ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

THİ QAR ŞEHRİNDEKİ HİPERTİROİD HASTALARINDA HİPERTİRODİZMİN KARACİĞER ENZİMLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN İNCELENMESİ

SARAB ABBAS MOHAISEN

KİMYA ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2021

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

SARAB ABBAS MOHAISEN tarafından hazırlanan "**THİ QAR Şehrindeki Hipertiroid Hastalarında Hipertirodizmin Karaciğer Enzimleri Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi**" adlı tez çalışması …/…/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy çokluğu / oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Melik**e** BİLGİ KAMAÇ

Jüri Üyeleri :

Başkan : Dr. Öğr. Üyesi Muhammed ALTUN

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Melike BİLGİ KAMAÇ

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Burcu ÖZCAN

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Dr. Öğr. Üyesi İlkay ÇORAK ÖCAL
Enstitü Müdürü

... /... / 2021

Kontrol edilmiştir.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "**THİ QAR Şehrindeki Hipertiroid Hastalarında Hipertiroidizmin Karaciğer Enzimleri Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi**" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (……/……/20…..).

SARAB ABBAS MOHAISEN

(imza)

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

THİ QAR ŞEHRİNDEKİ HİPERTROİD HASTALARINDA HİPERTİROİDİZMİN KARACİĞER ENZİMLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN İNCELENMESİ

SARAB ABBAS MOHAISEN

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Melike BİLGİ KAMAÇ

Tiroid bezi insan vücudunun metabolizmasında büyük önem taşır ve tiroid hormonlarının vücut ağırlığı, termojenez ve lipoliz üzerinde derin etkileri vardır. Bu etkilere esas olarak tiroid hormonlarının iskelet kası ve yağ dokusu üzerindeki etkisi aracılık eder. Tiroid hormonları; Karaciğer üzerindeki etkisiyle yağ asitleri, kolesterol ve karbonhidrat dengesini de düzenleyebilir. Çalışmamızı Shatra General Hospital'da 100 hasta (65 erkek ve 35 kadın) üzerinde, bazı sonuçları yorumlamak ve tiroid hormonlarının işlevlerindeki artış veya azalmanın etkisini incelemek amacıyla gerçekleştirdik. Çalışmamız sonucunda, çalışılan hastaların çoğunda TSH değerinin T4 ve T3 hormonlarında (tiroid aktivitesi) artışla azaldığını ve TSH'deki bu düşüşün ALT, AST ve ALP enzimlerinde artışa ve GGT enziminde hafif bir artışa karşılık geldiğini bulduk. İstatistiksel çalışma sonucunda özellikle kadınlarda tiroid bezi ile ferritin arasında pozitif bir ilişki bulduk. Konjestif karaciğer aktivitesinin evresi ile AST, ALT, ALP, GGT seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Karaciğer fonksiyon testleri ve tiroid hormonları karşılaştırıldı. AST, ALT, ALP, GGT seviyeleri ve artan tiroid aktivitesi arasında bir ilişki vardır. Bu ilişki, tiroid bezinin aktivitesindeki artışın vücudun aktivitesinde artışı neden olacağını açıklamaktadır. Sonuç olarak karaciğer enzimleri de dahil olmak üzere vücut dokularındaki yıkım ve yapı süreçlerinden yani karaciğerde basit sorunlara neden olan tüm vücudun aktivitesini arttırdığı anlamına gelmektedir.

2021, 64 sayfa

Anahtar Kelimeler: Enzim, hepatotoksisite, karaciğer, Tiroid

ABSTRACT

Master Thesis

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF HYPERTHYROIDISM ON LIVER ENZYMES IN HYPERTHYROID PATIENTS IN THI QAR

SARAB ABBAS MOHAISEN

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisors: Assist. Prof. Dr. Melike BİLGİ KAMAÇ

The thyroid gland is of great importance in the metabolism of the human body, and thyroid hormones have profound effects on body weight, thermogenesis and lipolysis. These effects are mainly mediated by the effect of thyroid hormones on skeletal muscle and adipose tissue. Thyroid hormones; With its effect on the liver, it can also regulate the balance of fatty acids, cholesterol and carbohydrates. We conducted our study on 100 patients (65 men and 35 women) at Shatra General Hospital in order to interpret some of the results and to know the effect of the increase or decrease in the functions of thyroid hormones. As a result of our study, we found that TSH value decreased with the increase in T4 and T3 hormones (thyroid activity) in most of the patients studied, and this decrease in TSH corresponds to an increase in ALT, AST and ALP enzymes and a slight increase in GGT enzyme. As a result of the statistical study, we found a positive relationship between the thyroid gland and ferritin, especially in women. No statistically significant relationship was found between the stage of congestive liver activity and the levels of AST, ALT, ALP and GGT. Liver function tests and thyroid hormones were compared. There was an association between AST, ALT, ALP, GGT levels and increased thyroid activity. This explains the increase in the activity of the thyroid gland, which causes an increase in the activity of the body, which means it increases the activity of the whole body, which causes simple problems in the liver from destruction and building processes in body tissues, including liver enzymes.

2021, 64 pages

Keywords: Enzyme, hepatotoxicity, liver, Thyroid

TEŞEKKÜR

Akademik eğitim hayatımın başlangıcı olarak gördüğüm yüksek lisans programı boyunca bilgi birikimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum tüm hocalarımın çalışmaya katkıları ölçülemez boyutlardadır. Çalışma sürecini yürüten danışmanım **Dr. Öğr. Üyesi Melike BİLGİ KAMAÇ'a** değerli bilgi ve görüşleri için teşekkür ederim.

Bu bağlamda şahsıma bilimsel bir bakış açısı kazandıran Çankırı Karatekin Üniversitesi Yüksek Lisans Programının değerli öğretim üyelerine teşekkürü bir borç bilirim.

Son olarak, emek ve özveri isteyen bu zorlu dönemde, şahsımdan ilgisini esirgemeyen dostlarıma, bana sağladıkları destekten dolayı teşekkür ederim.

SARAB ABBAS MOHAISEN

Çankırı, 2021

İÇİNDEKİLER

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....ii
ÖZET.....iii
ABSTRACT.....iv
TEŞEKKÜR.....v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....viii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....ix
KISALTMALAR DİZİNİ.....x
1.GİRİŞ.....1
1.1 Tezin Amacı.....2
1.2. Tezin Önemi.....3
2. KURAMSAL TEMELLER.....4
2.1. Tiroid Bezi Üzerine Etkili Hormonlar.....5
2.1.1. Tirotropin Salgılattırıcı Hormon (TRH).....5
2.1.2. Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH).....6
2.2. Tiroid Hormonlarının Yapımı.....7
2.2.1. İyotun Genel Biyokimyası.....7
2.2.2. İyodürYakalama Mekanizması.....9
2.2.3. Tiroid Peroksidaz (TPO).....10
2.2.3.1. Hidrojen Peroksit (H_2O_2).....11
2.2.3.2. Tiroglobulin (Tg).....11
2.3. İyodürü İyodide Dönüştürmek.....12
2.3.1. Eşleşme.....13
2.3.2. Depolanma ve Salmaları.....14
2.4. Tiroid Hormonlarının Yapısı.....15
2.4.1. Tiroksin (3,5-3,5 tetraiyodotironin; T4).....15
2.4.2. Triiyodotironin (3-3,5 triiyodotironin; T3).....16
2.5. Tiroid Hormonlarının ve Metabolitlerinin Taşınması.....16
2.5.1. Tiroksin Bağlayan Globulin (TBG).....17
2.5.2. Transtiretin (TTR).....18
2.5.3. Albümin.....18
2.5.4. Lipoproteinler.....18
2.6. Tiroid Hormonlarının Metabolik Etkileri.....19
2.6.1. Bazal Metabolik Hız (BMH).....19
2.6.2. Karbonhidrat Metabolizması.....20
2.6.3. Yağ Metabolizması.....20
2.6.4. Protein Metabolizması.....20
2.6.5. Kalsiyum, Fosfor Metabolizması.....21
2.7. Tiroid Hormonlarının Regülasyonu.....21
2.8. Hipertiroidizm.....22
2.8.1. Hipertiroidizm Nedenleri.....23
2.8.2. Hipertiroidizmin Klinik Özellikleri.....23
2.8.2.1. Cilt ve Ekstremiteler.....23
2.8.2.2. Kardiyovasküler Sistem.....24
2.8.2.3. Nöromüsküler Sistem.....24
2.8.2.4. Gastrointestinal Sistem.....24
2.8.2.5. Hematolojik Sistem.....25

2.8.2.6. Endokrin Sistem **25**
2.8.2.7. Gözler **25**
2.9. Karaciğer Fizyolojisi **25**
2.9.1. Karaciğer Enzimleri **27**
2.9.1.1. Aminotransferazlar (Transaminazlar) **27**
2.9.1.2. Gama Glutamil Transpeptidaz (GGT) **28**
2.9.1.3. Alkalen Fosfataz (ALP) **28**
2.10. Karaciğer Enzim Düzeylerinin Değişimi **28**
2.11. Karaciğer Fonksiyon Testleri **29**
2.11.1.1. Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Sınıflandırılması **30**
2.11.1.2. Karaciğer ve Safra Yolları Hastalıklarının Serum Göstergeleri **30**
2. 11.1.3. Karaciğer Hastalığı İçin Spesifik Testler **31**
3. MATERYAL ve YÖNTEM **32**
3.1. Hastaların Seçimi **32**
3.2. Kullanılan Cihazlar **32**
3.2.1. Santrifüj **33**
3.2.2. Su Banyosu **33**
3.2.3. Spektrofotometre **34**
3.2.4. Mini VIDAS **36**
4. BULGULAR **36**
5. TARTIŞMA ve SONUÇ **51**
KAYNAKLAR **52**
EKLER **61**
ÖZGEÇMİŞ **65**

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Tiroit bezinin anatomisi 4
Şekil 2.2. Tirotropin salgılattırıcı hormonun yapısı (Mariotti 2006) 6
Şekil 2.3. Vücutta iyot metabolizması (Gökhan ve Çavuşoğlu 1989) 9
Şekil 2.4. Monoiyodotirozin (MIT) ve Diiyodotirozin (DIT) oluşumu (Ede 2006) 13
Şekil 2.5. Tiroid hormonlarının biyokimyasal yapıları (Ede 2006) 14
Şekil 2.6. İyodür siklusu (Bernard *et al*. 2004). 15
Şekil 3.1. Kan bileşenlerini ayırmak için kullanılan santrifüj cihazı 33
Şekil 3.2. Enzim analizleri için su banyosu 34
Şekil 3.3. Klinik kimya analizleri yapmak için spektroskopi cihazı 34
Şekil 3.4. Hormon testleri için kullanılan Mini VIDAS 36
Şekil 4.1. Erkekler için ALT test sonuçlarının yüzdeleri 37
Şekil 4.2. Kadınlar için ALT test sonuçlarının yüzdeleri 38
Şekil 4.3 . Erkekler için AST test sonuçlarının yüzdeleri 39
Şekil 4.4. Kadınlar için AST test sonuçlarının yüzdeleri 40
Şekil 4.5. Erkekler için ALP test sonuçlarının yüzdeleri 41
Şekil 4.6 . Kadınlar için ALP test sonuçlarının yüzdeleri 42
Şekil 4.7 . Erkekler için GGT test sonuçlarının yüzdeleri 43
Şekil 4.8 . Kadınlar için GGT test sonuçlarının yüzdeleri 44

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Karaciğer enzimlerinin analizi sonuçları 36
Çizelge 4.2. Erkekler için ALT analiz sonuçları 37
Çizelge 4.3. Kadınlar için ALT analiz sonuçları 38
Çizelge 4.4. Erkekler için AST analiz sonuçları 39
Çizelge 4.5. Kadınlar için AST analiz sonuçları 40
Çizelge 4.6. Erkekler için ALP analiz sonuçları 41
Çizelge 4.7. Kadınlar için ALP analiz sonuçları 42
Çizelge 4.8. Erkekler için GGT analiz sonuçları 43
Çizelge 4.9. Kadınlar için GGT analiz sonuçları 44
Çizelge 4.10. Erkeklerde TSH hormonu sonuçları 45
Çizelge 4.11. Kadınlarda TSH hormonu sonuçları 45
Çizelge 4.12. Erkeklerde S.T4 hormonu sonuçları 46
Çizelge 4.13. Kadınlarda S.T4 hormonu sonuçları 46
Çizelge 4.14. Erkeklerde S.T3 hormonu sonuçları 47
Çizelge 4.15. Kadınlarda S.T3 hormonu sonuçları 47
Çizelge 4.16. Erkeklerde ferritin sonuçları 48
Çizelge 4.17. Kadınlarda ferritin sonuçları 48
Çizelge 4.18. Tiroid ve feritin bezi sonuçlarının değerlendirilmesi……..... 48

KISALTMALAR DİZİNİ

AF	Aktivasyon Fonksiyonunun
ALT	Alanin Aminotransferaz
ALP	Alkalin Fosfataz
AST	Aspartate Aminotransferase
DIT	Diiyodotirozin
GGT	Gama glutamil transpeptidaz
GOT	Glutamat Oksaloasetat Transaminaz
GPT	Glutamat Pirüvat Transaminaz
MIT	Monoiodotirozin
S.T3	Serbest Triiyodotironin Hormon
S.T4	Serbest Tiroksin Hormon
T3	Triiyodotironin Hormon
T4	Tiroksin Hormon
TBG	Tiroksin Bağlayan Globulin
Tg	Tiroglobulin
TH	Tiroid Hormonu
TPO	Tiroid Peroksidaz
TRH	Tirotropin Salgılattırıcı Hormon
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TTR	Transtiretin

1. GİRİŞ

Hipertiroidizm tiroid hormon yapımının artışıyla oluşan klinik çizelgedir. Tiroksikoz, kanda tiroid hormonlarının (T3, T4) artmasıyla metabolizmanın hızlanması sonucu oluşan hastalıktır (Huang and Liaw 1995). Enerji metabolizması ve ısı oluşumu normale nazaran daha çok uyarıldığından bazal metabolizma hızı artmaktadır (Mullur *et al* 2014). Hipotiroidi, tiroid hormonlarının eksikliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan sendrom olup metobolik yavaşlama söz konusudur (Mullur *et al*. 2014). Enerji metabolizmasında oluşan yavaşlama, O_2 tüketiminde azalmaya, bazal metabolizma hızının düşmesine ve dolayısıyla metabolik baskılanmaya neden olmaktadır (Tiffany 2017). Oksidatif stres faktörleri, hipertiroidizm ve hipotiroidizm hastalarında çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Hipertiroidide ortaya çıkan hipermetabolik durum, lipid peroksidasyonunun ve oksidatif metabolizmanın artmasının yolunu açar. Hipotiroidide metabolizmanın baskılanması sonucunda serbest radikal oluşumunun azaldığı ve dokuların lipid peroksidasyonundan korunduğu bildirilmiştir (Goldman *et al*. 1980).

