence for the formation of adducts and S-(carboxymethyl) cysteine on reaction of α -dicarbonyl compounds with thiol groups on amino acids, peptides, and proteins. *Chemical research in toxicology*, 18 (8), 1232-1241.
209. Berlett, B.S., Stadtman, E.R. (1997). Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry*, 272 (33), 20313-20316.
210. Sung, C.-C., Hsu, Y.-C., Chen, C.-C., Lin, Y.-F., Wu, C.-C. (2013). Oxidative stress and nucleic acid oxidation in patients with chronic kidney disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013.
211. Zhu, X., Su, B., Wang, X., Smith, M., Perry, G. (2007). Causes of oxidative stress in Alzheimer disease. *Cellular and molecular life sciences*, 64 (17), 2202-2210.
212. Valavanidis, A., Vlachogianni, T., Fiotakis, C. (2009). 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal of environmental science and health Part C*, 27 (2), 120-139.
213. Ricci, C., Pastukh, V., Leonard, J., Turrens, J., Wilson, G., Schaffer, D. ve diğ erleri. (2008). Mitochondrial DNA damage triggers mitochondrial-superoxide generation and apoptosis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 294 (2), C413-C422.

214. Poulsen, H.E., Specht, E., Broedbaek, K., Henriksen, T., Ellervik, C., Mandrup-Poulsen, T. ve diğeri. (2012). RNA modifications by oxidation: a novel disease mechanism? *Free Radical Biology and Medicine*, 52 (8), 1353-1361.
215. Ding, Q., Markesbery, W.R., Chen, Q., Li, F., Keller, J.N. (2005). Ribosome dysfunction is an early event in Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience*, 25 (40), 9171-9175.
216. Sequeira, S., Rao, A.V., Rao, A. (2012). Increased oxidative stress and altered antioxidants status in patients with chronic allergic rhinitis. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 3(2012), 951-956.
217. Marple, B.F. (2010). Allergic rhinitis and inflammatory airway disease: interactions within the unified airspace. *American journal of rhinology & allergy*, 24 (4), 249-254.
218. Ercan, H., Birben, E., Dizdar, E.A., Keskin, O., Karaaslan, C., Soyer, O.U. ve diğeri. (2006). Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant injury in childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118 (5), 1097-1104.
219. Program, C.A.M., Ober, C., Nicolae, D.L., Study, M.C.C.A. (2011). Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nature genetics*, 43 (9), 887-892.
220. Salam, M.T., Zhang, Y., Begum, K. (2012). Epigenetics and childhood asthma: current evidence and future research directions. *Epigenomics*, 4 (4), 415-429.
221. Liang, S., Wei, X., Gong, C., Wei, J., Chen, Z., Chen, X. ve diğeri. (2013). Significant association between asthma risk and the GSTM1 and GSTT1 deletion polymorphisms: An updated meta-analysis of case-control studies. *Respirology*, 18 (5), 774-783.
222. Mirshafiey, A., Mohsenzadegan, M. (2008). The role of reactive oxygen species in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 7 (4), 195-202.
223. Moreno-Macias, H., Romieu, I. (2014). Effects of antioxidant supplements and nutrients on patients with asthma and allergies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 133 (5), 1237-1244.

- 224.King, M.R., Ismail, A.S., Davis, L.S.,Karp, D.R. (2006). Oxidative stress promotes polarization of human T cell differentiation toward a T helper 2 phenotype. *The Journal of Immunology*, 176 (5), 2765-2772.
- 225.Murr, C., Schroecksadel, K., Winkler, C., Ledochowski, M.,Fuchs, D. (2005). Antioxidants may increase the probability of developing allergic diseases and asthma. *Medical hypotheses*, 64 (5), 973-977.
- 226.Ngoc, L.P., Gold, D.R., Tzianabos, A.O., Weiss, S.T.,Celedon, J.C. (2005). Cytokines, allergy, and asthma. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 5 (2), 161-166.
- 227.Lloyd, C.M.,Hessel, E.M. (2010). Functions of T cells in asthma: more than just TH2 cells. *Nature reviews immunology*, 10 (12), 838-848.
- 228.Roebuck, K.A.,Finnegan, A. (1999). Regulation of intercellular adhesion molecule-1 (CD54) gene expression. *Journal of Leukocyte Biology*, 66 (6), 876-888.
- 229.Burek, C.L.,Rose, N.R. (2008). Autoimmune thyroiditis and ROS. *Autoimmunity reviews*, 7 (7), 530-537.
- 230.Kopp, P. (2012). Thyroid hormone synthesis. Werner & Ingbar's The Thyroid: *A Fundamental and Clinical Text*, 48.
- 231.Sharma, R.B., Alegria, J.D., Talor, M.V., Rose, N.R., Caturegli, P.,Burek, C.L. (2005). Iodine and IFN- γ synergistically enhance intercellular adhesion molecule 1 expression on NOD. H2h4 mouse thyrocytes. *The Journal of Immunology*, 174 (12), 7740-7745.
- 232.Godic, A., Poljšak, B., Adamic, M.,Dahmane, R. (2014). The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014.
- 233.Roberts 2nd, L.,Morrow, J. (1995). The isoprostanes: novel markers of lipid peroxidation and potential mediators of oxidant injury. *Advances in prostaglandin, thromboxane, and leukotriene research*, 23, 219.
- 234.Cheeseman, K.,Slater, T. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *British medical bulletin*, 49 (3), 481-493.
- 235.Hitchon, C.A.,El-Gabalawy, H.S. (2004). Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*, 6, 265-278.

- 236.Huang, D., Ou, B.,Prior, R.L. (2005). The chemistry behind antioxidant capacity assays. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53 (6), 1841-1856.
- 237.Tessutti, L., Macedo, D., Kubota, L.,Alves, A. (2013). Measuring the antioxidant capacity of blood plasma using potentiometry. *Analytical biochemistry*, 441 (2), 109-114.
- 238.Gandra, P.G., Alves, A.A., Macedo, D.V.d.,Kubota, L.T. (2004). Determinação eletroquímica da capacidade antioxidante para avaliação do exercício físico. *Química Nova*, 27 (6), 980-985.
- 239.Bencini, A., Failli, P., Valtancoli, B.,Bani, D. (2010) Low molecular weight compounds with transition metals as free radical scavengers and novel therapeutic agents. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Cardiovascular & Hematological Agents)*, 8 (3), 128-146.
- 240.Cutler, R. G., Mattson, M. P. (2003). Measuring oxidative stress and interpreting its relevance in humans, in: R.G. Cuttler, H. Rodriguez (Eds.), *Critical Reviews of Oxidative Stress and Aging e Advances in Basic Science, Diagnostic and Intervention*, vol. 1, *World Scientific Publishing Co, New Jersey, USA*, 8, 131.
- 241.Cutler, R. G. (2003). Genetic stability, dysdifferentiation, and longevity determinant genes, in: R.G. Cuttler, H. Rodriguez (Eds.), *Critical Reviews of Oxidative Stress and Aging e Advances in Basic Science, Diagnostic and Intervention*, vol. 2, *World Scientific Co, New Jersey, USA*, 64, 1146.
- 242.Willett, W.C. (2006). The Mediterranean diet: science and practice. *Public health nutrition*, 9 (1a), 105-110.
- 243.Ghezzi, P., Bonetto, V.,Fratelli, M. (2005). Thiol-disulfide balance: from the concept of oxidative stress to that of redox regulation. *Antioxidants & redox signaling*, 7 (7-8), 964-972.
- 244.Gongora, M.C., Lob, H.E., Landmesser, U., Guzik, T.J., Martin, W.D., Ozumi, K. ve diğerleri. (2008). Loss of extracellular superoxide dismutase leads to acute lung damage in the presence of ambient air: a potential mechanism