Tiroid ve karaciğer arasındaki ilişki yüzyıla yakın bir süredir araştırılmasına karşın aradaki etkileşim tam anlamıyla ortaya konulamamıştır. Tiroid ile karaciğerin olası etkileşimleri:

- Hipertiroidizmin sistemik etkilerine sekonder karaciğer hasarı,
- Tiroid hormonlarının karaciğer üzerindeki direkt toksik etkisi
- Otoimmün bir mekanizmadan kaynaklanan tiroid ve karaciğer hastalıkları,
- Karaciğer hastalığına bağlı olarak değişen tiroid hormonu metabolizması,
- Tiroid hormonlarının karaciğer fonksiyonu üzerinde subklinik fizyolojik etkilere sahip olduğu ileri sürülmüştür (Mullur *et al*. 2014).

Karaciğer, tiroid hormonlarının transport, depolanma, metabolizma ve itrahında önemli bir yere sahiptir. T4 taşıyan proteinler olan tiroksin bağlayan globulin (TBG) ile prealbumin ve albumin burada sentezlenir. Vücuttaki dönüşebilen T4'ün %10 ile 30'u karaciğerdedir ve T3 aktifine dönüştürüldüğü ana yerdir. Karaciğer, T3 ve T4'ün inaktif ürünlerini dolaşımdan tersine çevirir. Çalışmalar, karaciğer T3 ve T4'ün intravenöz uygulamadan sonra onları hızla emdiğini göstermiştir. T3'ün dolaşım sisteminden T4'e göre daha hızlı alındığını ve karaciğeri terk ettiğini gösterdi (De Groot *et al*. 2010).

T3 ve T4 karaciğerde oksidatif amin giderimi, iyot giderimi ve konjugasyonu ve bunların safra ile atılmasıyla metabolize edilir. Safra atılımı, hormonun günlük metabolizmasının %15 ile 20'sini oluşturur. Tiroid hormonları, karaciğer nakli ve atılımını büyük ölçüde etkiler. Bilirubin glukuronidin bileşimi in vitro olarak değiştirilmemesine rağmen, ekstrahepatik faktörler in vivo anormal bilirubin metabolizmasına neden olur. Tezimin amacı hipertiroidizmin karaciğer enzimleri üzerindeki etkisidir (Paradies *et al*. 1991).

Tiroid hormonları hepatik mitokondriyal metabolizmanın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Hipotiroidizm bazal metabolizma ve hepatik oksijen tüketimi azalmıştır. Minimal hipotiroidizm durumlarında bile artmış serum GGT ve ALT seviyeleri tespit edilmiştir. Glikoneogenezde ve aminoasit kullanımındaki defekt sonucu üre azotu yapımında azalma gösterilmiştir (Bianchi *et al*. 1993). Bu bulgular genellikle tedavi ile kaybolur.

1.1 Tezin Amacı

Tiroid bezi ile karaciğer arasındaki ilişki yaklaşık bir asırdır araştırılsada, aralarındaki etkileşim tam olarak ortaya çıkmamıştır. Tiroid bezi ile karaciğer arasındaki olası etkileşimler:

- Hipertiroidizmin sistemik etkilerine sekonder karaciğer hasarı,
- Tiroid hormonlarının karaciğer üzerindeki direkt toksik etkisi,
- Otoimmün bir mekanizmadan kaynaklanan tiroid ve karaciğer hastalıkları,
- Karaciğer hastalığına bağlı olarak değişen tiroid hormonu metabolizması,
- Tiroid hormonlarının karaciğer fonksiyonu üzerinde subklinik fizyolojik etkileri olduğu öne sürülmüştür. (Mullur *et al*. 2014).

Karaciğer, tiroid hormonlarının transport, depolanma, metabolizma ve itrahında önemli bir yere sahiptir. T4 taşıyan proteinler olan tiroksin bağlayan globulin (TBG) ile prealbumin ve albumin burada sentezlenir. Vücuttaki dönüşebilen T4'ün %10-30'u karaciğerde olup aktif T3'e dönüştüğü başlıca yerdir. Karaciğer revers T3 ve T4'ün inaktif ürünlerini dolaşımdan uzaklaştırır. Yapılan araştırmalar T3 ve T4'ün intravenöz verilişinden sonra hızla karaciğer tarafından tutulduğunu, dolaşımdan T3'ün T4'ten

daha çabuk alınıp karaciğeri terk ettiğini göstermiştir.

T3 ve T4 karaciğerde oksidatif amin atılımı, iyotun uzaklaştırılması ve konjugasyonu ve safrada atılmasıyla metabolize edilir. Safra atılımı, hormonun günlük metabolizmasının %15 ile %20'sini oluşturur. Tiroid hormonları, karaciğer nakli ve atılımını büyük ölçüde etkiler. Bilirubin glukuronid bileşiminin in vitro değişmemiş olmasına rağmen, karaciğer dışındaki faktörler in vivo anormal bilirubin metabolizmasına neden olmuştur. Tezimin amacı hipertiroidizmin karaciğer enzimleri üzerindeki etkisi incelemektir.

1.2. Tezin Önemi

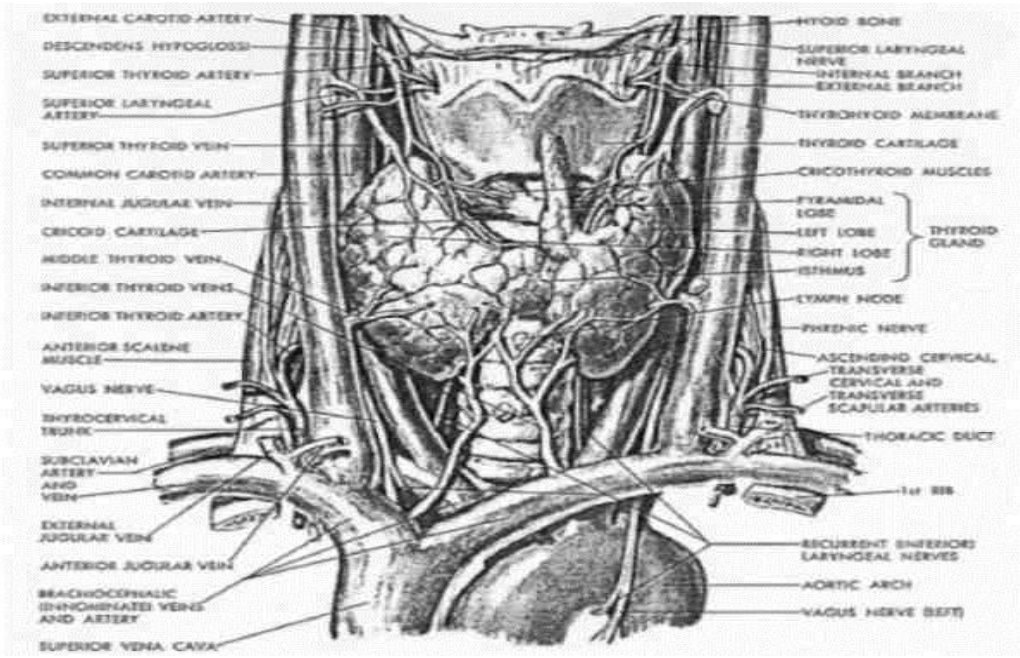
Hipertiroidizm, tiroid bezi çok fazla tiroksin hormonu ürettiğinde ortaya çıkar. Hipertiroidizm, metabolizma hızının artmasına, istenmeyen kilo kaybına ve hızlı ve düzensiz kalp atışına neden olur. Hipertiroidizmi tedavi etmenin birkaç yöntemi vardır. Doktorlar tiroid hormonu üretimini yavaşlatmak için anti-tiroid ilaçları ve radyoaktif iyot kullanırlar. Bazen tedavi olarak tiroid bezinin tamamını veya bir kısmını almak için ameliyat gerekebilir (Vansteenbergen *et al.* 1988). Hipertiroidizmi görmezden gelirseniz tehlikeli olabilir, ancak çoğu zaman erken teşhis ile tedavi edilebilir (Harper and Seifert 2008). Bazen Graves hastalığı (ekzoftalmi) adı verilen nadir bir sorun, özellikle sigara içiyorsanız, gözlerinizi etkileyebilir. Bu bozukluk, gözün arkasındaki dokular ve kaslar şiştiğinde gözbebeklerinin normal koruma alanlarından daha geniş çıkmasına neden olur. Göz sorunları genellikle tedavi olmaksızın iyileşir (Inkinen *et al*. 2000). Tiroid hormonları hepatik mitokondriyal metabolizmanın düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Paradies *et al*. 1991). Karaciğer hastalıkları tiroid bezini etkilediğinden ve bunun tersi olduğu için tiroid bezi ile karaciğer arasında bir ilişki vardır.Karaciğer toksisitesine neden olan ve aralarındaki yakın ilişki nedeniyle teşhis ve tedavide hataları önlemek için karaciğer hastası hastalıklar sürekli olarak tiroid bezi ve hormonlarının incelenmesinden geçmelidir ve tiroid bezi rahatsızlıklarından muzdarip olanlar da karaciğer enzimlerini izlemelidir (Bianchi *et al*. 1993). Tiroid bezi, vücudun metabolik hızını kontrol eden tiroid hormonlarını salgılar. Tiroid hormonları metabolizmayı iki şekilde etkiler (Huang and Liaw 1995):

*Tüm vücut dokularını protein üretmeye teşvik ederek.

*Hücreler tarafından kullanılan oksijen miktarını artırarak.

2. KURAMSAL TEMELLER

Tiroid bezi (thyroid glandula), yaklaşık 15 ile 20 gram ağırlığında bir organdır. Trakeanın her iki tarafında oval loblar, larinks ve bunları birbirine bağlayan isthmustan oluşur. Tiroid bezinin anatomisi Şekil 2.1'de gösterilmektedir (Kuran O. Glandula 2000, Skandalakis JE *et al*. 1995).



Şekil 2.1. Tiroit bezinin anatomisi

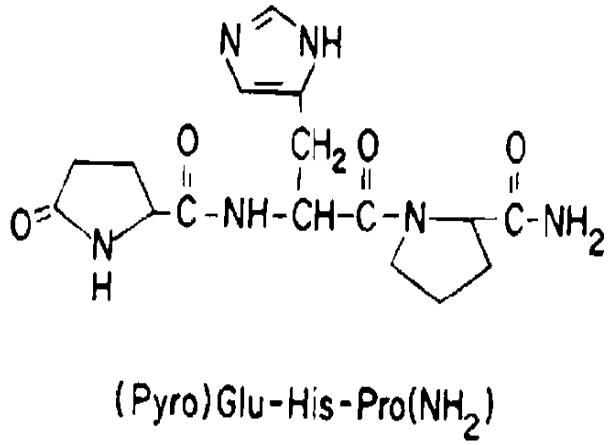
Bez, her biri 20 ile 40 folikülden oluşan lobüllere bölünmüştür. Bir bireyin ortalama 3x106 folikülü vardır. Her hücre kübik epitel ile kaplıdır ve tiroid hormonunun (TSH) kontrolü altında epitel hücrelerinin kolloidal salgılanmasıyla doldurulur. Parankimal hücreler TSH ile uyarıldığında, aktiviteleri sırasında sütunlu bir şekle dönüşürler. Kolloidal tiroid bezi, parankimal hücreler tarafından salgılanan bir tiroglobulin deposudur. Tiroid aktivite düzeyine göre üç aylık tiroid hormonu ihtiyacını karşılar.

Hücrede triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) sentezi gerçekleştikten sonra hücre içinde hidrolize olur ve tiroglobüline salınır (Koloğlu 1996, Hennemann 2005).

2.1. Tiroid Bezi Üzerine Etkili Hormonlar

2.1.1. Tirotropin Salgılattırıcı Hormon (TRH)

Tiroid hormonu (TH) gelişim, büyüme ve hücresel metabolizmada çok hayati bir öneme sahiptir. TH üretimi, kompleks bir pozitif ve negatif düzenleme mekanizması tarafından kontrol edilir. Hipotalamik TSH salgılayan (TRH) hormonu ön hipofizden TSH salınımını harekete geçirir. TSH daha sonra TH sentezini başlatır ve tiroid bezinden salgılanır. TRH ve TSH alt birim genlerinin sentezi, transkripsiyonal seviyede TH tarafından inhibe edilir, bu durum transkripsiyonal sonrası modifikasyon ve TSH salgılanmasını da engeller. Birbirine karşıt olan TRH ve TH girdileri hipotalamik pituiter-tiroid ekseni düzenlemesine rağmen, hipofizdeki TH negatif geri bildirimin serum TSH düzeylerinin en önemli düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, transgenik (genetik yapısı değiştirilmiş) hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışma, hipotalamik-hipofiz-tiroid ekseninin düzenlenmesinde TRH açısından beklenmedik ve baskın bir durum sergilemiş ve TH negatif regülasyonunda tiroid hormonu reseptör ligandına bağlı aktivasyon fonksiyonunun (AF-2) beklenmedik bir tutulumunu ortaya koymuştur (Chiamolera and Wondisford 2009).



Şekil 2.2. Tirotropin salgılattırıcı hormonun yapısı (Mariotti 2006)

2.1.2. Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH)

Tiroid uyarıcı hormon bir hipofiz hormonudur. Bu hormon tiroksin (T4) ve vücuttaki neredeyse tüm dokuların metabolizmasını düzenleyen triiyodotironin (T3) üretmek için tiroid bezini uyarır. Tiroid uyarıcı hormon tiroidin endokrin fonksiyonunu düzenleyen ön hipofiz bezindeki tirotrop hücreleri tarafından üretilen bir glikoprotein hormonudur (Nelson 2006).

TSH (yaklaşık bir saatlik bir yarılanma ömrü ile), tiroid bezini metabolizma üzerinde sadece hafif bir etkisi olan tiroksin (T4) hormonunu salgılaması için uyarır. T4, metabolizmayı uyaran aktif hormon olan triiyodotironine (T3) dönüştürülür. Bu dönüşümün yaklaşık % 80'i karaciğerde ve diğer organlarda, % 20'si ise tiroidin bizzat kendisinde olur (Miller 1989).

Vasopressin TSH üretimini ve salınımını uyarırken tiroid hormonunu ise reseptör etkili katekolaminleri uyarır; Somotastatin, dopamin ve tiroid hormonlarının TSH üzerinde baskılayıcı etkisi vardır (Altan 2000).

TSH tüm yaşam boyunca salınır, özellikle hızlı büyüme gelişme dönemlerinde ve stres durumlarında salınım yüksek seviyelere ulaşır. Beynin kaidesindeki hipotalamus, tirotropin salgılattıran hormonu (TRH) üretir. TRH, TSH üretmesi için ön hipofiz bezini uyarır. Somatostatin de hipotalamus tarafından üretilir ve salınımını azaltarak veya inhibe ederek TSH'nin hipofiz üretimi üzerinde ters bir etkiye sahiptir. Kandaki tiroid hormonlarının konsantrasyonu (T3 ve T4), TSH'nin hipofizden salgılanmasını düzenler. T3 ve T4 konsantrasyonları düşük olduğunda TSH üretimi artarken, T3 ve T4 konsantrasyonları yüksek olduğunda ise TSH üretimi azalır. Bu bir negatif geri bildirim döngüsü örneğidir (Adam *et al*. 2005). Ölçülen değerlerdeki herhangi bir uygunsuzluk, örneğin düşük-normal bir T4 ile birlikte düşük-normal bir TSH üçüncü basamak (merkezi) hastalığı ve bir TSH-TRH patolojisinin varlığını işaret edebilir.

2.2. Tiroid Hormonlarının Yapımı

2.2.1. İyotun Genel Biyokimyası

İyot biyolojik sistemlerde önemli bir eser elementtir. Canlı organizmalar tarafından yaygın olarak ihtiyaç duyulan en ağır element olmasının yanı sıra herhangi bir yaşam formu tarafından da kullanıldığı bilinen en ağır element olma özelliğine sahiptir. Tüm biyolojik alemlerden gelen organizmalardaki biyokimyasal yolların bir bileşenidir (Venturi 2011).

Omurgalılar biyolojisinde iyodun birincil işlevi, tiroid hormonları, tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) bileşeni olarak kendini göstermektedir. Bu moleküller, amino asit tirozinin ilave yoğunlaşma ürünlerinden yapılır ve tiroglobulin olarak adlandırılan ve iyot içeren bir proteinde salgılanmadan önce depolanır. T4 ve T3, sırasıyla her bir molekül için dört ve üç iyot atomu içerir, iyot, T4'ün moleküler ağırlığının % 65'ini ve T3'ün moleküler ağırlığının % 59'unu oluşturur. Tiroid bezi, hipofiz bezi tarafından üretilen ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) adı verilen ikinci bir hormon tarafından düzenlenen bu hormonları üretmek ve kana salmak için kandan iyotu aktif olarak emer. Tiroid hormonları, filogenetik (evrimsel) olarak çok eski moleküllerdir, onların çoğu

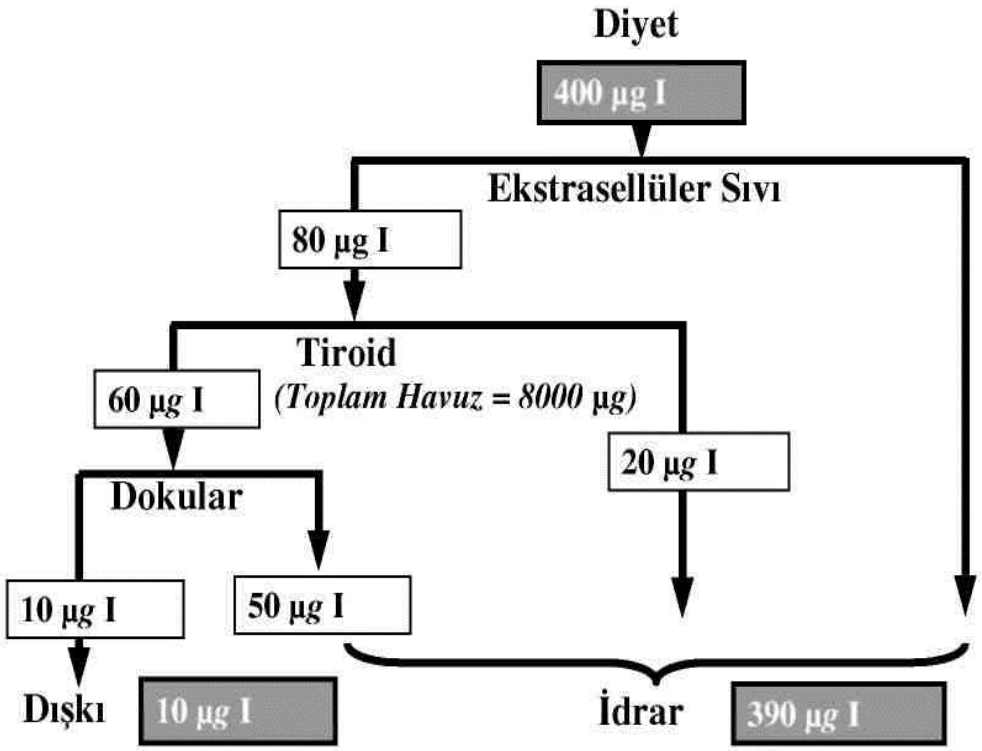
çok hücreli organizma tarafından sentezlenir ve hatta tek hücreli organizmalar üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. Tiroid hormonları, bazal metabolik hızı düzenlemek için gen transkripsiyon mekanizmalarına etki ederek biyolojide temel bir rol oynar. T3, sırasıyla karbonhidrat emilimini ve yağ asidi salgılanmasını arttırmak için ince bağırsak hücreleri ve adipositler üzerinde etki eder (Widmaier *et al*. 2008).

Tiroid hormonları eksikliği bazal metabolizma hızını % 50'ye kadar düşürebilirken, aşırı tiroid hormon üretimi bazal metabolizma hızını % 100 artırabilir. T4, biyolojik olarak aktif hormon olan (küçük istisnalar dışında) T3'ün öncülü olarak büyük ölçüde işlev görür (Üstdal M *et al*. 2003).

Tiroid hormonları aracılığıyla iyod selenyum ile bir beslenme ilişkisi vardır. Deiyodinaz adı verilen selenyum bağımlı enzim ailesi, dış tirozin halkasından bir iyot atomunu çıkararak T4'ü T3'e (aktif hormon) dönüştürür (Özata M. 2003).

Bu enzimler ayrıca bir iç halka iyot atomunu çıkararak T4'ü ters T3'e (rT3) ve ayrıca bir iç halka atomunu çıkararak T3'ü 3,3'-Diiodotironine (T2) dönüştürür. Son ürünlerin her ikisi de, biyolojik etkileri olmayan ve hızla atılmak üzere hazırlanan inaktive edilmiş hormonlardır. Selenyum bağımlı olmayan enzimler ailesi daha sonra bu reaksiyonların ürünlerini daha da deiyodine eder (Ede 2006).

Plazmada inorganik iyot gibi bulunur. Çünkü böbreklerin iyodür iyonlarından plazma klerensi çok yüksektir (35 mg). Emilen iyodürün beşte dördü idrarla atılırken, kanın beşte biri tiroid üzerinde atılır ve tiroid hormonlarını sentezlemek için kullanılır (Şekil 2.3) (Gökhan ve Çavuşoğlu 1989).



Şekil 2.3. Vücutta iyot metabolizması (Gökhan ve Çavuşoğlu 1989)

2.2.2. İyodür Yakalama Mekanizması

Tiroid bezi plazmadan iyodid çıkarma yeteneğine sahiptir, ancak tiroid bezindeki serbest iyodid konsantrasyonu plazmadakinden daha yüksektir (ötiroid durumlarda yaklaşık 20: 1). Hipertiroidizmi olan hastalarda gradyan 500: l'den fazla olabilir. Bu yakalama mekanizmasının kesin doğası bilinmemektedir, ancak iyodid birikimi enerji harcanmasını zorunlu hale getirir ve siyanür, azit ve sülfhidril inhibitörleri tarafından engellenir. Normal koşullar altında, iyodür hızla iyoda oksitlenir ve bunun yerini tiroglobulin içinde bulunan tirozil kalıntısı alır, ancak plazma iyodür ve tiroid iyodür konsantrasyonu arasındaki değişiklik, tiourasil tarafından daha fazla iyot dönüşümü engellense bile korunur. (Cavalieri 1997).

İyodid birikimi ayrıca tükürük bezlerinin, mide mukozasının ve meme bezlerinin salgılarında da meydana gelir. Monoiodotirozin sentezi, meme ve mide bezlerinde hafif bir seviyede gerçekleşir, ancak tiroksin süt veya mide suyunda hiç bulunmamıştır. Tiroid bezinde hiçbir zaman florür veya klorür birikimine rastlanmamıştır. Öte yandan, bromür bezde yoğunlaşabilir, ancak daha fazla dönüştürülemez, örneğin bromotirozinler gibi. Bromür uygulaması bez tarafından 1131 alımını değiştirebilir. Astatin perteknetat-TcBBm ve perhenat-Re186'nın tiroidinde önemli bir birikim bulunmuştur. Tc93m, tiroid bezini taramak için kullanılmıştır ve bu izotopun yüksek konsantrasyonunun midede de bulunması ayırt edici bir özelliktir (Cavalieri 1997).

2.2.3. Tiroid Peroksidaz (TPO)

Tiroid peroksidaz esas olarak tiroidde bulunan bir enzimdir ve kolloide salgılanır. Tiroid peroksidaz, tiroid hormonları olan tiroksin (T4) veya triiyodotironin (T3) üretimi için tiroglobulin üzerindeki tirozin kalıntılarına ilave edilmek üzere iyodid atomlarını oluşturmak için iyodid iyonlarını oksitler. İnsanlarda tiroperoksidaz, TPO geni tarafından kodlanır (Ruf and Carayon 2006).

İnorganik iyodür vücuda öncelikle iyodid, I^- olarak girer. Bazolateral tarafta bir Na^+ / I^- simporter (NIS) yoluyla tiroid folikülüne (veya tiroid foliküler hücresine) girdikten sonra, iyodid pendrin yoluyla apikal membrandan kolloide doğru ilerler ve ardından tiroid peroksidaz, iyodürü atomik iyota (I) veya iyodinyum'a (I^+) okside eder. "İyotun organifiye edilmesi" yani iyotun tiroid hormonu üretimi için tiroglobuline katılması belirsizdir ve kesin değildir. TPO'ya bağlı ara madde yoktur, ancak iyotlama TPO'dan salgılanan reaktif iyödür türleri aracılığıyla gerçekleşir. Tiroid peroksidaz tarafından katalize edilen kimyasal reaksiyonlar, dış apikal membran yüzeyinde meydana gelir ve onlara hidrojen peroksit tarafından aracılık edilir (Kessler, Obinger and Eales 2008).

2.2.3.1. Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Şimdiye kadar, H_2O_2'nin tiroidde doğrudan sinyal verme rolü kanıtlanmamıştır. Bununla birlikte, böyle bir rolün ne olduğu, diğer hücre tipleri üzerindeki genel çalışmadan çıkarılabilir. Tiroid hormonlarını sentezlemek için tirosit, iyodürü kandan ve hücre dışı sıvıdan alır ve onu seçilmiş tiroglobulin tirozinlerine bağlamak için okside eder. İyodür, Na / I simportırı tarafından bazal membrandaki hücreye aktif olarak taşınır ve apikal membranda bir iyodid kanalı tarafından elektrik gradyanı boyunca (negatif içten pozitif dışa doğru) sızar. Pendrin bu rolü üstlenmek için adaydır. Foliküler lümendeki iyodür, diğer substrat olarak kullanılan H_2O_2 varlığında tiroperoksidaz (TPO) tarafından apikal membranda oksitlenir. İkincisi, ana enzimleri son zamanlarda klonlanmış tiroid DUOX1 ve DUOX2 olan bir H_2O_2 üreten sistemden kaynaklanmaktadır (De Deken *et al*. 2002). Okside edilmiş olan iyodür, TPO tarafından tiroglobulin tirozinlerine kovalent olarak bağlanır. Aynı sistem, oksitleyici bir reaksiyonla, bazı iyodotirozinleri kovalent olarak tiroglobulin içindeki iyodotironinlere bağlar. H_2O_2, proteinlere katılan iyodür miktarlarına kıyasla çok daha fazla üretilir. Bu, H_2O_2 için TPO'nun nispeten yüksek Michaelis Menten sabiti (Km) nedeniyle gerekli olabilir. İyodin sızıntısının, yani büyük bir olasılıkla apikal membranda iyodür salgılayan iyodür kanalının, aynı sıralamayla ve H_2O_2 üretimi olarak aynı zamanlamayla akut bir şekilde düzenlenmesiyle ilgilidir. (Raspé and Dumont 1994).

2.2.3.2. Tiroglobulin (Tg)

Apikal membrana gelen inorganik iyodürün tiroglobulin içindeki tirosil gruplarının iyotlanması için organik iyota dönüştürülmesi gerekir (Bernard *et al*. 2004). Tiroglobulin, endoplazmik retikulum üzerinde yaklaşık 300.000 Da'lık tek polipeptit zincirleri olarak sentezlenir. Yeni oluşan protein, karbonhidrat zincirlerinin tamamlandığı Golgi'ye taşınır. Daha sonra o tiroid hücresinin apikal membranına göç eder. Bu arada, tiroid tarafından tutulan iyodür de apikal hücre sınırında birikir. Burada, iyodürün bir tiroidal peroksidaz ve hidrojen peroksitin etkisiyle oksitlendiği ve Tg peptit zinciri içindeki tirosil kalıntılarına bağlandığı karmaşık bir dizi reaksiyon meydana

gelir. Bu noktada, Tg molekülü iyotlu tirozinler, monoiodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) içerir, ancak tiroid hormonu içermez (Adam *et al*. 2005).

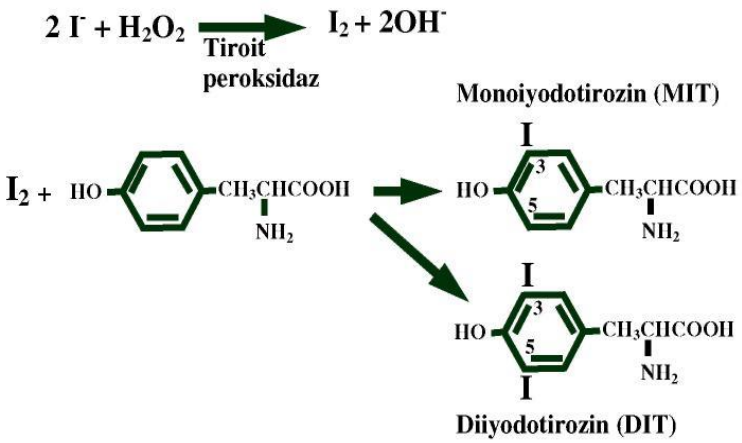
Peroksidazın başka bir etkisi de, her ikisi de Tg içindeki peptit bağında bulunan iki DIT kalıntısı, T4'ü oluşturmak üzere birleşir. Bu, iki DIT'den bir difenil eterin oluşması ile meydana gelir ve dehidroalanini T4'ün dış halkasını sağlayan DIT'nin daha önce bulunduğu bölgede bırakır. Diğer tiroid hormonu (T3), bir MIT molekülünün bir DIT molekülü ile birleştirilmesiyle oluşturulur. Normalde, Tg'nin iyodürün yaklaşık üçte biri tiroid hormonları T4 ve T3'te olur ve geri kalanı inaktif öncüller olan DIT ve MIT'de olmaktadır. Hormon sentezi tamamlandığında, 330.000 Da'lık iki zincir 660.000 Da Tg molekülünü oluşturmak için birleşir. İki ilişkili zincir muhtemelen aynıdır. Tiroglobulin, tiroid folikülünün lümeninde hücre dışı olarak depolanır ve o buranın hemen hemen tek sakinidir (Bernard *et al*. 2004).

Depolanan hormona ihtiyaç duyulduğunda, Tg pinositoz ile geri alınır ve hücre tarafından sindirilir, burada o lizozomlarla birleşir, sindirilir ve hormon dolaşıma salınır. DIT ve MIT deiyodine edilir ve iyodür hücre içi iyon havuzuna iade edilir ve burada geri dönüştürülür. Bu, iyodürün korunumu için önemli bir mekanizmadır (Bernard *et al*. 2004).