- underlying adult respiratory distress syndrome. *The American journal of pathology*, 173 (4), 915-926.
245. Matés, J.M., Pérez-Gómez, C., De Castro, I.N. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical biochemistry*, 32 (8), 595-603.
246. Kirkman, H.N., Gaetani, G.F. (2007). Mammalian catalase: a venerable enzyme with new mysteries. *Trends in biochemical sciences*, 32 (1), 44-50.
247. Matés, J.M. (1999). Antioxidant Enzymes and their Implications in Pathophysiologic Processes. *Department of Molecular Biology and Biochemistry Faculty of Sciences*, 4, 339-345.
248. Herbert, S., Roedel-Drevet, P., Drevet, J.R. (2007). Seleno-independent glutathione peroxidases. *Febs Journal*, 274 (9), 2163-2180.
249. Haddad, J.J. (2004). Oxygen sensing and oxidant/redox-related pathways. *Biochemical and biophysical research communications*, 316 (4), 969-977.
250. Haddad, J.J., Olver, R.E., Land, S.C. (2000). Antioxidant/pro-oxidant equilibrium regulates HIF-1 α and NF- κ B redox sensitivity evidence for inhibition by glutathione oxidation in alveolar epithelial cells. *Journal of Biological Chemistry*, 275 (28), 21130-21139.
251. May, J.M. (1998). Ascorbate function and metabolism in the human erythrocyte. *Front Biosci*, 3, d1-d10.
252. Berntsen, H., Lønning, P.E., Ekse, D., Netteland, B., Johannessen, D.C., Berge, R. ve diğerleri. (1998). Influence of treatment with aminoglutethimide on plasma and red-blood-cell glutathione status in breast cancer patients. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 42 (1), 46-52.
253. Powis, G., Gasdaska, J.R., Gasdaska, P.Y., Berggren, M., Kirkpatrick, D.L., Engman, L. ve diğerleri. (1996). Selenium and the thioredoxin redox system: effects on cell growth and death. *Oncology research*, 9 (6-7), 303-312.
254. Haddad, J.J., Harb, H.L. (2005). l- γ -Glutamyl-l-cysteinyl-glycine (glutathione; GSH) and GSH-related enzymes in the regulation of pro-and anti-inflammatory cytokines: a signaling transcriptional scenario for redox (y) immunologic sensor (s)? *Molecular immunology*, 42 (9), 987-1014.

- 255.Scholz, R., Graham, K., Gumpricht, E.,Reddy, C. (1989). Mechanism of interaction of vitamin E and glutathione in the protection against membrane lipid peroxidation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 570 (1), 514-517.
- 256.E Presnell, C., Bhatti, G., S Numan, L., Lerche, M., K Alkhateeb, S., Ghalib, M. ve diğeri. (2013). Computational insights into the role of glutathione in oxidative stress. *Current neurovascular research*, 10 (2), 185-194.
- 257.García-Giménez, J.L., Markovic, J., Dasí, F., Queval, G., Schnaubelt, D., Foyer, C.H. ve diğeri. (2013). Nuclear glutathione. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830 (5), 3304-3316.
- 258.Kumar, C., Igarria, A., D'autreaux, B., Planson, A.G., Junot, C., Godat, E. ve diğeri. (2011). Glutathione revisited: a vital function in iron metabolism and ancillary role in thiol-redox control. *The EMBO journal*, 30 (10), 2044-2056.
- 259.De Benoist, B., McLean, E., Andersson, M.,Rogers, L. (2008). Iodine deficiency in 2007: global progress since 2003. *Food Nutr Bull*, 29 (3), 195-202.
- 260.Lazarus, J.H. (2014). Iodine status in Europe in 2014. *European thyroid journal*, 3 (1), 3-6.
- 261.Braverman, L.E. (1994). Iodine and the thyroid: 33 years of study. *Thyroid*, 4 (3), 351-356.
- 262.Laurberg, P., Pedersen, I.B., Knudsen, N., Ovesen, L.,Andersen, S. (2001). Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid*, 11 (5), 457-469.
- 263.Zimmermann, M.B. (2009). Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *The American journal of clinical nutrition*, 89 (2), 668S-672S.
- 264.Sanco, D. (2002). European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General. *Opinion on Medical Devices Containing DEHP Plasticised PVC*.
- 265.Trumbo, P., Yates, A.A., Schlicker, S.,Poos, M. (2001). Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine,

- iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *Journal of the American Dietetic Association*, 101 (3), 294-301.
266. Prete, A., Paragliola, R.M., Corsello, S.M. (2015). Iodine Supplementation: Usage "with a Grain of Salt". *International journal of endocrinology*, 2015.
267. Restani, P., Persico, A., Ballabio, C., Moro, E., Fuggetta, D., Colombo, M.L. (2008). Analysis of food supplements containing iodine: a survey of Italian market. *Clinical Toxicology*, 46 (4), 282-286.
268. Leung, A.M., Pearce, E.N., Braverman, L.E. (2009). Iodine content of prenatal multivitamins in the United States. *New England Journal of Medicine*, 360 (9), 939-940.
269. Hoang, T., Mai, V., Clyde, P., Shakir, M. (2013). Over-the-counter-drug-induced thyroid disorders. *Endocrine Practice*, 19 (2), 268-274.
270. Luo, Y., Kawashima, A., Ishido, Y., Yoshihara, A., Oda, K., Hiroi, N. ve diğerleri. (2014). Iodine excess as an environmental risk factor for autoimmune thyroid disease. *International journal of molecular sciences*, 15 (7), 12895-12912.
271. Yamazaki, K., Yamada, E., Kanaji, Y., Yanagisawa, T., Kato, Y., Takano, K. ve diğerleri. (2003). Genes regulated by thyrotropin and iodide in cultured human thyroid follicles: analysis by cDNA microarray. *Thyroid*, 13 (2), 149-158.
272. Horie, I., Abiru, N., Nagayama, Y., Kuriya, G., Saitoh, O., Ichikawa, T. ve diğerleri. (2009). T helper type 17 immune response plays an indispensable role for development of iodine-induced autoimmune thyroiditis in nonobese diabetic-H2h4 mice. *Endocrinology*, 150 (11), 5135-5142.
273. Bonita, R.E., Rose, N.R., Rasooly, L., Caturegli, P., Burek, C.L. (2003). Kinetics of mononuclear cell infiltration and cytokine expression in iodine-induced thyroiditis in the NOD-H2 h4 mouse. *Experimental and molecular pathology*, 74 (1), 1-12.
274. Bagchi, N., Brown, T., Urdanivia, E., Sundick, R. (1985). Induction of autoimmune thyroiditis in chickens by dietary iodine. *Science*, 230 (4723), 325-327.