2.3. İyodürü İyodide Dönüştürmek

Apikal membrana gelen inorganik iyodürün tiroglobulin içindeki tirosil gruplarının iyotlanması için organik iyota dönüştürülmesi gerekir (Bernard *et al*. 2004). İyodin iyonlarının oksitlenmiş iyoda dönüşümü hidrojen peroksit ve peroksidaz enzimleri ile sağlanır ve bu dönüşüm foliküler hücrelerin lümen yüzeyinde gerçekleşir (Venturi S 2001, Cocchi M and Venturi S 2000). Atomik iyodür aktiftir ve hücre içinde kovalent olarak tiroglobuline bağlanır, bu organisizm olarak adlandırılır. Tirozin, sadece iyodür afinite amino asididir ve protein iyotlandığında, iyodür tiroglobülin tirozinine bağlı fenil kısmının 3. ve 5. karbonlarına bağlanır. Bu bağlanma, tirozin iyodinaz enzimi tarafından

katalize edilir. Sonuç olarak, tiroglobulin içinde iyotlanmış tirozin kalıntıları, monoiodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) yapısını oluşturur (Şekil 2.4).

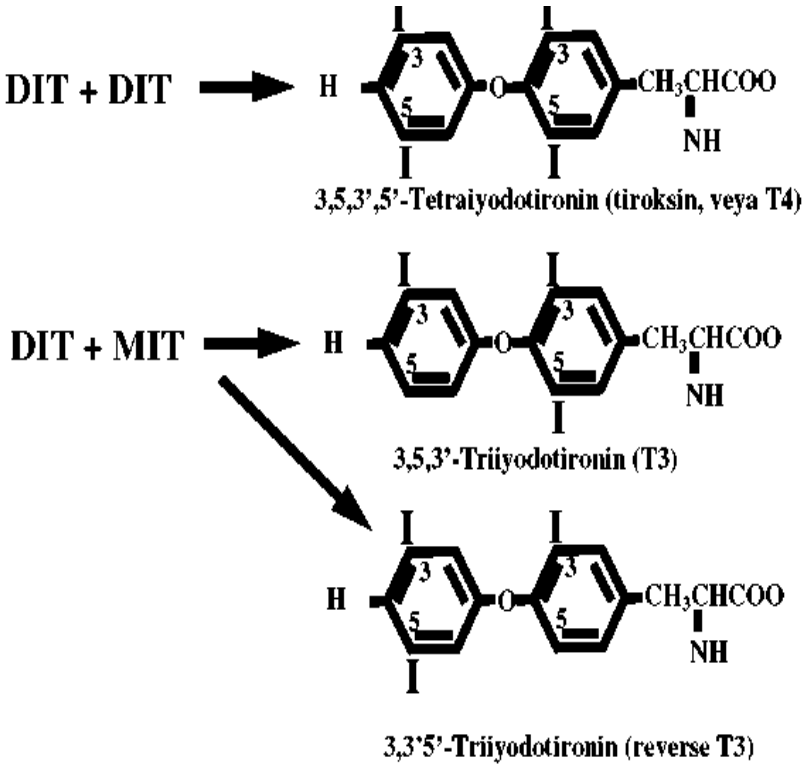


Şekil 2.4. Monoiyodotirozin (MIT) ve Diiyodotirozin (DIT) oluşumu (Ede 2006)

İyot oksidasyona uğradıktan sonra organik bileşiklere (iyotlu muamele) katılır. Thiouracil bu adımı engeller. İnorganik iyodür, perklorat anyon ve tiyosonat birikimini engeller (Bernard *et al*. 2004).

2.3.1. Eşleşme

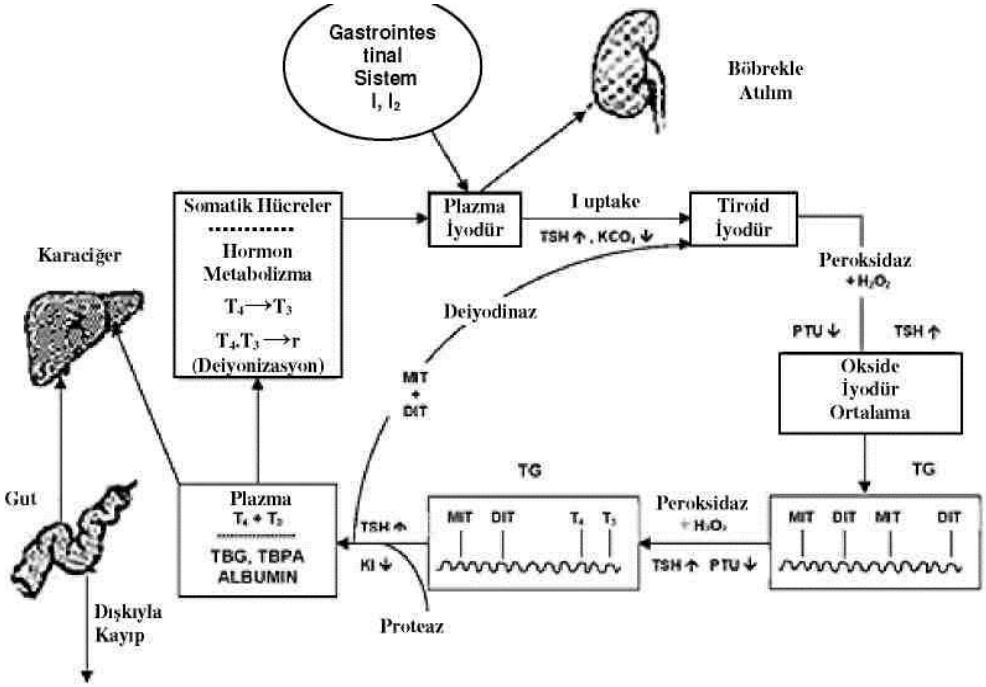
Tiroglobulin içinde iyotlanmış olan tirozin kalıntıları MIT ve DIT haline dönüşür ve bu iyotlu kalıntıların bir kısmı molekülden ayrılır ve peroksidaz enzimi tarafından oksitlenir. Aktive edilmiş MIT ve DIT, alaninden oluşan alifatik yan zincirlerini kaybeder ve tiroglobülinde iyotlu DIT ile bir oksijen köprüsü oluşturarak birleşir. Tiroksin (T4) veya triiyodotironin (T3), eşleşme adı verilen bir işlemle tiroglobulin içinde sentezlenir (Şekil 2.5) (Bernard *et al*.2004).



Şekil 2. 5. Tiroid hormonlarının biyokimyasal yapıları (Ede 2006)

2.3.2. Depolanma ve Salınmaları

Tiroglobulin içinde iyotlanmış olan tirozin kalıntıları MIT ve DIT haline dönüşür ve bu iyotlu kalıntıların bir kısmı molekülden ayrılır ve peroksidaz enzimi tarafından oksitlenir. Aktive edilmiş MIT ve DIT, alaninden oluşan alifatik yan zincirlerini kaybeder ve tiroglobülinde iyotlu DIT ile bir oksijen köprüsü oluşturarak birleşir. Tiroksin (T4) veya triiyodotironin (T3), eşleşme adı verilen bir işlemle tiroglobulin içinde sentezlenir (Şekil 2.6) (Bernard *et al*. 2004).



Şekil 2.6. İyodür siklusu (Bernard *et al*. 2004).

2.4. Tiroid Hormonlarının Yapısı

2.4.1. Tiroksin (3,5-3,5 tetraiyodotironin; T_4)

Tiroksin, 3-, 3'-, 5- ve 5'- pozisyonlarında iyodo yer değiştiricilerine sahip bir iyodotironin bileşiğidir. Mitojen olarak görev yapar. Bir iyodotironin, bir 2-halofenol, bir iyodofenol, bir tirozin türevi ve proteinojenik olmayan bir alfa-amino asittir. Bir tiroksin zwitter iyonun tautomeridir. Tiroid bezinden türetilen ana hormondur. Tiroksin, tirozinlerin (monoiyottirosin) iyotlanması ve tiroglobulin'de iyodotirozinlerin (diiyodotirosin) eşleşmesi yoluyla sentezlenir. Tiroksin, tiroglobulinden proteoliz yoluyla salınır ve kana salgılanır. Tiroksin, hücre metabolizması üzerinde geniş bir uyarıcı etki spektrumu uygulayan triodotironin oluşturmak için periferik olarak deiyodine edilir. (Bernard *et al*. 2004).

2.4.2. Triiyodotironin (3-3,5 triiyodotironin; T_3)

Triiyodotironin, esas olarak tiroid hormonlarının hedef organlar üzerindeki etkilerinden sorumludur. Triiyodotironin, gastrointestinal sistemden kolaylıkla emilir ve yoğun bir biçimde (%99,7) plazma proteinine, büyük ölçüde tiroid bağlayıcı globülin ve transtiretine bağlanır. 5-deiyodinasyon, deaminasyon, dekarboksilasyon ve eter bağı yarılması dahil olmak üzere çok sayıda mekanizma yoluyla hızla metabolize edilir. Normal tiroid fonksiyonunun varlığında, T3'ün plazma yarı ömrü yaklaşık 1-2 gündür. Bu süre hipotiroidizmde uzar ve hipertiroidizmde ise kısalır (Jameson and De Groot 2010).

Yetişkinlerde normal serum T3 konsantrasyonları 80 ila 190 ng / dL (1.2 ila 2.9 nmol / L) arasında sıralanır. Cinsiyet farklılıkları azdır, ancak yaş farklılıkları daha çarpıcıdır. Serum T4'ün aksine, doğumdaki T3 konsantrasyonu, normal yetişkin düzeyinin yaklaşık yarısı kadar düşüktür. 24 saat içinde hızla normal yetişkin değerinin yaklaşık iki katına yükselir, bunu sonraki 24 saat içinde yaşamın ilk yılında devam eden üst yetişkin aralığındaki bir seviyeye düşüş takip eder. Sağlıklı deneklerde olmasa da, yaşlılarda ortalama T3 seviyesinde bir düşüş gözlenmiştir, bu da T3'teki bir düşüşün, tek başına yaşın bir etkisinden ziyade tiroid dışı hastalıkların prevalansını yansıtabileceğini düşündürmektedir (Jameson and De Groot 2010).

2.5. Tiroid Hormonlarının ve Metabolitlerinin Taşınması

Tiroid hormonları (TH) vücuttaki her hücrenin normal gelişimi, farklı büyümesi ve metabolizması için gereklidir. Pro-hormon tiroksin (T4), esas olarak doku T4 deiyodinasyonundan türeyen ve biyolojik olarak aktif olan hormon az miktarda triiyodotironin (T3) ile birlikte tiroid folikülleri tarafından sentezlenir. Serumdaki toplam T4'ün yaklaşık % 0,03'ü ve toplam T3'ün % 0,3'ü serbest veya bağlı olmayan bir şekilde dolaşırken, TH'nin büyük kısmı dolaşımdaki plazma proteinlerine bağlıdır. Bu plazma proteinleri, büyük ekstra tiroidal TH havuzunun korunmasından sorumludur,

ancak konsantrasyonlarındaki büyük farklılıklar, kişinin tiroid fonksiyonel durumunu büyük ölçüde etkilemediğinden, bunun dışındaki işlevleri tam olarak açık değildir (Feldt-Rasmussen and Rasmussen 2007).

Dolaşımdaki tiroid hormonunun % 99'undan fazlası plazma proteinlerine bağlanır, ancak onlar hücrelerin içine girmek için çok hızlı bir şekilde serbest bırakılabilir. Tiroid hormonu bağlayıcı proteinler, tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), transtiretin (TTR veya tiroksin bağlayıcı prealbümin), insan serum albümini (HSA) ve lipoproteinlerden oluşur. İşlevleri büyük olasılıkla idrar kaybını önleyerek hücrelere ve dokulara sürekli bir TH temin edilmesini sağlamak, organizmayı tiroid hormonu üretimindeki ve bozulmasındaki ani değişikliklere ve iyot eksikliğine karşı korumak ve TBG'nin bölgeye özel enzimatik değişimini sağlayarak TH'nin hedeflenen miktara ulaşmasını sağlamaktır. (Hennemann *et al*. 2001).

2.5.1. Tiroksin Bağlayan Globulin (TBG)

Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG), insanlarda SERPINA7 geni tarafından kodlanan bir globulin proteinidir. TBG, dolaşımdaki tiroid hormonlarını bağlar. Kan dolaşımında tiroid hormonları tiroksin (T4)'ü ve triiyodotironin (T3)'ü taşımaktan sorumlu üç taşıma proteininden (transtiretin ve serum albümini ile birlikte) biridir. Bu üç proteinden TBG, T4 ve T3 için en yüksek afiniteye sahiptir, ancak dolaşımda T3 ve T4'ü de bağlayan transtiretin ve albümine göre en düşük konsantrasyonda bulunur. Düşük konsantrasyonuna rağmen TBG, kan plazmasında T4'ün çoğunu taşır. Kandaki çok düşük T4 ve T3 konsantrasyonu nedeniyle TBG, ligandı ile nadiren % 25'ten fazla doygunluk gösterir. Transtiretin ve albüminin aksine TBG, T4 / T3 için tek bir bağlanma bölgesine sahiptir. TBG, öncelikle karaciğerde 54 kDa protein olarak sentezlenir. Genomik açıdan TBG bir serpindir ancak bu protein sınıfının diğer birçok üyesi gibi engelleyici bir işlevi yoktur (Cheng 1977).

2.5.2. Transtiretin (TTR)

Transthyretin (TTR), retinole bağlı tiroid hormonu tiroksin (T4) ve retinol bağlayıcı proteini taşıyan serum ve beyin omurilik sıvısında bulunan bir taşıma proteinidir. Sırasıyla kan dolaşımına, beyin omurilik sıvısına ve göze salgılanması için karaciğer, koroid pleksus ve retina pigment epitelinde sentezlenen kuvaterner dimer yapısına sahip bir 55kDa homotetramerdir. Her bir monomer, beta yaprak yapısı bakımından zengin 127 kalıntılı bir polipeptittir. İki monomerin kenar beta iplikleri yoluyla birleşmesi, genişletilmiş bir beta sandviç oluşturur. Bu dimerlerden ikisinin daha fazla yüz yüze olacak şekilde ilişkilendirilmesi, homotetramerik yapıyı üretir ve her bir tetramer için iki tiroksin bağlanma sahası yaratır. İki T4 bağlanma bölgesinden oluşan bu dimer-dimer arayüzü, daha zayıf dimer-dimer arayüzüdür ve tetramer ayrışma sürecinde ilk olarak ayrılan arayüzdür (Adam *et al*. 2005).

2.5.3. Albümin

Albümin, insanlarda bol miktarda bulunan plazma proteinidir. 66.5 kDa'lık bir moleküler kütleye sahiptir. 585 amino asitten oluşur, yüksek oranda negatif yüklü aminoasit ve sistein içerir ancak karbonhidrat içermez. T4'ün TBG'ye bağlanma eğilimi albümin ve TTR'den daha fazladır. Serum albümin seviyesi yüksek olduğu için T4'ün yaklaşık % 20'si ve T3'ün yaklaşık % 10'u ona bağlanarak taşınır. (Refetoff 2007).