275. Duthoit, C., Estienne, V., Giraud, A., Durand-Gorde, J., Rasmussen, A., Feldt-Rasmussen, U. ve diğeri. (2001). Hydrogen peroxide-induced production of a 40 kDa immunoreactive thyroglobulin fragment in human thyroid cells: the onset of thyroid autoimmunity? *Biochem. J*, 360, 557-562.
276. Li, Y., Teng, D., Shan, Z., Teng, X., Guan, H., Yu, X. ve diğeri. (2008). Antithyroperoxidase and antithyroglobulin antibodies in a five-year follow-up survey of populations with different iodine intakes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93 (5), 1751-1757.
277. Aghini Lombardi, F., Fiore, E., Tonacchera, M., Antonangeli, L., Rago, T., Frigeri, M. ve diğeri. (2013). The effect of voluntary iodine prophylaxis in a small rural community: the Pescopagano survey 15 years later. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98 (3), 1031-1039.
278. Gołkowski, F., Buziak-Bereza, M., Trofimiuk, M., Bałdys-Waligórska, A., Szybiński, Z., Huszno, B. (2007). Increased prevalence of hyperthyroidism as an early and transient side-effect of implementing iodine prophylaxis. *Public health nutrition*, 10 (08), 799-802.
279. Premawardhana, L., Parkes, A., Smyth, P., Wijeyaratne, C., Jayasinghe, A., De Silva, D. ve diğeri. (2000). Increased prevalence of thyroglobulin antibodies in Sri Lankan schoolgirls--is iodine the cause? *European journal of endocrinology*, 143 (2), 185-188.
280. Zaletel, K., Gaberšček, S., Pirnat, E., Krhin, B., Hojker, S. (2011). Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. *Croatian medical journal*, 52 (5), 615-621.
281. Fountoulakis, S., Philippou, G., Tsatsoulis, A. (2007). The role of iodine in the evolution of thyroid disease in Greece: from endemic goiter to thyroid autoimmunity. *Hormones Athens*, 6 (1), 25.
282. Turner, R.J., Weiner, J.H., Taylor, D.E. (1998). Selenium metabolism in *Escherichia coli*. *Biometals*, 11 (3), 223-227.
283. Delbet, P. (1912). Tentatives de traitement de cancer par selenium. *Bull de l'Assoc. franc. pour l'Etude de Cancer*, 5, 121-125.

284. Nelson, A.A., Fitzhugh, O.G., Calvery, H.O. (1943). Liver tumors following cirrhosis caused by selenium in rats. *Cancer Research*, 3 (4), 230-236.
285. Jukes, T. (1983). Selenium, an "essential poison". *Journal of applied biochemistry*, 5 (4-5), 233.
286. Schwarz, K., Foltz, C.M. (1957). Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *Journal of the American Chemical Society*, 79 (12), 3292-3293.
287. Schrauzer, G.N., Surai, P.F. (2009). Selenium in human and animal nutrition: resolved and unresolved issues. A partly historical treatise in commemoration of the fiftieth anniversary of the discovery of the biological essentiality of selenium, dedicated to the memory of Klaus Schwarz (1914–1978) on the occasion of the thirtieth anniversary of his death. *Critical reviews in biotechnology*, 29 (1), 2-9.
288. Johnson, C.C., Fordyce, F.M., Rayman, M.P. (2010). Factors controlling the distribution of selenium in the environment and their impact on health and nutrition. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69 (1), 119-132.
289. Swaine, D.J. (1955). The trace element content of soils.
290. Rosenfeld, I., Beath, O.A. (2013). Selenium: geobotany, biochemistry, toxicity, and nutrition: *Academic Press*.
291. Combs, G.F. (2001). Selenium in global food systems. *British Journal of Nutrition*, 85 (05), 517-547.
292. Spadoni, M., Voltaggio, M., Carcea, M., Coni, E., Raggi, A., Cubadda, F. (2007). Bioaccessible selenium in Italian agricultural soils: Comparison of the biogeochemical approach with a regression model based on geochemical and pedoclimatic variables. *Science of the total environment*, 376 (1), 160-177.
293. Zhao, F.-J., Lopez-Bellido, F.J., Gray, C.W., Whalley, W.R., Clark, L.J., McGrath, S.P. (2007). Effects of soil compaction and irrigation on the concentrations of selenium and arsenic in wheat grains. *Science of the total environment*, 372 (2), 433-439.
294. Lombeck, I., Menzel, H., Frosch, D. (1987). Acute selenium poisoning of a 2-year-old child. *European journal of pediatrics*, 146 (3), 308-312.

295. Gasmi, A., Garnier, R., Galliot-Guilley, M., Gaudillat, C., Quartenoud, B., Buisine, A. ve diğerleri. (1997). Acute selenium poisoning. *Veterinary and human toxicology*, 39 (5), 304-308.
296. Yang, G., Wang, S., Zhou, R., Sun, S. (1983). Endemic selenium intoxication of humans in China. *The American journal of clinical nutrition*, 37 (5), 872-881.
297. Yang, G., Yin, S., Zhou, R., Gu, L., Yan, B., Liu, Y. (1989). Studies of safe maximal daily dietary Se-intake in a seleniferous area in China. Part II: Relation between Se-intake and the manifestation of clinical signs and certain biochemical alterations in blood and urine. *Journal of trace elements and electrolytes in health and disease*, 3 (3), 123-130.
298. Liu, B.-S., Li, S. (1987) Endemic selenosis and fluorosis. *Agris*, 34-38.
299. Yang, G., Zhou, R. (1994). Further studies on human maximum safe dietary selenium intake and a discussion on some related problems. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease*, 8, 159-165.
300. Rayman, M.P. (2002). The argument for increasing selenium intake. *Proceedings of the Nutrition Society*, 61 (02), 203-215.
301. Gladyshev, V.N. (2001). Identity, evolution and function of selenoproteins and selenoprotein genes. *Selenium*, 99-114.
302. Stadtman, T.C. (1996). Selenocysteine. *Annual review of biochemistry*, 65 (1), 83-100.
303. Beck, M.A., Levander, O.A., Handy, J. (2003). Selenium deficiency and viral infection. *The Journal of nutrition*, 133 (5), 1463-1467.
304. Combs, G.F. (2000). Food system-based approaches to improving micronutrient nutrition: The case for selenium. *Biofactors*, 12 (1-4), 39-43.
305. Zimmermann, M.B., Köhrle, J. (2002). The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid*, 12 (10), 867-878.
306. Ge, K., Yang, G. (1993). The epidemiology of selenium deficiency in the etiological study of endemic diseases in China. *The American journal of clinical nutrition*, 57 (2), 259S-263S.

307. Group, K.D.R. (1979). Observations on effect of sodium selenite in prevention of Keshan disease. *Chin Med J*, 92 (471), 6.
308. Xu, G., Wang, S., Gu, B., Yang, Y., Song, H., Xue, W. ve diğerleri. (1997). Further investigation on the role of selenium deficiency in the aetiology and pathogenesis of Keshan disease. *Biomedical and environmental sciences: BES*, 10 (2-3), 316-326.
309. Beck, M.A., Shi, Q., Morris, V.C., Levander, O.A. (1995). Rapid genomic evolution of a non-virulent coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. *Nature medicine*, 1 (5), 433-436.
310. Beck, M.A., Kolbeck, P.C., Rohr, L.H., Shi, Q., Morris, V.C., Levander, O.A. (1994). Benign human enterovirus becomes virulent in selenium-deficient mice. *Journal of medical virology*, 43 (2), 166-170.
311. Schomburg, L., Köhrle, J. (2008). On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. *Molecular nutrition & food research*, 52 (11), 1235-1246.
312. Tinggi, U. (2008). Selenium: its role as antioxidant in human health. *Environmental health and preventive medicine*, 13 (2), 102-108.
313. Marcocci, C., Kahaly, G.J., Krassas, G.E., Bartalena, L., Prummel, M., Stahl, M. ve diğerleri. (2011). Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *New England Journal of Medicine*, 364 (20), 1920-1931.
314. Przybylik-Mazurek, E., Zagrodzki, P., Kuźniarz-Rymarz, S., Hubalewska-Dydejczyk, A. (2011). Thyroid Disorders-Assessments of Trace Elements, Clinical, and Laboratory Parameters. *Biological trace element research*, 141 (1-3), 65-75.
315. Onal, H., Keskindemirci, G., Adal, E., Ersen, A., Korkmaz, O. (2012). Effects of selenium supplementation in the early stage of autoimmune thyroiditis in childhood: an open-label pilot study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 25 (7-8), 639-644.
316. Beckett, G.J., Arthur, J.R. (2005). Selenium and endocrine systems. *Journal of Endocrinology*, 184 (3), 455-465.

- 317.Duntas, L.H. (2006). The role of selenium in thyroid autoimmunity and cancer. *Thyroid*, 16 (5), 455-460.
- 318.Rayman, M.P. (2000). The importance of selenium to human health. *The lancet*, 356 (9225), 233-241.
- 319.Baum, M.K., Shor-Posner, G., Lai, S., Zhang, G., Lai, H., Fletcher, M.A. ve diğ erleri. (1997). High risk of HIV-related mortality is associated with selenium deficiency. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 15 (5), 370-374.
- 320.Sappey, C., Legrand-Poels, S., Best-Belpomme, M., Favier, A., Rentier, B.,Piette, J. (1994). Stimulation of glutathione peroxidase activity decreases HIV type 1 activation after oxidative stress. *AIDS research and human retroviruses*, 10 (11), 1451-1461.
- 321.Shamberger, R.J., Willis, C.E.,McCormack, L.J. (1979). Selenium and heart disease. III. *Blood selenium and heart mortality in 19 states [Bildiri].Trace substances in environmental health; proceedings of University of Missouri's... annual conference.*
- 322.Huttunen, J.K. (1997). Selenium and cardiovascular diseases--an update. *Biomedical and environmental sciences: BES*, 10 (2-3), 220-226.
- 323.Finley, J.W. (2007). Increased intakes of selenium-enriched foods may benefit human health. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 87 (9), 1620-1629.
- 324.Rayman, M.P. (2012). Selenium and human health. *The Lancet*, 379 (9822), 1256-1268.
- 325.Belicová, A., Križková, L., Dobias, J., Krajčovič, J.,Ebringer, L. (2004). Synergic activity of selenium and probiotic bacterium *Enterococcus faecium* M-74 against selected mutagens in *Salmonella* assay. *Folia microbiologica*, 49 (3), 301-305.
- 326.Ip, C. (1998). Lessons from basic research in selenium and cancer prevention. *The Journal of nutrition*, 128 (11), 1845-1854.
- 327.El-Bayoumy, K. (2001). The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 475 (1), 123-139.

- 328.Riaz, M.,Mehmood, K.T. (2012). Selenium in human health and disease: a review. *Journal of Postgraduate Medical Institute (Peshawar-Pakistan)*, 26 (2).
- 329.Laffon, B., Valdiglesias, V., Pásaro, E.,Méndez, J. (2010). The organic selenium compound selenomethionine modulates bleomycin-induced DNA damage and repair in human leukocytes. *Biological trace element research*, 133 (1), 12-19.
- 330.Seo, Y.R., Sweeney, C.,Smith, M.L. (2002). Selenomethionine induction of DNA repair response in human fibroblasts. *Oncogene*, 21 (23), 3663-3669.
- 331.Bellinger, F., Raman, A., Reeves, M.,Berry, M. (2009). Regulation and function of selenoproteins in human disease. *Biochem. J*, 422, 11-22.
- 332.Arnaud, J., Arnault, N., Roussel, A.-M., Bertrais, S., Ruffieux, D., Galan, P. ve diğeri. (2007). Relationships between selenium, lipids, iron status and hormonal therapy in women of the SU. VI. M. AX cohort. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 21, 66-69.
- 333.Rayman, M.P. (2004). The use of high-selenium yeast to raise selenium status: how does it measure up? *British Journal of Nutrition*, 92 (04), 557-573.
- 334.Heras, I.L., Palomo, M.,Madrid, Y. (2011). Selenoproteins: the key factor in selenium essentiality. State of the art analytical techniques for selenoprotein studies. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 400 (6), 1717-1727.
- 335.Kryukov, G.V., Castellano, S., Novoselov, S.V., Lobanov, A.V., Zehtab, O., Guigó, R. ve diğeri. (2003). Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*, 300 (5624), 1439-1443.
- 336.Bettmer, J. (2010). Application of isotope dilution ICP-MS techniques to quantitative proteomics. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 397 (8), 3495-3502.
- 337.Boosalis, M.G. (2008). The role of selenium in chronic disease. *Nutrition in Clinical Practice*, 23 (2), 152-160.
- 338.Flohe, L., Günzler, W.,Schock, H. (1973). Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. *FEBS letters*, 32 (1), 132-134.

- 339.Gromer, S., Eubel, J., Lee, B.,Jacob, J. (2005). Human selenoproteins at a glance. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 62 (21), 2414-2437.
- 340.Aumann, K., Bedorf, N., Brigelius-Flohé, R., Schomburg, D.,Flohé, L. (1997). Glutathione peroxidase revisited--simulation of the catalytic cycle by computer-assisted molecular modelling. *Biomedical and environmental sciences: BES*, 10 (2-3), 136-155.
- 341.Cheng, W.-H., Ho, Y.-S., Ross, D.A., Valentine, B.A., Combs, G.F.,Lei, X.G. (1997). Cellular glutathione peroxidase knockout mice express normal levels of selenium-dependent plasma and phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidases in various tissues. *The Journal of nutrition*, 127 (8), 1445-1450.
- 342.Lei, X.G., Cheng, W.-H.,McClung, J.P. (2007). Metabolic regulation and function of glutathione peroxidase-1. *Annu. Rev. Nutr.*, 27, 41-61.
- 343.Sunde, R.A., Paterson, E., Evenson, J.K., Barnes, K.M., Lovegrove, J.A.,Gordon, M.H. (2008). Longitudinal selenium status in healthy British adults: assessment using biochemical and molecular biomarkers. *British Journal of Nutrition*, 99 (S3), S37-S47.
- 344.Flohe, L. (2007). Selenium in mammalian spermiogenesis. *Biological chemistry*, 388 (10), 987-995.
- 345.Gandin, V., Nyström, C., Rundlöf, A.K., Jönsson-Videsäter, K., Schönlau, F., Hörkkö, J. ve diğerleri. (2009). Effects of the antioxidant Pycnogenol® on cellular redox systems in U1285 human lung carcinoma cells. *FEBS journal*, 276 (2), 532-540.
- 346.Gao, Y., Pagnon, J., Feng, H.C., Konstantopolous, N., Jowett, J.B., Walder, K. ve diğerleri. (2007). Secretion of the glucose-regulated selenoprotein SEPS1 from hepatoma cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 356 (3), 636-641.
- 347.Rundlöf, A.-K., Carlsten, M.,Arnér, E.S. (2001). The core promoter of human thioredoxin reductase 1 cloning, transcriptional activity and Oct-1, Sp-1 and Sp3 binding reveal a housekeeping-type promoter for the Au-rich element-regulated gene. *Journal of Biological Chemistry*, 276 (32), 30542-30551.