2.5.4. Lipoproteinler

Bir lipoprotein biyokimyasal bir yapıdır ve onun birincil işlevi hidrofobik lipid (yağ olarak da bilinir) moleküllerini kan plazması veya diğer hücre dışı sıvılarda olduğu gibi suda taşınmaktır. Çevreleyen suya doğru dışarıya yönlendirilen hidrofilik kısımları ve lipid merkezine doğru içe yönlendirilen lipofilik kısımları ile birlikte bir fosfolipid dış kabukla çevrili bir trigliserid ve kolesterol merkezinden oluşurlar. Lipoproteinlere T4 bağlanması, TTR bağlanmasına benzer. Lipoproteinler, toplam T4'ün yaklaşık % 3'ünü

ve toplam T3'ün % 6'sını taşır (Refetoff 2007).

2.6. Tiroid Hormonlarının Metabolik Etkileri

Vücuttaki bazal metabolizmayı, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını, ısı oluşumunu, glikoliz oranını, mitokondride protein sentezini ve mitokondri sayısını ve aktivitesini arttırması Tiroid Hormonları metabolizmasının genel etkisidir (Şimşek 1992).

2.6.1. Bazal Metabolik Hız (BMH)

Minimum enerjik yaşam maliyeti olarak görülebilen BMR, dinlenme, normotermik ve emilim sonrası yetişkin bir hayvanın termonötral bölgesi içindeki metabolik hızı olarak tanımlanır ve uzun süredir endodermlerdeki tiroid hormonlarının konsantrasyonlarıyla yakından ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Freake and Oppenheimer 1995). Aslında, tiroid hormon düzeylerinin doğrudan ölçülmesine imkan sağlayan radyoimmün testleri kullanılmadan önce, BSR insanlarda tiroid durumu için bir ölçüm olarak kullanılıyordu. Günümüzde iki ana tiroid hormonu olan tiroksin (T4) ve triiyodotironinin (T3) kan konsantrasyonları kolaylıkla değerlendirilmektedir. Kuşlarda T4, hormonla tetiklenen çeşitli tepkiler için yüksek bir potansiyele sahip olsa da, genellikle fizyolojik olarak daha aktif olan T3'ün bir öncülü olarak kabul edilir. Dolaşımdaki tiroid hormonlarının büyük çoğunluğu plazma proteinlerine bağlıdır ve genellikle fizyolojik olarak ilgili olduğu varsayılan serbest fraksiyondur (Mendel 1989).

Tiroid hormonlarının enerji metabolizmasını nasıl etkilediğine ilişkin ayrıntılı yolları hala tartışılsa da, onun farklı vücut dokularında birçok bireysel sürecin uyarılmasını içerdiği açıktır. Genel olarak, çoğu vücut dokusunun tiroid hormonuna duyarlı olduğu gösterilmiştir ve çeşitli dokuların in vitro oksijen tüketiminin tiroid durumuna göre farklılık gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle, insanlar ve laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan birçok çalışma, tiroid hormonları ile BMR arasında güçlü bir bağlantı

olduğunu göstermiştir. Örneğin, daha önceki çalışmalar tiroidektominin BMR'yi % 40'a kadar düşürebileceğini gösterirken ötiroid olan insanlarda TH konsantrasyonları ile BMR arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Johnstone *et al.* 2005).

2.6.2. Karbonhidrat Metabolizması

Tiroid hormonlarından birisi olan T3, karaciğerde fosforilaz kinaz ve lizozomal α oksidaz aktivitesini arttırır ve karaciğerdeki glikojen depolarının hareketlenmesine neden olur (Mullur *et al.* 2014).

2.6.3. Yağ Metabolizması

Tiroid hormonları, yağ dokusunda katekolaminleri uyararak lipolizi artırır ve bu da serumdaki serbest yağ asitlerinde artışa neden olur (Dumont 2005).

Hipertiroidizmde kolesterol üretimindeki artışa rağmen lipid depoları azalır ve artan kullanım ve safra atılımı nedeniyle serum kolesterol seviyesi düşerken, serum kolesterol seviyesi ise yükselir (Adam *et al*. 2005).

2.6.4. Protein Metabolizması

Tiroid hormonları, yaklaşık beş saat içinde protein sentezini artırır ve bu durumun mesajcı RNA'daki (mRNA) artıştan kaynaklandığı düşünülür. Hipertiroidizmde, tahribat üretimden daha fazla olduğu için negatif bir nitrojen dengesi ve kas kütlesi kaybı meydana gelir (Dumont 2005).

2.6.5. Kalsiyum, Fosfor Metabolizması

Tiroid hormonları kalsiyum emilimini azaltır ve atılımı hızlandırır. Osteoblastik aktivitedeki artışa ek olarak, kemik rezorbsiyonunu da arttırır. Uzamış tiroid hormonu fazlalığında kemik demineralizasyonu gelişir (Noyan 1993).

2.7. Tiroid Hormonlarının Regülasyonu

Tiroid bezi tarafından tiroksin ve triiyodotironin üretimi ve salgılanması, hipotalamik hormon tirotropin salgılattırıcı hormon ve ön hipofiz hormonu tirotropin tarafından uyarılır (Klein I and Ojamaa K 1998).

Buna karşılık, tiroid hormonları hem tirotropin salgılattırıcı hormonun hem de tirotropinin üretimini ve salgılanmasını engeller. Azalan tiroid hormonu üretimi, tirotropin salgılanmasının artmasına ve dolayısıyla tiroid hormonu salgılanmasının da artmasına neden olur. Bu durum, serum tiroid hormonu konsantrasyonlarını normal seviyelere getirir. Tersine, artan tiroid hormonu üretimi veya yüksek dozda tiroid hormonu verilmesi, tirotropin salgılanmasını engeller (Mariotti 2006).

Bu inhibisyonun bir sonucu olarak, serum tiroid hormonu konsantrasyonları normal seviyelere düşebilir. Tiroid hormonu ve tirotropin arasındaki kompleks etkileşimler, serum tiroid hormonu konsantrasyonlarını dar sınırlar içinde tutar (Üstdal M *et al*. 2003).

Bununla birlikte, tiroid bezi ciddi hasar görmüşse veya tirotropin stimülasyonundan bağımsız olarak aşırı tiroid hormonu üretimi varsa, hipotiroidizm (tiroid eksikliği) veya hipertiroidizm (tiroid fazlalığı) ortaya çıkar.

Tiroid Hormonu salgılanması temel hipotalamik-hipofiz koordinasyonunu yöneten

sürecin genişletilmiş bir versiyonu tarafından düzenlenir. (Tokullugil *et al* 1997).

Tiroid Hormonu aktivitesi birden fazla adımda düzenlenir ancak, bu düzenlemenin birincil noktası tiroid hormonlarının tiroid bezi tarafından sentezlenmesidir.

1. Hipotalamik Adım:

Hipotalamus, ön hipofiz üzerine etki eden Tirotropin salgılattırıcı Hormonu (TRH) salgılar. TRH'nin aynı zamanda regüle edilmiş prolaktin salınımına da dahil olduğu belirtilmelidir.

2. Hipofiz Adımı:

TRH tarafından uyarılması üzerine, ön hipofiz tiroid bezine doğrudan etki eden Tiroid Uyarıcı Hormonu (TSH) sentezler ve salgılar.

3. Tiroid Adımı:

TSH tarafından uyarıldığında tiroid bezi tiroid hormonlarını salgılar.

4. Doku Adımı:

Hedef dokular, T4'ü ya T3'e ya da rT3'e dönüştüren iyodinaz enzimine sahiptir. T3, T4'ten çok daha fazla endokrin aktiviteye sahipken, rT3 herhangi bir endokrin aktiviteye sahip değildir. Bu nedenle, gerçekte tiroid hormonu düzenleme ekseninin son aşamasının, gerçek periferik hedef dokularda meydana geldiği düşünülebilir (Bernard et al. 2004).

2.8. Hipertiroidizm

Hipertiroidizm, tiroid bezinden aşırı tiroid hormonu salgılanmasından kaynaklanır ve büyüme hormonu salgılanmasındaki değişikliklerle ilişkilidir (Zimmermann-Belsing *et al.* 2004). Toksik guatr (Graves hastalığı), toksik nodüler guatr, çok nodüler toksik guatr, yumurtalık stroması ve TSH hipertiroidizmin nedenleridir (Kırım 2007).

Hipertiroidizm, tiroid hormonlarının tiroid bezinden fazla üretilmesi ve dokuların aşırı

miktarda hormona maruz kalması sonucu oluşan klinik bir durumdur. Serumsuz T3 ve serumsuz T4 seviyeleri yükselmiştir ve bu hastalarda TSH seviyeleri düşüktür (Kırım 2007).

2.8.1. Hipertiroidizm Nedenleri

*Graves hastalığı (Paeno),
*Toksik multinodüler guatr (Plummer hastalığı),
*Soliter toksik nodül (toksik adenom),
*Tiroid bezinin iltihabına bağlı hipertiroidizm (subakut tiroidit, ağrısız tiroidit, radyasyon tiroiditi, Hashitoksikoz),
*Ekzojen hipertiroidizm [iyatrojenik hipertiroidizm, faktisya tirotoksikoz, Yoda kaynaklı hipertiroidizm (Jod-Basedow), ilaca bağlı hipertiroidizm (amiadaron ve lityum)],
*Aşırı TSH salgılanması (hipofiz tümörleri, TSH'nin neoplastik olmayan hipofiz salgılanması),
*Ektopik hipertiroidizm,
*Tiroid kanseri,
*Trofoblastik tümörler,
*Gebelik.

2.8.2. Hipertiroidizmin Klinik Özellikleri

2.8.2.1. Cilt ve Ekstremiteler

Gelişmekte olan sistemlerin çoğunda, tiroid hormonları, özellikle deri gelişimi ve keratinositler gibi epitel hücrelerin ayırt edilmesinde önemli rollere sahiptir. (Amerion *et al.* 2013, Nakai *et al.* 2017). Tiroit hormonları ayrıca, epidermal büyüme faktörü reseptörlerinin sayısını artırarak keratin epidermal büyüme ve ekspresyonuna neden olurlar. (Bassett *et al.* 2005; Heymann, 2008; Nakai *et al.* 2017). Cildin hücre dışı

protein matriksi olan diğer bölgelerinde tiroid hormonları laminin ekspresyonunu uyarabilir (Ahmed *et al.* 2008; Amerion *et al.* 2013).

2.8.2.2. Kardiyovasküler Sistem

Tiroid hormonları kardiyovasküler sisteme doğrudan veya dolaylı olarak etki eder. Dolaylı etkisi periferik dokularda metabolizmanın artması sonucu oksijen ihtiyacının artışı ile kardiak output ve kan hacminin artışıdır. Cilde, kaslara, beyne ve kalbe daha fazla kan gider. Sistolik kan basıncı artmış (izole sistolik hipertansiyon), periferik direnç azalmıştır. Hipertiroidili hastalarda en sık rastlanan kardiyovasküler belirtiler; taşikardi ve dispnedir. Daha çok 45 yaşın üstündeki hastalarda olmak üzere % 10-20 hastada atriyal fibrilasyon görülür. Bazı hastalarda konjestif kalp yetmezliği veya anjina pektoris gelişebilir (Li Ling *et al*. 2017).

2.8.2.3. Nöromüsküler Sistem

Sinirlilik, konsantrasyon bozukluğu, emosyonel değişkenlik ve ince titreme sık görülen klinik belirtilerdir. Özellikle proksimal kas gruplarında olmak üzere güçsüzlük, yorgunluk ve atrofi nadiren gelişebilir. Ortaya çıkan miyopati genellikle reversibldir (Kırım 2007).

2.8.2.4. Gastrointestinal Sistem

Normalden fazla yemek yemeye rağmen kilo kaybı, bağırsak motilitesinin artması ve kısalmış transit zamanı görülür. Bulantı, kusma ve diare görülebilir. Ciddi hipertiroidi vakalarında karaciğer fonksiyonları bozulabilir (Kırım 2007).

2.8.2.5. Hematolojik Sistem

Dokulardaki oksijen ihtiyacının artması nedeniyle kırmızı hücre üretimi ve kitle kazanımı ile birlikte önemli ölçüde artan plazma hacmi ile hafif anemi tespit edilebilir. Hastaların % 2'sinde zararlı anemi bulunabilir (Kırım 2007).

Ferritin, hemen hemen tüm vücut dokularında bulunan ve demiri depolayabilen bir proteindir. Tiroid hastalarında serum ferritin seviyeleri de rapor edilmiştir (Anand and Shrishti 2018). Serum ferritin seviyelerindeki değişiklikler bu şekilde gözlenir. T3 seviyeleri ile ferritin ekspresyonu arasındaki bağlantı farklı gruplarda belgelenmiştir. Ek olarak, T3'ün hipotiroid kişilere uygulanması, serum ferritin seviyelerinde önemli bir artışa neden olmuştur (Nsaif *et al.* 2019).

2.8.2.6. Endokrin Sistem

Oligomenore genellikle kadınlarda fark edilir ve menopoz nadiren görülür. Bazı kadınlarda doğurganlık zayıftır. Erkek cinsel isteği azalmasına rağmen doğurganlık normaldir. Kemik oluşumu ve yıkımı artmış hastalarda osteoporoz görülür. Glikoz intoleransı ve diyabet gelişebilir (Kırım 2007).

2.8.2.7. Gözler

Ekzoftalmi, yakınsama bozukluğu, seyrek kirpik, üst göz kapağının göz hareketlerini takip edememesi, göz kapaklarının küçülmesi ve hiperpigmentasyonu (Kırım 2007).

2.9. Karaciğer Fizyolojisi

Karaciğer, birçok anotomik ve metabolik fonksiyona sahip olan vücudun en ağır organıdır. Yetişkinlerdeki ağırlığı yaklaşık olarak 1,5 kg kadardır. Karaciğerin temel

fonksiyonları şu şekilde özetlenebilir;

Karbonhidrat metabolizması: Kan glikoz seviyesinin belirli aralıklarda tutulması, tokluk durumunda glukozu glikojen halinde depo etmesi ve gerekli durumlarda glikojeni parçalayarak tekrar kullanıma sunması ve karbonhidrat metabolizması sonucu oluşan ara ürünleri işleyerek vücut için gerekli olan çeşitli kimyasal maddelerin oluşturulmasında rol oynar (Guyton 1986, Kraus 1984, Keppens 1993).

Protein metabolizması: Aminoasitlerin deaminasyonu sonucu ortaya çıkan toksik bir madde olan amonyağın üreye çevrilerek vücuttan atılması, plazma proteinlerinin sentezi ve albümin, transferrin, seruloplazmin ve haptoglobulin gibi taşıma proteinlerinin sentezinde rol oynar (Guyton 1986).

Lipit metabolizması: Karaciğer lipid metabolizmasının çeşitli reaksiyonlarında rol oynar. En önemli görevlerinden biri karaciğerin kendisi için gerekli olan safra üretimidir. Diğer görevlerinin arasında, yağ asitlerinin oksidasyonu, plazma lipitlerinin sentezi (kolesterol, trigliserit ve fosfolipidler vb.), kolesterol sentezinin düzenlenmesi ve lipoproteinlerin sentezi yer almaktadır (Kraus 1984).

Safra üretimi ve salınımı: Karaciğer günde 250-1100 mL safra salgılar. Hepatositlerde kolesterolden safra asitlerinin sentezini yapar ve safra kanallarıyla gastrointestinal sisteme ulaştırır (Townsend 2001).

İlaç Metabolizması ve Detoksifikasyon fonksiyonu: Biyoaktif maddelerin (hormon, ilaç vb), kimyasal dönüşümü ve metabolik faaliyetler sonucu oluşan ve böbrekten atılamayan zararlı ürünlerin hepatositlerde oksidasyon, esterifikasyon, metilasyon ve konjugasyon gibi yollar ile zararsız hale getirir. Ayrıca, oksidoredüktaz, transferazlar gibi enzimler yardımıyla, polar olmayan toksik bileşiklerin polarizasyonunu artırarak, idrar ve safra yolu ile vücuttan atılmalarını hızlandırır (Kraus 1984, Townsend 2001).

Demir metabolizması: Hemoglobinin yapısında bulunan “hem” molekülündeki demir dışında, geri kalan demirin büyük bir kısmı karaciğerde ferritin şeklinde depo edilmektedir. Vücutta demir seviyesinin arttığı durumlarda apoferritine bağlanır ve ferritin şeklinde tekrar harcanmak üzere depo formuna dönüştürülür (Townsend 2001). Karaciğer hücrelerinde bulunan apoferritin tampon fonksiyonunun yürütülmesi açısından önem taşımaktadır (Keppens1993).

Vitamin metabolizması: Vücudun önemli vitamin grubu olan A, D, E, K ve B12 vitaminlerinin ve minerallerin esas deposu karaciğerdir (Keppens 1993).

Hematolojik fonksiyonlar: Kanın pıhtılaşmasında görev alan proteinlerin sentezi, fibrinojen sentezi, embriyonik dönemde miyelositlerin, megakaryositlerin, eritrosit ve eritroblastların sentezi ve kanda plazminojen aktivatörlerini uzaklaştırarak kontrol dışı gerçekleşen fibrinolizis olayının önlenmesi gibi önemli hematolojik fonksiyonlarde rol alır (Guyton 1986, Aranda and Sherman 1998).

2.9.1. Karaciğer Enzimleri

2.9.1.1. Aminotransferazlar (Transaminazlar)

Proteinlerin en küçük yapıtaşı olan amino asitlerin değişik ürünlere çevrilmesi yeniden sentezi veya yıkılması transaminasyonla olmaktadır. Bu reaksiyonlar transminaz enzimleri tarafından gerçekleştirilir. Aminotransferaz adı verilen bu enzimler, amino aist metabolizmasına katılan ve amino asitlerin amino gruplarının transferinde görev alan enzimlerdir. Amino gruplarının alıcısı α-ketoglutarat’tır. Aminotransferazlar amino vericisine göre (aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz) 2 şekilde isimlendirilmektedir. Bu enzimler, karaciğer hasarını belirlemede en fazla kullanılan enzimlerdir (Aranda and Sherman 1998).

Eski terminolojide serum glutamat-oksaloasetat (SGOT) olarak isimlendirilen AST hem

sitoplazmada hem de mitokondride bulunan bir enzimdir. Sentez yeri daha çok hepatosit mitokondriası olmakla birlikte iskelet kaslarında, plasentada, kalp kasında ve böbrek dokusunda bulunur. Sentezlendiği dokularda hasar oluşması durumunda serum AST konsantrasyonu artış gösterir. Hepatosit hücrelerdeki AST'nin yaklaşık %70-80'i mitokondride, geri kalan kısmı sitoplazmada bulunur. AST, amino asitlerin amino gruplarını glutamat üzerinden oksaloasetat aktarır ve reaksiyon sonucu aspartat oluşur. Daha sonra aspartat, azot fazlası olarak üre döngüsü yoluna girer (Lenaerts *et al*. 2005).

2.9.1.2. Gama Glutamil Transpeptidaz (GGT)

GGT bazı hücrelerin dış yüzeyinde yer alan ve aminoasit reaksiyonları sonucu açığa çıkan gama glutamil artıklarının transfer reaksiyonlarını katalizleyen bir enzimdir. Serumdaki GGT'nin en önemli kaynağı karaciğer olmakla birlikte beyin kapillerinde, safra epitelinde ve böbrek tubüllerinde yüksek miktarda sentezlenir (Rosalki 1971).

2.9.1.3. Alkalen Fosfataz (ALP)

İzoenzim grubu bir enzim olan ALP Genel olarak vücutta yaygın bir şekilde bulunmaktadır. Renal tübüler hücrelerde, karaciğer de, kemik dokuda ve plasentada yüksek aktivite göstermektedir. ALP'nin büyük çoğunluğu karaciğer ve kemik doku kökenlidir (Aranda and Sherman 1998, Diziedziejko *et al*. 2005).

2.10. Karaciğer Enzim Düzeylerinin Değişimi

Aminotransferaz (ALT-AST) yükseklikleri hafif (normalin üst sınırının 5 katından az), orta (5-10 kat) ve belirgin (10 kattan fazla) olarak sınıflandırılabilir. Bu enzimlerde 5 kattan daha az olan artışlar genelde karaciğer yağlanması veya kronik viral hepatitlerde görülmektedir. Orta miktardaki artışlar (5-10 kat) akut hepatit veya kronik hepatitin alevlendiği dönemlerde görülmektedir. 10 kat üzerindeki artışlar ise genellikle ilaç veya diğer kimyasallar nedeniyle toksik reaksiyon, sirkülatuar şok veya ciddi viral hepatit

durumlarında ortaya çıkmaktadır. Hepatosit yıkımının ağır olduğu karaciğer hastalıklarında ALT ve AST enzim düzeyleri normal saptanabilir. Bu durum enzim salgılayacak hücre kalmadığının göstergesidir (Pratt *et al*. 2000, Mushlin and Gelman 2001).

ALT sadece hücre sitoplazmasında bulunmaktadır. AST ise %20 sitoplazma, %80 mitokondriler içinde bulunur. Bu durum klinik olarak şu açıdan önemlidir: Karaciğerde zon-3 (santral venlere yakın hücreler) olarak adlandırılan hücreler daha hipoksik ortamda bulundukları için mitokondri açısından zengindir ve iskemi ve toksik hasarlara daha hassas olduğu için alkole maruz kalma gibi durumlarda öncelikle zon-3 hasarı meydana gelişir. Bu yüzden AST, ALT'ye göre daha fazla yükselme gösterir (Mushlin and Gelman 2001).

GGT ve ALP yükseklikleri ise kolestatik bozuklukların göstergeleridir. GGT ilaçlara bağlı karaciğer hastalıklarında hassas ve spesifik bir testtir. Bu enzimin plazma yarılanma ömrü kısadır (70-90 dk) ve hepatik hasardan hemen sonra hızlıca sirkülasyona girer. Karaciğerde zon-3 (merkezi damarlara yakın hücreler) hücrelerde lokalize olduğu için hasar durumunda aminotransferazlardan daha fazla artış gösterir. AP yüksekliği normal fizyolojik bir olaydır. Karaciğer kökenli olan AP safra kanal epitelinin yüzeyinde bulunur. Kolestaz durumlarında enzim indüklenir ve seruma fazla miktarda geçtiği görülür. Bu yüzden yüksekliği hücre harabiyetinden kaynaklanmaz. Yarılanma ömrü 1 hafta kadar olduğu için ani değişiklikler göstermez. Gebelikte yaklaşık iki katına çıkar (Pratt *et al.* 2000).

2.11. Karaciğer Fonksiyon Testleri

Karaciğer farklı türlerde biyokimyasal işlem yapmak zorundadır. Karaciğer hastalıklarının tanısı iki test yöntemi ile belirlenir. Bunlardan biri "karaciğer hastalığının varlığını araştıran testler" iken diğeri "karaciğer hastalığının nedenini araştıran testler" dir. Varlığını araştıran testler karaciğer fonksiyon testleri olarak ifade edilir. Gerçekte

laboratuvar bulguları karaciğerdeki yapısal değişiklikleri, biliyer sisteme ilişkin patolojileri ve karaciğerin sentez kapasitesini göstermektedir. Sonuç olarak, bu testler bir karaciğer hastalığının varlığını, niteliğini ve bir ölçüde de ağırlığını yansıtır.

Tek bir karaciğer fonksiyon testinin taramada çok az değeri vardır. Karaciğer hastalığı için birçok ciddi karaciğer hastalığı olabilir normal seviyeler ve anormal seviyelerle ilişkili olabilir asemptomatik sağlıklı bireylerde bulunabilir. Kullanımı karaciğer fonksiyon testleri dizisi, ancak son derece hassas prosedür. Yanlış negatiflerin sayısı bu teknikle azaltılmalıdır. Pil kullanımı karaciğer testleri de yüksek seçicilikle ilgilidir.
Bugüne dek pek çok karaciğer fonksiyon testi geliştirilmiştir ve bunların çoğu terkedilmiştir. Duyarlı, spesifik ve kolay yapılabilir testlerin geliştirilmesine çalışılmıştır. Karaciğer ve safra yolları hastalıklarına yönelik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen, klinik bulguların ışığı altında uygun seçilmiş ve doğru değerlendirilmiş karaciğer fonksiyon testlerinin klinik pratikteki önemi artarak devam etmektedir (Vagvala SH and O'Connor SD 2018).

2.11.1.1. Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Sınıflandırılması

A. Karaciğerin organik taşıma kapasitesinin testlerianyonlar ve ilaçları metabolize etmek için serum bilirubin, idrar bilirubin, ürobilinojen.
B. Hepatositlerin (serum enzimi) hasarını tespit eden testlertestleri Aminotransferazlar, alkalin fosfataz, ãglutamil transpeptidaz, 5 nükleotidaz, lösin aminopeptidaz vb.

C. Karaciğerin biyosentetik kapasitesinin testleri – Serum proteinler, albümin, prealbumin, serum seruloplazmin, procollagen III peptid, 1 antitripsin, bir feto proteini, protrombin zamanı vb.

2.11.1.2. Karaciğer ve Safra Yolları Hastalıklarının Serum Göstergeleri

1) Karaciğer hücre hasar testleri,

a. Aspartat aminotransferaz (AST:SGOT),

b. Alanin aminotransferaz (ALT:SGPT),

c. Diğer enzimler,

2) Kolestaz testleri,

a. Alkalen fosfatataz (ALP),

b. Gamma-glutamil transpeptidaz (GGT),

c. Diğerleri (5'Nükleotidaz, Lösin aminopeptidaz).

2. 11.1.3. Karaciğer Hastalığı İçin Spesifik Testler

1) Viral hepatitin serum göstergeleri,

a. Hepatit A virusu (Anti-HAV lgM - IgG),

b. Hepatit B virusu (HBsAg, HBeAg, Anti-HBs, Anti-HBe, Anti-HBc IgM ve HBV DNA),

c. Delta hepatiti (HDAg, IgM ve IgG grubu Delta antikoru, HDV RNA),

d. Hepatit C virusu (Anti HCV, HCV RNA),

e. Hepatit E virusu (Anti-HEV, HEV RNA),

f. Hepatit G virusu (HGV RNA),

g. Diğer viruslara bağlı hepatit (Epstein-Barr virusu, Herpes virusu ve Sitomegalovirus antikorları),

2) Otoantikorlar,

a. Antimitokondrial antikor (AMA)-Primer Bilier Siroz,

b. Antinükleer antikor (ANA), düz kas antikoru (DKA), "liver kidney1' mikrozomal antikor (LKM 1)-Otoimmün Hepatit,

3) Diğerleri,

a. Alfafetoprotein-yüksek titrede (Hepatosellüler kanser),

b. Seruloplazmin, idrarda bakır itrahı (Wison hastalığı),

c. Serum demir saturasyonu ve ferritin (Hemokromatoz),

d. Alfa-1 antitripsin (Alfa-1 antitripsin eksikliği),

Sınıflandırmadan da anlaşılacağı üzere, karaciğer fonksiyon testlerinde karaciğer fonksiyon biyokimyasal ölçümlerini anlamak oldukça önemlidir

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1 Hastaların Seçimi

Çalışmamız kapsamında yer alan deneyler, Irak'ın Tikar vilâyeti'nde yer alan Şatrah Genel Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız kapsamında yürütülen deneylerde, Şatrah Genel Hastanesi'nin İç Hastalıkları (Dahiliye) Kliniği'ne başvuran ve hastanede yatarak tedavi görmesi uygun bulunan 100 hasta ile deney grubu oluşturulmuştur. Deney grubunu oluşturan hastaların yaş aralığı 25 – 65 arasında değişmektedir. Hastalardan 35 tanesi kadın, 65 tanesi erkektir. Hastaların seçiminde belirli koşullara bağlı kalınmıştır. Bu koşullar şu şekildedir:

- 18 yaşın üzerinde olmak,
- Çalışma sonuçlarını etkileyecek herhangi bir ilaç, kemoterapi ve radyoterapi tedavisi görmemek,
- Kanser başta olmak üzere çalışma sonuçlarını etkileyecek herhangi bir hastalık tanısı almamış olmak,
- İç Hastalıkları Kliniği tarafından kesin tanının konulmuş olması.

Hastalara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş olup, hastalara hasta onay formu imzalatılmıştır. Hasta onay formları ile birlikte Başhekimlik Etik Kurulu'ndan çalışma onayı alınmıştır.

3.2. Kullanılan Cihazlar

Çalışmamızın deney grubunu oluşturan hastalardan seperatör jel içeren sarı kapaklı (Polipropilen) SST tüplere 5 mL kan numunesi toplanmıştır. Her bir kan alma işlemi için, kan alma tüpüne tek kullanımlık steril iğne takılmıştır. Kan alınacak bölge sterilize edildikten sonra, iğne 15 derecelik açıyla damar içerisine sokulmuştur. Kan tüpe dolmaya başlarken, iğne sabit tutularak turnike çıkarılmış ve vakum bitene kadar tüp doldurulmuştur. Tüp adaptörden çekilmiştir. Hastadan kan alınan noktaya pamuk ile sıkı baskı uygulanmıştır ve daha sonra kullanması için hastaya küçük yara bandı verilmiştir.

3.2.1. Santrifüj

Santrifüj, bir sıvının çeşitli bileşenlerini ayırmak için merkezkaç kuvveti kullanan bir cihazdır. Santrifüj işlemiyle sıvı ortam içerisindeki partiküllerin veya yoğunlukları farklı iki sıvının (örneğin kandan serum) birbirinden ayrılması sağlanır.



Şekil 3.1. Kan bileşenlerini ayırmak için kullanılan santrifüj cihazı

3.2.2. Su Banyosu

Su banyosu, ısıtılmış suyla dolu bir kaptan yapılan laboratuvar ekipmanıdır. Uzun bir süre boyunca sabit bir sıcaklıkta su içinde numuneleri inkübe etmek için kullanılır.



Şekil 3.2. Enzim analizleri için su banyosu

3.2.3. Spektrofotometre

Spektrofotometre, numune çözeltisinden geçtikten sonra emilen foton miktarını (ışık yoğunluğu) ölçen bir alettir. Spektrofotometre ile, bilinen bir kimyasal maddenin miktarı (konsantrasyonlar), tespit edilen ışığın yoğunluğu ölçülerek belirlenebilir.



Şekil 3.3. Klinik kimya analizleri yapmak için spektroskopi cihazı

3.2.4. Mini VIDAS

Mini VIDAS, Enzim Bağlantılı Floresan Test (ELFA) prensiplerine dayalı kompakt bir otomatik immünolojik test sistemidir. Kullanışlı ve kullanıcı dostudur, ayrıca doğru test sonuçları sağlar.