- 348.Cabañero, A.I., Madrid, Y.,Cámara, C. (2005). Study of mercury–selenium interaction in chicken liver by size exclusion chromatography inductively coupled plasma mass spectrometry. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 20 (9), 847-855.
- 349.Lu, J.,Holmgren, A. (2009). Selenoproteins. *Journal of Biological Chemistry*, 284 (2), 723-727.
- 350.Marinou, I., Walters, K., Dickson, M.C., Binks, M.H., Bax, D.E.,Wilson, A.G. (2009). Evidence of epistasis between interleukin 1 and selenoprotein-S with susceptibility to rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 68 (9), 1494-1497.
- 351.Chéry, C.C., Günther, D., Cornelis, R., Vanhaecke, F.,Moens, L. (2003). Detection of metals in proteins by means of polyacrylamide gel electrophoresis and laser ablation-inductively coupled plasma-mass spectrometry: Application to selenium. *Electrophoresis*, 24 (19-20), 3305-3313.
- 352.Clark, L.C., Combs, G.F., Turnbull, B.W., Slate, E.H., Chalker, D.K., Chow, J. ve diğerleri. (1996). Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: a randomized controlled trial. *Jama*, 276 (24), 1957-1963.
- 353.Kohrle, J., Jakob, F., Contempre, B.,Dumont, J.E. (2005). Selenium, the thyroid, and the endocrine system. *Endocrine reviews*, 26 (7), 944-984.
- 354.Schweizer, U., Weitzel, J.M.,Schomburg, L. (2008). Think globally: act locally: new insights into the local regulation of thyroid hormone availability challenge long accepted dogmas. *Molecular and cellular endocrinology*, 289 (1), 1-9.
- 355.Gereben, B., Zavacki, A.M., Ribich, S., Kim, B.W., Huang, S.A., Simonides, W.S. ve diğerleri. (2008). Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling 1. *Endocrine reviews*, 29 (7), 898-938.
- 356.Papp, L.V., Lu, J., Holmgren, A.,Khanna, K.K. (2007). From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxidants & redox signaling*, 9 (7), 775-806.

357. Seeher, S., Mahdi, Y., Schweizer, U. (2012). Post-transcriptional control of selenoprotein biosynthesis. *Current Protein and Peptide Science*, 13 (4), 337-346.
358. Erkekoglu, P., Zeybek, N.D., Giray, B.K., Rachidi, W., Kızılgün, M., Hininger-Favier, I. ve diğerleri. (2014). The effects of di (2-ethylhexyl) phthalate on rat liver in relation to selenium status. *International journal of experimental pathology*, 95 (1), 64-77.
359. Burk, R.F., Hill, K.E. (2005). Selenoprotein P: an extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annu. Rev. Nutr.*, 25, 215-235.
360. Mostert, V. (2000). Selenoprotein P: properties, functions, and regulation. *Archives of biochemistry and biophysics*, 376 (2), 433-438.
361. Richardson, D. (2005). More roles for selenoprotein P: local selenium storage and recycling protein in the brain. *Biochem. J*, 386, e5-e7.
362. Seiler, A., Schneider, M., Förster, H., Roth, S., Wirth, E.K., Culmsee, C. ve diğerleri. (2008). Glutathione peroxidase 4 senses and translates oxidative stress into 12/15-lipoxygenase dependent-and AIF-mediated cell death. *Cell metabolism*, 8 (3), 237-248.
363. Bellinger, F.P., He, Q.-P., Bellinger, M.T., Lin, Y., Raman, A.V., White, L.R. ve diğerleri. (2008). Association of selenoprotein p with Alzheimer's pathology in human cortex. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 15 (3), 465.
364. Johtatsu, T., Andoh, A., Kurihara, M., Iwakawa, H., Tsujikawa, T., Kashiwagi, A. ve diğerleri. (2007). Serum concentrations of trace elements in patients with Crohn's disease receiving enteral nutrition. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 41 (3), 197.
365. Hatfield, D.L., Berry, M.J., Gladyshev, V.N. (2011). Selenium: its molecular biology and role in human health: *Springer Science & Business Media*.
366. Uriu-Adams, J.Y., Keen, C.L. (2010). Zinc and reproduction: effects of zinc deficiency on prenatal and early postnatal development. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 89 (4), 313-325.

- 367.Vallee, B.L.,Falchuk, K.H. (1993). The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev*, 73 (1), 79-118.
- 368.Raulin, J. (1869). Chemical studies on vegetation. *Ann Sci Nat*, 11 (1869), 93-99.
- 369.Todd, W., Elvehjem, C.,Hart, E. (1933). Zinc in the nutrition of the rat. *American Journal of Physiology--Legacy Content*, 107 (1), 146-156.
- 370.Andreini, C.,Bertini, I. (2012). A bioinformatics view of zinc enzymes. *Journal of inorganic biochemistry*, 111, 150-156.
- 371.Sharif, R., Thomas, P., Zalewski, P.,Fenech, M. (2012). The role of zinc in genomic stability. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 733 (1), 111-121.
- 372.Bitanihirwe, B.K.,Cunningham, M.G. (2009). Zinc: the brain's dark horse. *Synapse*, 63 (11), 1029-1049.
- 373.Aimo, L., Cherr, G.N.,Oteiza, P.I. (2010). Low extracellular zinc increases neuronal oxidant production through nadph oxidase and nitric oxide synthase activation. *Free Radical Biology and Medicine*, 48 (12), 1577-1587.
- 374.Kröncke, K.-D.,Klotz, L.-O. (2009). Zinc fingers as biologic redox switches? *Antioxidants & redox signaling*, 11 (5), 1015-1027.
- 375.Maret, W. (2011). Redox biochemistry of mammalian metallothioneins. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 16 (7), 1079-1086.
- 376.Kang, Y.J. (2006). Metallothionein redox cycle and function. *Experimental biology and Medicine*, 231 (9), 1459-1467.
- 377.Mackenzie, G.G., Salvador, G.A., Romero, C., Keen, C.L.,Oteiza, P.I. (2011). A deficit in zinc availability can cause alterations in tubulin thiol redox status in cultured neurons and in the developing fetal rat brain. *Free Radical Biology and Medicine*, 51 (2), 480-489.
- 378.Fukada, T., Yamasaki, S., Nishida, K., Murakami, M.,Hirano, T. (2011). Zinc homeostasis and signaling in health and diseases. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 16 (7), 1123-1134.
- 379.Maret, W.,Li, Y. (2009). Coordination dynamics of zinc in proteins. *Chemical reviews*, 109 (10), 4682-4707.

380. Andreini, C., Banci, L., Bertini, I., Rosato, A. (2006). Zinc through the three domains of life. *Journal of proteome research*, 5 (11), 3173-3178.
381. Andreini, C., Banci, L., Bertini, I., Rosato, A. (2006). Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *Journal of proteome research*, 5 (1), 196-201.
382. Burke, J.P., Fenton, M.R. (1985). Effect of a zinc-deficient diet on lipid peroxidation in liver and tumor subcellular membranes. *Experimental Biology and Medicine*, 179 (2), 187-191.
383. Oteiza, P.I., Clegg, M.S., Keen, C.L. (2001). Short-term zinc deficiency affects nuclear factor- κ B nuclear binding activity in rat testes. *The Journal of nutrition*, 131 (1), 21-26.
384. Oteiza, P.I., Clegg, M.S., Zago, M.P., Keen, C.L. (2000). Zinc deficiency induces oxidative stress and AP-1 activation in 3T3 cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 28 (7), 1091-1099.
385. OTEIZA, P.L., Olin, K.L., Fraga, C.G. (1995). Zinc Deficiency Causes Oxidative Damage to Proteins, Lipids and DNA in Rat Testes^{1'2'3}.
386. Oteiza, P.L., Olin, K.L., Fraga, C.G., Keen, C.L. (1996). Oxidant defense systems in testes from zinc-deficient rats. *Experimental Biology and Medicine*, 213 (1), 85-91.
387. Sullivan, J., Jetton, M., Hahn, H., Burch, R. (1980). Enhanced lipid peroxidation in liver microsomes of zinc-deficient rats. *The American journal of clinical nutrition*, 33 (1), 51-56.
388. Kraus, A., Roth, H.-P., Kirchgessner, M. (1997). Supplementation with vitamin C, vitamin E or β -carotene influences osmotic fragility and oxidative damage of erythrocytes of zinc-deficient rats. *The Journal of nutrition*, 127 (7), 1290-1296.
389. Virgili, F., Canali, R., Figus, E., Vignolini, F., Nobili, F., Mengheri, E. (1999). Intestinal damage induced by zinc deficiency is associated with enhanced CuZn superoxide dismutase activity in rats: effect of dexamethasone or thyroxine treatment. *Free Radical Biology and Medicine*, 26 (9), 1194-1201.