Mini VIDAS® basitliği, esnekliği, güvenilirliği ve 7/24 kullanılabilirliği ile dünya çapında büyük beğeni toplamaktadır. Tüm analiz türleri için tek numune ve toplu testleri işler: seroloji, immünokimya, antijen tespiti. Aynı anda on farklı analit kullanılabilir. Tüm enzim immunoassay reaksiyon aşamaları minimum alanda otomatik olarak gerçekleştirilir. Pipetleme, inkübasyon, yıkama, okuma ve sonuçlar anında entegre yazıcıya gönderilir.



Şekil 3.4. Hormon testleri için kullanılan Mini VIDAS

4. BULGULAR

Şatrah Genel Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği tarafından hipertiroidizm tanısı alan ve çalışma süresince çeşitli zaman dilimlerinde hastanede yatarak tedavi gören 100 hastanın karaciğer enzimleri ölçülmüştür. Hastaların 65 tanesi erkek, 35 tanesi kadındır. Erkeklerin yaş ortalaması 53,3 kadınların yaş ortalaması ise 47,2 olarak hesaplanmıştır. Erkek ve kadın hastaların, test sonuçları üzerinde etki yaratması söz konusu olabilecek herhangi bir ek hastalığı ya da devam eden farklı bir tedavi süreci söz konusu değildir. Erkek hastaların vücut ağırlığı ortalaması 69 ± 1, kadınların vücut ağırlığı ortalaması 74 ± 2 olarak ölçülmüş ve hesaplanmıştır. Erkek ve kadın hastaların günlük aktivite düzeyi düşüktür. Kadın hastaların 24 tanesi menopoz sonrası dönemdedir. Karaciğer enzimlerinin sonuçlarına bakıldığında ise, ALP ortalama değerinin erkeklerde ortalama 156 ± 0,5 U/L, kadınlarda ortalama 125 ± 0,5 U/L olduğu, ALT ortalama değerinin erkeklerde ortalama 125 ± 0,8 U/L, kadınlarda ortalama 115 ± 0.9 U/L olduğu, AST ortalama değerinin erkeklerde ortalama 170 ± 1,2 U/L, kadınlarda ortalama 144 ± 1 U/L olduğu, GGT ortalama değerinin erkeklerde ortalama 82 ± 1 U/L olduğu, kadınlarda ortalama 88 ± 1 U/L olduğu tespit edilmiştir. Aşağıdaki çizelgede detaylar görülmektedir.

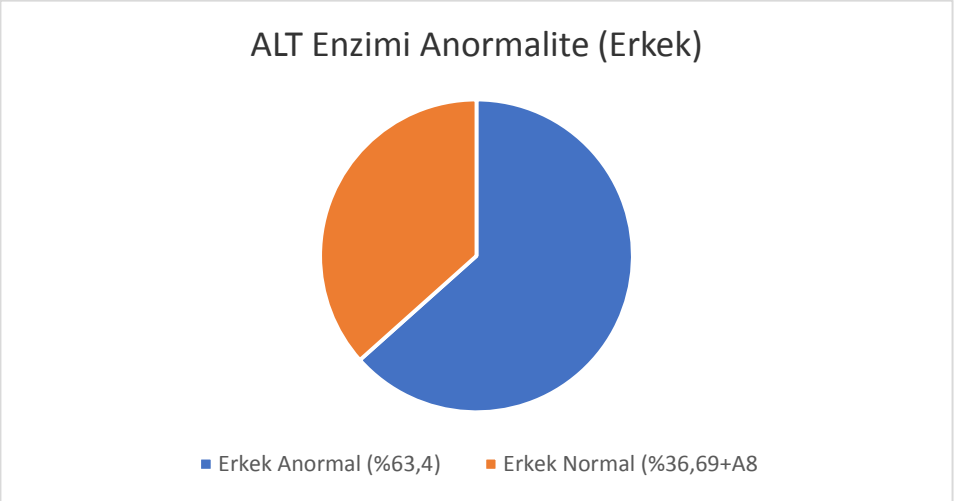
Çizelge 4.1. Karaciğer enzimlerinin analiz sonuçları

Karaciğer enzimi	**Erkek**	**Kadın**
ALP	156 ± 0,5 U/L	125 ± 0,5 U/L
ALT	125 ± 0,8 U/L	115 ± 0.9 U/L
AST	170 ± 1,2 U/L	144 ± 1 U/L
GGT	82 ± 1 U/L	88 ± 1 U/L

Kadın ve erkek hastalar için artış görülme oranları, hasta dağılımı içerisinde referans optimum miktara kıyasla sırasıyla; ALP için %62,0 ve %57,8 ALT için %63,4 ve %72,0, AST için %57,5 ve %68,0, GGT için ise %15,1 ve %24,5 olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.2. Erkekler için ALT analiz sonuçları

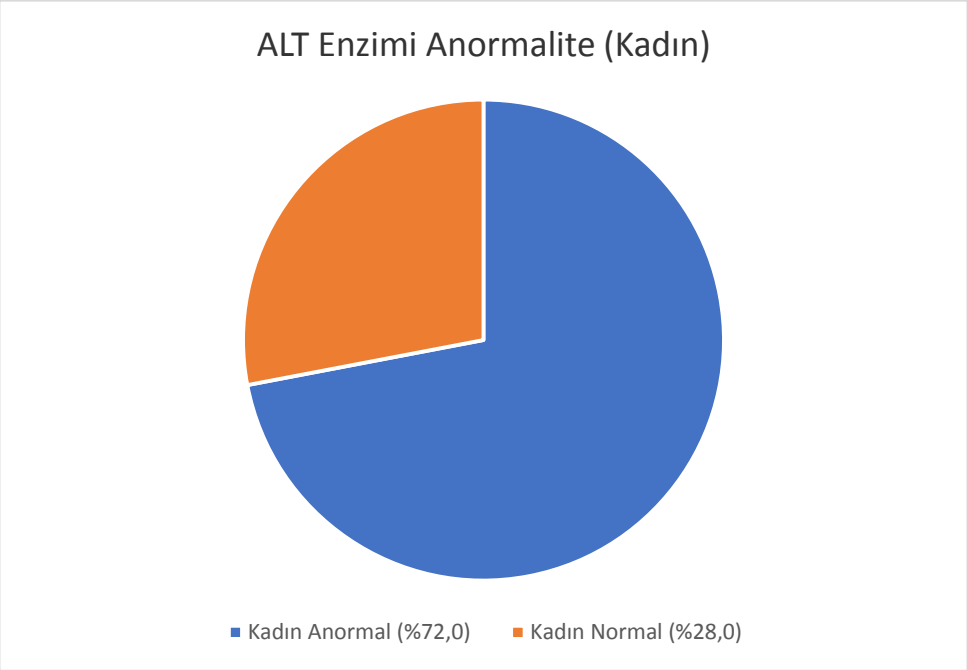
ALT (erkek)	**Normal**	**Normal değil**	**Toplam**
26 ila 32 yaş arası (15 Kişi)	5 (%33,3)	10 (%66,7)	15 %100
33-39 yaş (22 Kişi)	11 (%50)	11 (%50)	22 %100
40-49 yaş (21 Kişi)	7 (%33,3)	14 (%66,7)	21 %100
50 yaş ve üstü (7 Kişi)	2 (%28,5)	5 (%71,5)	7 %100
Toplam (65 Kişi)	25 (%36,6)	40 (%63,4)	65 %100



Şekil 4.1. Erkekler için ALT test sonuçlarının yüzdeleri

Çizelge 4. 3. Kadınlar için ALT analiz sonuçlar

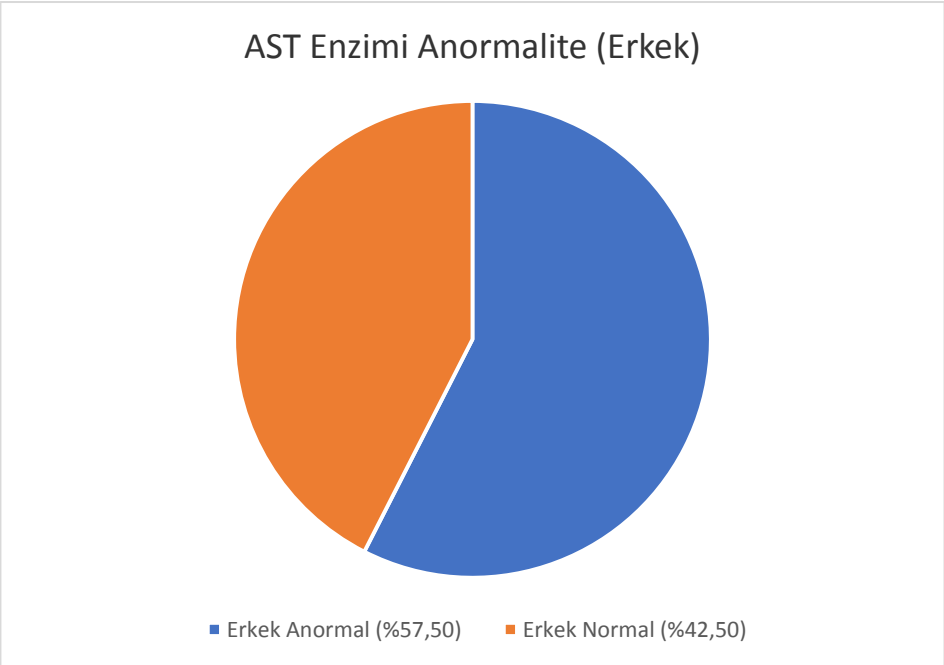
ALT (kadın)	**Normal**	**Normal değil**	**Toplam**
25 ila 30 yaş arası (8 Kişi)	1 (%12,5)	7 (%87,5)	8 %100
31-35 yaş (13 Kişi)	4 (%31,8)	9 (%68,2)	13 %100
36-39 yaş (10 Kişi)	4 (%40)	6 (%60)	10 %100
40 yaş ve üstü (4 Kişi)	1 (%25)	3 (%75)	4 %100
Toplam (35 Kişi)	10 %28	25 %72	35 %100



Şekil 4.2. Kadınlar için ALT test sonuçlarının yüzdeleri

Çizelge 4.4. Erkekler için AST analiz sonuçları

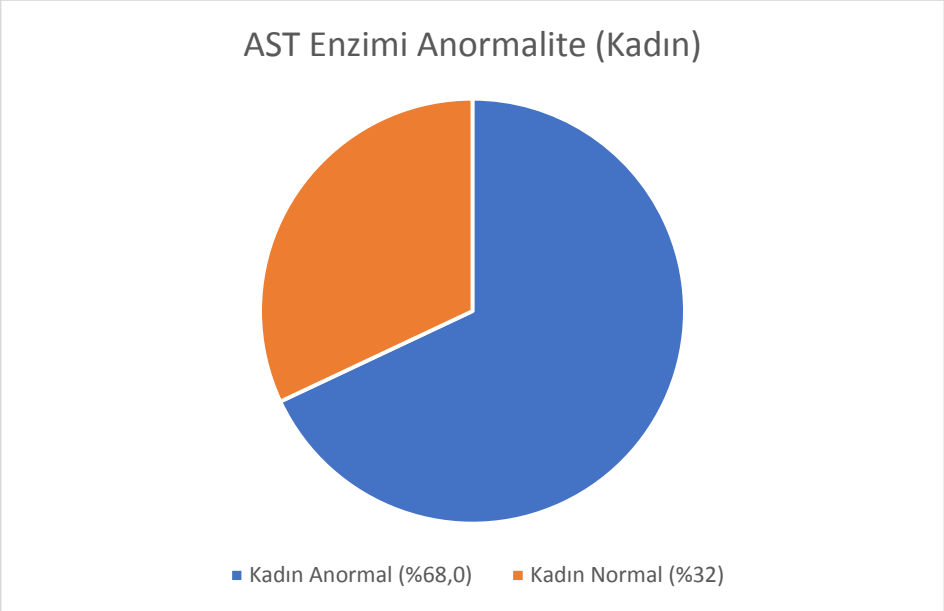
AST (erkek)	**Normal**	**Normal değil**	**Toplam**
26 ila 32 yaş arası (15 kişi)	7 (%46,7)	8 (%53,3)	15 %100
33-39 yaş. (22 kişi)	9 (%41)	13 (%59)	22 %100
40-49 yaş (21 kişi)	8 (%38,1)	13 (%71,4)	21 %100
50 yaş ve üstü (7 kişi)	3 (%43)	4 (%67)	7 %100
Toplam (65 kişi)	27 %42,5	38 %57,5	65 %100



Şekil 4.3. Erkekler için AST test sonuçlarının yüzdeleri

Çizelge 4.5. Kadınlar için AST analiz sonuçları

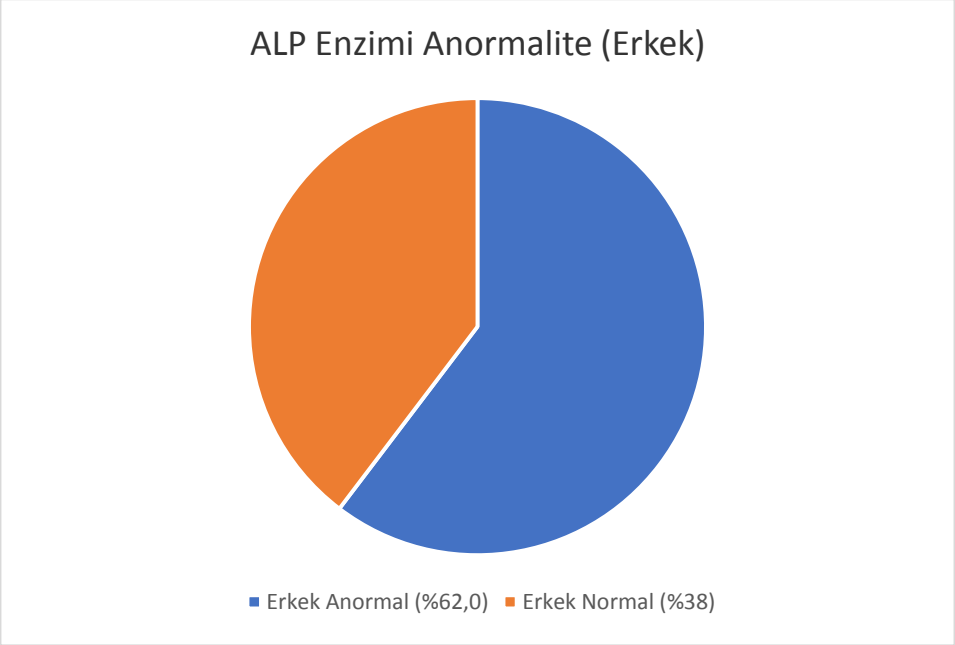
AST (kadın)	**Normal**	**Normal değil**	**Toplam**
25 ila 30 yaş arası (8 kişi)	2 (%25)	6 (%75)	8 %100.0
31-35 yaş. (13 kişi)	4 (%31.8)	9 (%68.2)	13 %100.0
36-39 yaş (10 kişi)	5 (%50)	5 (%50)	10 %100.0
40 yaş ve üstü (4kişi)	1 (%25)	3 (%75)	4 %100.0
Toplam (35 kişi)	12 %28	23 %72	35 %100.0