390. Ho, E., Ames, B.N. (2002). Low intracellular zinc induces oxidative DNA damage, disrupts p53, NF κ B, and AP1 DNA binding, and affects DNA repair in a rat glioma cell line. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99 (26), 16770-16775.
391. Ho, E., Courtemanche, C., Ames, B.N. (2003). Zinc deficiency induces oxidative DNA damage and increases p53 expression in human lung fibroblasts. *The Journal of nutrition*, 133 (8), 2543-2548.
392. Kojima-Yuasa, A., Umeda, K., Ohkita, T., Kennedy, D.O., Nishiguchi, S., Matsui-Yuasa, I. (2005). Role of reactive oxygen species in zinc deficiency-induced hepatic stellate cell activation. *Free Radical Biology and Medicine*, 39 (5), 631-640.
393. Tomat, A.L., Inserra, F., Veiras, L., Vallone, M.C., Balaszczuk, A.M., Costa, M.A. ve diğeri. (2008). Moderate zinc restriction during fetal and postnatal growth of rats: effects on adult arterial blood pressure and kidney. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 295 (2), R543-R549.
394. Oteiza, P.I. (2012). Zinc and the modulation of redox homeostasis. *Free Radical Biology and Medicine*, 53 (9), 1748-1759.
395. Mackenzie, G.G., Zago, M.P., Erlejman, A.G., Aimo, L., Keen, C.L., Oteiza, P.I. (2006). α -Lipoic acid and N-acetyl cysteine prevent zinc deficiency-induced activation of NF- κ B and AP-1 transcription factors in human neuroblastoma IMR-32 cells. *Free radical research*, 40 (1), 75-84.
396. Prasad, A.S. (2013). Biochemistry of zinc. *Springer Science & Business Media*, 11.
397. Zago, M.P., Oteiza, P.I. (2001). The antioxidant properties of zinc: interactions with iron and antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*, 31 (2), 266-274.
398. Aoyama, K., Watabe, M., Nakaki, T. (2008). Regulation of neuronal glutathione synthesis. *Journal of pharmacological sciences*, 108 (3), 227-238.
399. Forman, H.J., Zhang, H., Rinna, A. (2009). Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Molecular aspects of medicine*, 30 (1), 1-12.

400. Pirev, E., Calles, C., Schroeder, P., Sies, H., Kröncke, K.-D. (2008). Ultraviolet-A irradiation but not ultraviolet-B or infrared-A irradiation leads to a disturbed zinc homeostasis in cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 45 (1), 86-91.
401. Omata, Y., Salvador, G.A., Supasai, S., Keenan, A.H., Oteiza, P.I. (2013). Decreased zinc availability affects glutathione metabolism in neuronal cells and in the developing brain. *Toxicological sciences*, 133 (1), 90-100.
402. Cortese, M.M., Suschek, C.V., Wetzel, W., Kröncke, K.-D., Kolb-Bachofen, V. (2008). Zinc protects endothelial cells from hydrogen peroxide via Nrf2-dependent stimulation of glutathione biosynthesis. *Free Radical Biology and Medicine*, 44 (12), 2002-2012.
403. Cortese-Krott, M.M., Suschek, C.V., Wetzel, W., Kröncke, K.-D., Kolb-Bachofen, V. (2009). Nitric oxide-mediated protection of endothelial cells from hydrogen peroxide is mediated by intracellular zinc and glutathione. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 296 (4), C811-C820.
404. Shankar, A.H., Prasad, A.S. (1998). Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *The American journal of clinical nutrition*, 68 (2), 447S-463S.
405. Ozaki, Y., Ohashi, T., Kume, S. (1987). Potentiation of neutrophil function by recombinant DNA-produced interleukin 1a. *Journal of leukocyte biology*, 42 (6), 621-627.
406. Berkow, R., Wang, D., Larrick, J., Dodson, R., Howard, T. (1987). Enhancement of neutrophil superoxide production by preincubation with recombinant human tumor necrosis factor. *The Journal of Immunology*, 139 (11), 3783-3791.
407. Prasad, A.S., Bao, B., Beck, F.W., Kucuk, O., Sarkar, F.H. (2004). Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radical Biology and Medicine*, 37 (8), 1182-1190.
408. Miyamoto, T., Sakurai, A., Degroot, L.J. (1991). Effects of Zinc and Other Divalent Metals on Deoxyribonucleic Acid Binding and Hormone-Binding Activity of Human α 1 Thyroid Hormone Receptor Expressed in *Escherichia coli**. *Endocrinology*, 129 (6), 3027-3033.

- 409.Kanavin, Ø., Scott, H., Fausa, O., Ek, J., Gaarder, P.I.,Brandtzaeg, P. (1988). Immunological studies of patients with Down's syndrome. *Acta Medica Scandinavica*, 224 (5), 473-477.
- 410.Napolitano, G., Palka, G., Lio, S., Bucci, I., De Remigis, P., Stuppia, L. ve diğerleri. (1989). Is zinc deficiency a cause of subclinical hypothyroidism in Down syndrome? [Bildiri]. *Annales de genetique*.
- 411.Bucci, I., Napolitano, G., Giuliani, C., Lio, S., Minnucci, A., Di Giacomo, F. ve diğerleri. (1999). Zinc sulfate supplementation improves thyroid function in hypozincemic Down children. *Biological trace element research*, 67 (3), 257-268.
- 412.Licastro, F., Mocchegiani, E., Masi, M.,Fabris, N. (1993). Modulation of the neuroendocrine system and immune functions by zinc supplementation in children with Down's syndrome. *Journal of trace elements and electrolytes in health and disease*, 7 (4), 237-239.
- 413.Ertek, S., Cicero, A., Caglar, O.,Erdogan, G. (2010). Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation. *Hormones (Athens)*, 9 (3), 263-268.
- 414.Erdal, M., Sahin, M., Hasimi, A., Uckaya, G., Kutlu, M.,Saglam, K. (2008). Trace element levels in Hashimoto thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism. *Biological trace element research*, 123 (1-3), 1-7.
- 415.Gärtner, R., Gasnier, B.C., Dietrich, J.W., Krebs, B.,Angstwurm, M.W. (2002). Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87 (4), 1687-1691.
- 416.Duntas, L.H., Mantzou, E.,Koutras, D.A. (2003). Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *European Journal of Endocrinology*, 148 (4), 389-393.
- 417.Turker, O., Kumanlioglu, K., Karapolat, I.,Dogan, I. (2006). Selenium treatment in autoimmune thyroiditis: 9-month follow-up with variable doses. *Journal of endocrinology*, 190 (1), 151-156.
- 418.Mazokopakis, E.E., Papadakis, J.A., Papadomanolaki, M.G., Batistakis, A.G., Giannakopoulos, T.G., Protopapadakis, E.E. ve diğerleri. (2007). Effects of

- 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*, 17 (7), 609-612.
- 419.Nacamulli, D., Mian, C., Petricca, D., Lazzarotto, F., Barollo, S., Pozza, D. ve diğeri. (2010). Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis. *Clinical endocrinology*, 73 (4), 535-539.
- 420.Karanikas, G., Schuetz, M., Kontur, S., Duan, H., Kommata, S., Schoen, R. ve diğeri. (2008). No immunological benefit of selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid*, 18 (1), 7-12.
- 421.Krohn, K., Maier, J., Paschke, R. (2007). Mechanisms of disease: hydrogen peroxide, DNA damage and mutagenesis in the development of thyroid tumors. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 3 (10), 713-720.
- 422.Braverman, L.E., Cooper, D. (2012). Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text: *Lippincott Williams & Wilkins*.
- 423.Boukris, M., Koutras, D., Souvatzoglou, A., Evangelopoulou, A., Vrontakis, M., Mouloupoulos, S. (1983). Thyroid Hormone and Immunological Studies in Endemic Goiter. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 57 (4), 859-862.
- 424.Bülow Pedersen, I., Knudsen, N.J., Carlé, A., Vejbjerg, P., Jørgensen, T., Perrild, H. ve diğeri. (2011). A cautious iodization program bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. *Clinical endocrinology*, 75 (1), 120-126.
- 425.Latrofa, F., Fiore, E., Rago, T., Antonangeli, L., Montanelli, L., Ricci, D. ve diğeri. (2013). Iodine contributes to thyroid autoimmunity in humans by unmasking a cryptic epitope on thyroglobulin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98 (11), E1768-E1774.
- 426.Carayanniotis, G. (2007). Recognition of thyroglobulin by T cells: the role of iodine. *Thyroid*, 17 (10), 963-973.

427. Coria, M.J., Pastrán, A.I., Gimenez, M.S. (2009). Serum oxidative stress parameters of women with hypothyroidism. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*, 80 (2), 135-139.
428. Erdamar, H., Çimen, B., Gülcemal, H., Saraymen, R., Yerer, B., Demirci, H. (2010). Increased lipid peroxidation and impaired enzymatic antioxidant defense mechanism in thyroid tissue with multinodular goiter and papillary carcinoma. *Clinical biochemistry*, 43 (7), 650-654.
429. Laatikainen, L.E., Castellone, M.D., Hebrant, A., Hoste, C., Cantisani, M.C., Laurila, J.P. ve diğerleri. (2010). Extracellular superoxide dismutase is a thyroid differentiation marker down-regulated in cancer. *Endocrine-related cancer*, 17 (3), 785-796.
430. Young, O., Crotty, T., O'Connell, R., O'Sullivan, J., Curran, A.J. (2010). Levels of oxidative damage and lipid peroxidation in thyroid neoplasia. *Head & neck*, 32 (6), 750-756.
431. Carmeli, E., Bachar, A., Barchad, S., Morad, M., Merrick, J. (2008). Antioxidant status in the serum of persons with intellectual disability and hypothyroidism: a pilot study. *Research in developmental disabilities*, 29 (5), 431-438.
432. Saad-Hussein, A., Hamdy, H., Aziz, H.M., Mahdy-Abdallah, H. (2011). Thyroid functions in paints production workers and the mechanism of oxidative-antioxidants status. *Toxicology and industrial health*, 27 (3), 257-263.
433. Aslan, M., Cosar, N., Celik, H., Aksoy, N., Dulger, A.C., Begenik, H. ve diğerleri. (2011). Evaluation of oxidative status in patients with hyperthyroidism. *Endocrine*, 40 (2), 285-289.
434. Marcocci, C., Bartalena, L. (2013). Role of oxidative stress and selenium in Graves' hyperthyroidism and orbitopathy. *Journal of endocrinological investigation*, 36 (10 Suppl), 15-20.
435. Teitze, F. (1969). Enzymatic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: Applications to mammalian blood and other tissues. *Anal Biochem*, 27 (3), 502-522.

- 436.Eyer, P.,Podhradský, D. (1986). Evaluation of the micromethod for determination of glutathione using enzymatic cycling and Ellman's reagent. *Analytical biochemistry*, 153 (1), 57-66.
- 437.Baker, M.A., Cerniglia, G.J.,Zaman, A. (1990). Microtiter plate assay for the measurement of glutathione and glutathione disulfide in large numbers of biological samples. *Analytical biochemistry*, 190 (2), 360-365.
- 438.Paglia, D.E.,Valentine, W.N. (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *The Journal of laboratory and clinical medicine*, 70 (1), 158-169.
- 439.Wheeler, C.R., Salzman, J.A., Elsayed, N.M., Omaye, S.T.,Korte, D.W. (1990). Automated assays for superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, and glutathione reductase activity. *Analytical biochemistry*, 184 (2), 193-199.
- 440.Templar, J., Kon, S.P., Milligan, T.P., Newman, D.J.,Raftery, M.J. (1999). Increased plasma malondialdehyde levels in glomerular disease as determined by a fully validated HPLC method. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 14 (4), 946-951.
- 441.Kirgbright, G. (1980). Atomic absorption spectroscopy. Elemental analysis of biological materials. *Vienna Technical Report Series Int Atomic Agency*, 197, 141-165.
- 442.Fairbanks, V., Klee, G.,Tietz, N. (1986). Textbook of clinical chemistry. Biochemical aspects of hematology. *WB Saunders Company, USA*, 1532-1534.
- 443.Dilek, E., İŞCAN, B., Ekuklu, G.,Tütüncüler, F. (2011). Hashimoto Tiroiditi Tanısı Alan Vakaların Geriye Dönük Değerlendirilmesi. *Journal of the Child/Cocuk Dergisi*, 11 (2).
- 444.Poncin, S., Van Eeckoudt, S., Humblet, K., Colin, I.M.,Gérard, A.-C. (2010). Oxidative stress: a required condition for thyroid cell proliferation. *The American journal of pathology*, 176 (3), 1355-1363.
- 445.Santi, A., Duarte, M.M.M.F., Moresco, R.N., Menezes, C., Bagatini, M.D., Schetinger, M.R.C. ve diğerleri. (2010). Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress biomarkers in overt

- hypothyroidism. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 48 (11), 1635-1639.
446. Mostafa, G.A., El-Hadidi, E.S., Hewedi, D.H., Abdou, M.M. (2010). Oxidative stress in Egyptian children with autism: relation to autoimmunity. *Journal of neuroimmunology*, 219 (1), 114-118.
447. Žarković, M. (2011). The role of oxidative stress on the pathogenesis of Graves' disease. *Journal of thyroid research*, 2012.
448. Giray, B., Riondel, J., Richard, M.J., Favier, A., Hincal, F. (2004). Oxidant/Antioxidant status in relation to thyroid hormone metabolism in selenium-and/or iodine-deficient rats. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 17 (2), 109-121.
449. Jameson, J., DeGroot, L. (1995). Mechanisms of thyroid hormone action. *Endocrinology*, 1, 584-587.
450. Gentile, F., Di Lauro, R., Salvatore, G. (1995). Biosynthesis and secretion of thyroid hormones. *Endocrinology*, 1, 517.
451. Howie, A., Walker, S., Akesson, B., Arthur, J., Beckett, G. (1995). Thyroidal extracellular glutathione peroxidase: a potential regulator of thyroid-hormone synthesis. *Biochemical Journal*, 308 (Pt 3), 713.
452. Dumont, J.E., Corvilain, B., Contempre, B. (1994). The biochemistry of endemic cretinism: roles of iodine and selenium deficiency and goitrogens. *Molecular and cellular endocrinology*, 100 (1), 163-166.
453. Goyens, P., Golstein, J., Nsombola, B., Vis, H., Dumont, J.E. (1987). Selenium deficiency as a possible factor in the pathogenesis of myxoedematous endemic cretinism. *Acta endocrinologica*, 114 (4), 497-502.
454. Contempre, B., BEBE, N., Vanderpas, J. (1991). Effect of selenium supplementation in hypothyroid subjects of an iodine and selenium deficient area: the possible danger of indiscriminate supplementation of iodine-deficient subjects with selenium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 73 (1), 213-215.
455. Lampka, M., Junik, R., Nowicka, A., Kardymowicz, H., Kaczorowski, P., Tyrakowski, T. (2006). Evaluation of low density lipoprotein oxidation in a course of hypothyroidism. *Endokrynologia Polska*, 57 (2), 116-121.


456. Dumitriu, L., Bartoc, R., Ursu, H., Purice, M., Ionescu, V. (1987). Significance of high levels of serum malonyl dialdehyde (MDA) and ceruloplasmin (CP) in hyper- and hypothyroidism. *Endocrinologie*, 26 (1), 35-38.
457. Costantini, F., Pierdomenico, S.D., De Cesare, D., De Remigis, P., Bucciarelli, T., Bittolo-Bon, G. ve diğeri. (1998). Effect of thyroid function on LDL oxidation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 18 (5), 732-737.
458. Torun, A.N., Kulaksizoglu, S., Kulaksizoglu, M., Pamuk, B.O., Isbilen, E., Tutuncu, N.B. (2009). Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Clinical endocrinology*, 70 (3), 469-474.
459. Pereira, B., Rosa, L.C., Safi, D., Bechara, E., Curi, R. (1994). Control of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in rat lymphoid organs by thyroid hormones. *Journal of Endocrinology*, 140 (1), 73-77.
460. Swaroop, A., Ramasarma, T. (1985). Heat exposure and hypothyroid conditions decrease hydrogen peroxide generation in liver mitochondria. *Biochem. J*, 226, 403-408.
461. Reddy, V., Gouroju, S., Suchitra, M., Suresh, V., Sachan, A., Srinivasa, R.P. ve diğeri. (2013). Antioxidant defense in overt and subclinical hypothyroidism. *Hormone and metabolic research= Hormon-und Stoffwechselforschung= Hormones et métabolisme*, 45 (10), 754-758.
462. Kurien, B.T., Scofield, R.H. (2008). Autoimmunity and oxidatively modified autoantigens. *Autoimmunity reviews*, 7 (7), 567-573.
463. Kumagai, S., Nobuhara, Y., Saegusa, J. (2003). Oxidative stress and autoimmune diseases. *Nihon Naika Gakkai zasshi. The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine*, 92 (6), 1096.
464. Kurien, B.T., Scofield, R.H. (2003). Free radical mediated peroxidative damage in systemic lupus erythematosus. *Life sciences*, 73 (13), 1655-1666.
465. Shah, D., Mahajan, N., Sah, S., Nath, S.K., Paudyal, B. (2014). Oxidative stress and its biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Sci*, 21 (1), 23.

- 466.Zhang, B., Lo, C., Shen, L., Sood, R., Jones, C., Cusmano-Ozog, K. ve diğerleri. (2011). The role of vanin-1 and oxidative stress-related pathways in distinguishing acute and chronic pediatric ITP. *Blood*, 117 (17), 4569-4579.
- 467.Delmastro, M.M.,Piganelli, J.D. (2011). Oxidative stress and redox modulation potential in type 1 diabetes. *Clinical and Developmental Immunology*, 2011.
- 468.Gerenova, J.,Gadjeva, V. (2007). Oxidative stress and antioxidant enzyme activities in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Comparative clinical pathology*, 16 (4), 259-264.
- 469.Nanda, N., Bobby, Z.,Hamide, A. (2012). Oxidative stress in anti thyroperoxidase antibody positive hypothyroid patient. *Asian J Biochem*, 7 (1), 54-58.
- 470.Vitale, G., Salvioli, S.,Franceschi, C. (2013). Oxidative stress and the ageing endocrine system. *Nature Reviews Endocrinology*, 9 (4), 228-240.
- 471.Mitrou, P., Raptis, S.A.,Dimitriadis, G. (2011). Thyroid disease in older people. *Maturitas*, 70 (1), 5-9.
- 472.Rose, N.R., Bonita, R.,Burek, C.L. (2002). Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmunity reviews*, 1 (1), 97-103.
- 473.Laurberg, P., Jørgensen, T., Perrild, H., Ovesen, L., Knudsen, N., Pedersen, I.B. ve diğerleri. (2006). The Danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. *European Journal of Endocrinology*, 155 (2), 219-228.
- 474.El May, M., Zekri, S., Boubaker, S., Ladgham, A.,El May, A. (2004). Chronic iodine overload and apoptosis in cold nodules from endemic multinodular goiters. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*, 82 (1-4), 69-74.
- 475.Doğan, M., Acikgoz, E., Acikgoz, M., Cesur, Y., Ariyuca, S.,Bektas, M.S. (2011). The frequency of Hashimoto thyroiditis in children and the relationship between urinary iodine level and Hashimoto thyroiditis. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 24 (1-2), 75-80.
- 476.Zhao, H., Tian, Y., Liu, Z., Li, X., Feng, M.,Huang, T. (2014). Correlation Between Iodine Intake and Thyroid Disorders: A Cross-Sectional Study from the South of China. *Biological trace element research*, 162 (1-3), 87-94.

477. Organization, W.H. (2013). Urinary iodine concentrations for determining iodine status in populations.
478. Bermano, G., Nicol, F., Dyer, J., Sunde, R., Beckett, G., Arthur, J. ve diğeri. (1995). Tissue-specific regulation of selenoenzyme gene expression during selenium deficiency in rats. *Biochem. J*, 311, 425-430.
479. Kolb, V., Kamyshnikov, V.S. (1982). Handbook of clinical chemistry. *Belarus, Minsk*, 241-242.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul İzni



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli Kamu Hastaneleri Birliği 2 Nolu Genel Sekreterliği
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği
Klinik Araştırma Etik Kurulu

Sayı : B.10.4.İSM.4.06.68.49/
Konu: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Etik Kurul Kararı

13.08.2014

**KEÇİÖREN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA
ETİK KURULU**

"Hashimoto Tiroiditinde Selenyum ve Selenoprotein Düzeyleri ile Oksidatif Stres
Biyogöstergelerinin Değerlendirilmesi" adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler
araştırmanın gerekçe,amaç,yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru
dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve
kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından sağlık bakanlığına arzına gerek olmadığına toplantıya
katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Doç/Dr. K. Okhan AKIN
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Pınarbaşı Mahallesi Sanatoryum Cad.
Ardahan Sokak No:25 Keçiören7 ANKARA
Web: www.akeah.gov.tr

9. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Eyüp-İstanbul'da doğdu. 2006'da Mehmet Rauf Yabancı Dil Ağırlıklı Lise'den, 2011 yılında Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldu. 2012 yılında Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi F.Toksikoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladı. 2012 yılında ÖYP ile atandığı Hacettepe Üniversitesi'nde Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Yüksek Lisans Programına başladı. Oksidatif stres, antioksidan enzimler ve endokrin bozucular başlıca ilgi alanlarıdır.