Şekil 4.4. Kadınlar için AST test sonuçlarının yüzdeler

Çizelge 4.6. Erkekler için ALP analiz sonuçları

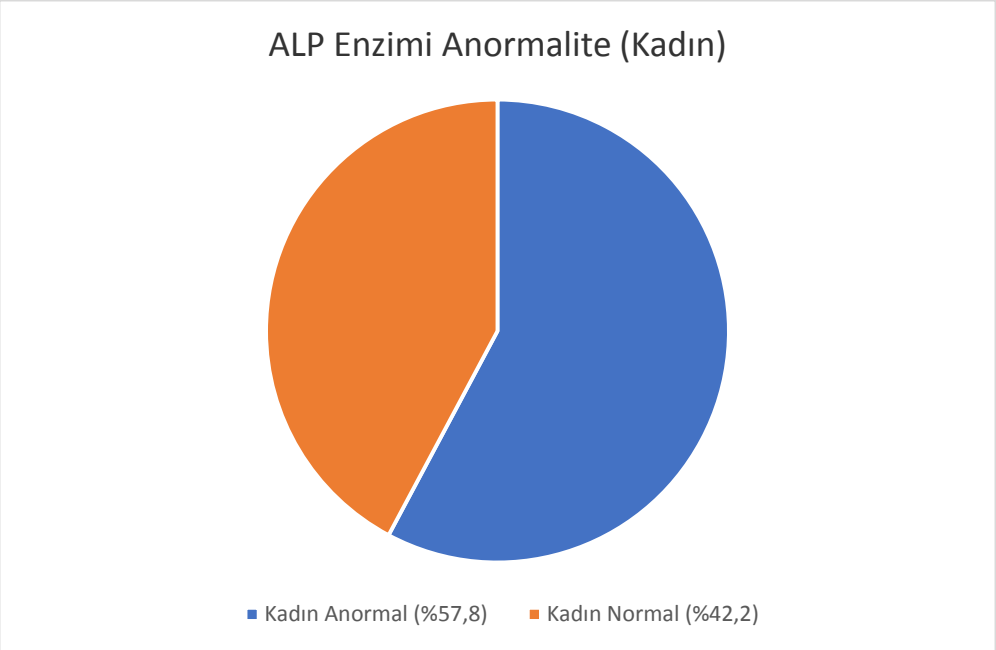
ALP (erkek)	**Normal**	**Normal değil**	**Toplam**
26 ila 32 yaş arası (15 kişi)	7 (%46,7)	8 (%53,3)	15 %100
33-39 yaş. (22 kişi)	9 (%41)	13 (%59)	22 %100
40-49 yaş (21 kişi)	10 (%47,6)	11 (%52,4)	21 %100
50 yaş ve üstü (7 kişi)	1 (%14,3)	6 (%85,7)	7 %100
Toplam (65 kişi)	27 %38	38 %62	65 %100



Şekil 4.5. Erkekler için ALP test sonuçlarının yüzdeleri

Çizelge 4.7. Kadınlar için ALP analiz sonuçları

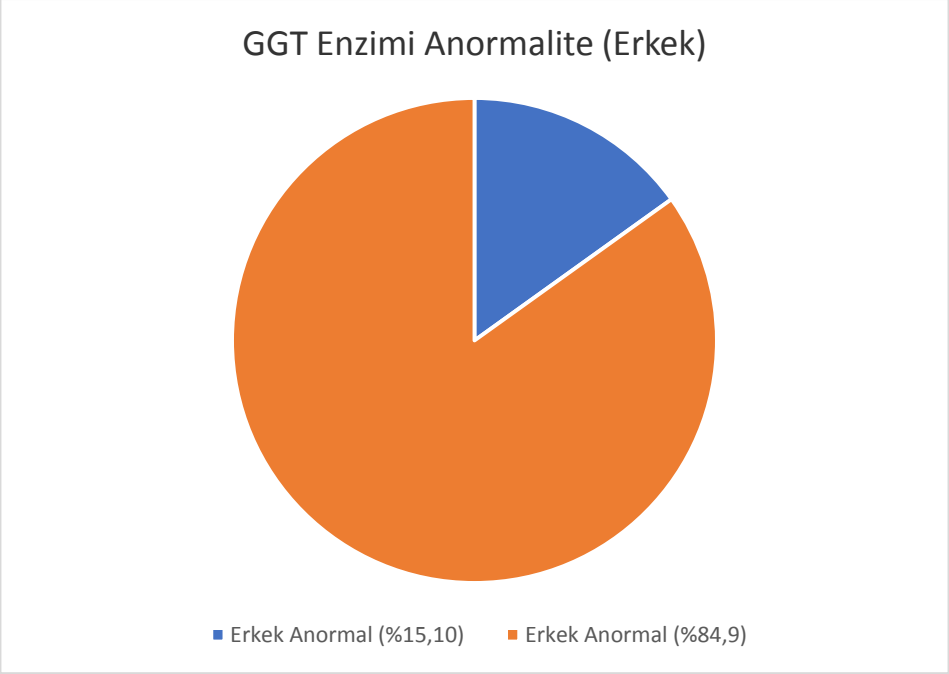
ALP (kadın)	**Normal**	**Normal değil**	**Toplam**
25 ila 30 yaş arası (8 kişi)	3 (%37,5)	5 (%75)	8 %100
31-35 yaş (13 kişi)	7 (%53,8)	6 (%46,2)	13 %100
36-39 yaş (10 kişi)	3 (%30)	7 (%70)	10 %100
40 yaş ve üstü (4 kişi)	2 (%50)	2 (%75)	4 %100
Toplam (35 kişi)	17 %42,2	18 %57,8	35 %100



Şekil 4.6. Kadınlar için ALP test sonuçlarının yüzdeleri

Çizelge 4.8. Erkekler için GGT analiz sonuçları

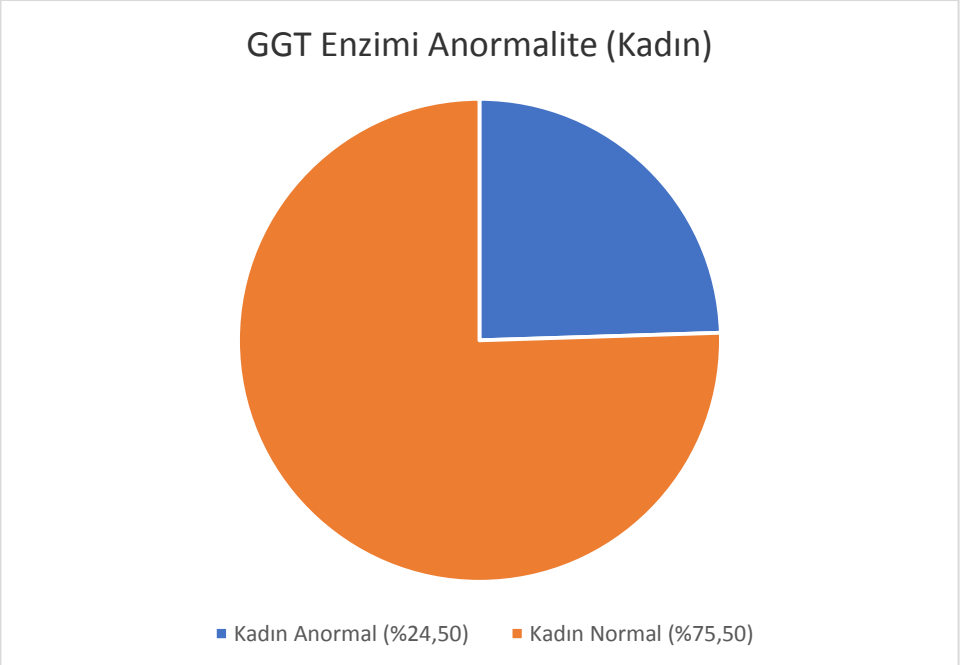
GGT (erkek)	Normal	Normal değil	Toplam
26 ila 32 yaş arası (15 kişi)	13 (%86,7)	2 (%13,3)	15 %100
33-39 yaş. (22 kişi)	18 (%81,8)	4 (%18,2)	22 %100
40-49 yaş (21 kişi)	18 (%85,7)	3 (%14,3)	21 %100
50 yaş ve üstü (7 kişi)	6 (%85,7)	1 (%14,3)	7 %100
Toplam (65 kişi)	55 %84,9	10 %15,1	65 %100



Şekil 4.7. Erkekler için GGT test sonuçlarının yüzdeleri

Çizelge 4.9. Kadınlar için GGT analiz sonuçları

GGT (kadın)	**Normal**	**Normal değil**	**Toplam**
25 ila 30 yaş arası (8 kişi)	7 (%87,5)	1 (%75)	8 %100
31-35 yaş arası. (13 kişi)	8 (%61,5)	5 (%68,2)	13 %100
36-39 yaş arası (10 kişi)	10 (%100)	0 (%60)	10 %100
40 yaş ve üstü (4 kişi)	2 (%50)	2 (%75)	4 %100
Toplam (35 kişi)	27 %75,5	8 %24,5	35 %100



Şekil 4.8. Kadınlar için GGT test sonuçlarının yüzdeleri

Çizelge 4.10. Erkeklerde TSH hormonu sonuçları

TSH (erkek)	**Normal**	**Yüksek**	**Düşük**	**Toplam**
26 ila 32 yaş arası (15 kişi)	5 %33,3	1 %6,7	9 %60	15 %100
33-39 yaş arası (22 kişi)	5 %22,7	3 %13,7	14 %63,6	22 %100
40-49 yaş arası (21 kişi)	9 %42,9	3 %14,2	9 %42,9	21 %100
50 yaş ve üstü (7 kişi)	2 %28,7	1 %14,3	4 %57	7 %100
Toplam (65 kişi)	21 %31,9	8 %12,2	36 %55,9	65 %100

Çizelge 4. 11. Kadınlarda TSH hormonu sonuçları

TSH (kadın)	**Normal**	**Yüksek**	**Düşük**	**Toplam**
25 ila 30 yaş arası (8 kişi)	2 %25	1 %12,5	5 %62,5	8 %100
31-35 yaş arası. (13 kişi)	3 %23,1	2 %15,4	8 %61,5	13 %100
36-39 yaş arası (10 kişi)	4 %40	2 %20	4 %40	10 %100
50 yaş ve üstü (4 kişi)	2 %50	0 %0,00	2 %50	4 %100
Toplam (35 kişi)	11 %34,5	5 %12	19 %53,5	35 %100

Çizelge 4.12. Erkeklerde S.T4 hormonu sonuçları

S.T4 (erkek)	**Normal**	**Yüksek**	**Düşük**	**Toplam**
26 ila 32 yaş arası (15 kişi)	5 %33,3	8 %53,3	2 %13,4	15 %100
33-39 yaş arası (22 kişi)	7 %31,8	13 %59,1	2 %9,1	22 %100
40-49 yaş arası (21 kişi)	10 %47,6	8 %38,1	3 %14,3	21 %100
50 yaş ve üstü (7 yaş)	2 %28,7	4 %57	1 %14,3	7 %100
Toplam (65 kişi)	24 %35,4	33 %51,8	8 %12,8	65 %100

Çizelge 4. 13. Kadınlarda S.T4 hormonu sonuçları

S.T4 (kadın)	**Normal**	**Yüksek**	**Düşük**	**Toplam**
25 ila 30 yaş arası (8 kişi)	3 %37,5	4 %50	1 %12,5	8 %100
31-35 yaş arası (13 kişi)	3 %23,1	9 %69,2	1 %7,7	13 %100
36-39 yaş arası (10 kişi)	5 %50	3 %30	2 %20	10 %100
40 yaş ve üstü (4 kişi)	2 %50	2 %50	0 %0.00	4 %100
Toplam (35 kişi)	13 %40,2	18 %49,7	4 %10,1	35 %100

Çizelge 4.14. Erkeklerde S.T3 hormonu sonuçları

S.T3 (erkek)	Normal	Yüksek	Düşük	Toplam
26 ila 32 yaş arası (15 kişi)	5 %33,3	8 %53,3	2 %13,4	15 %100
33-39 yaş arası (22 kişi)	7 %31,8	14 %59,1	1 %9,1	22 %100
40-49 yaş arası (21 kişi)	9 %47,6	10 %38,1	2 %14,3	21 %100
50 yaş ve üstü (7 kişi)	3 %28,7	4 %57	0 %14,3	7 %100
Toplam (65 kişi)	24 %35,4	36 %51,8	5 %12,8	65 %100

Çizelge 4.15. Kadınlarda S.T3 hormonu sonuçları

S.T3 (kadın)	Normal	Yüksek	Düşük	Toplam
25 ila 30 yaş arası (8 kişi)	2 %25	5 %62,5	1 %12,5	8 %100
31-35 yaş arası (13 kişi)	4 %30,8	8 %61,5	1 %7,7	13 %100
36-39 yaş arası (10 kişi)	6 %60	2 %20	2 %20	10 %100
40 yaş ve üstü (4 kişi)	2 %50	2 %50	0 %0.00	4 %100
Toplam (35 kişi)	13 %41,5	18 %48,5	4 %10,1	35 %100

Çizelge 4.16. Erkeklerde ferritin sonuçları

Ferritin (erkek)	Normal	Yüksek	Düşük	Toplam
26 ila 32 yaş arası (15 kişi)	10 %66,6	4 %26,8	1 %6,6	15 %100
33-39 yaş arası (22 kişi)	11 %50	8 %22,7	3 %27,3	22 %100
40-49 yaş arası (21 kişi)	15 %71,4	4 %19,1	2 %9,5	21 %100
50 yaş ve üstü (7 kişi)	4 %57,2	2 %28,5	1 %14,3	7 %100
Toplam (65 kişi)	40 %61,5	18 %27,7	7 %10,8	65 %100

Çizelge 4.17. Kadınlarda ferritin sonuçları

Ferritin (kadın)	Normal	Yüksek	Düşük	Toplam
25 ila 30 yaş arası (8 kişi)	4 %25	4 %62,5	0 %12,5	8 %100
31-35 yaş arası. (13 kişi)	5 %23,1	6 %61,5	2 %15,4	13 %100
36-39 yaş arası (10 kişi)	3 %40	6 %40	1 %20	10 %100
50 yaş ve üstü (4 kişi)	3 %50	1 %50	0 %0,00	4 %100
Toplam (35 kişi)	15 %34,5	17 %53,5	3 %12	35 %100

Çizelge 4. 18. Tiroid ve ferritin bezi sonuçlarının değerlendirilmesi

DEĞİŞKEN	REFERANS DEĞER	SONUÇ
TSH	0.4 – 4.2 µU/mL	2.9103 ±2.204
S. T4	0.70-1.48 ng/dL	1,82 ±3,139
S. T3	1.71-3.71 pg/ml	2,11 ±2,803
Ferritin	(30 -350) ng\ml erkek (20 – 250) ng\ml kadın	218.7±129.44 190.3±104.39

Hipertirodizim gibi durumlar, enzimler artışı ve TSH yüksek demir depoları (ferritin) ile değerlendirildi; azalma ise, hipotiroidizm ve indirgenmiş demir depolar (ferritin) ile artmış TSH enzimleri azalmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Karaciğer, kolesterol ve trigliseritlerin sentezi için anahtar konumdur ve tiroid hormonları, hepatik lipidlerin homeostazında önemli bir rol oynar. Tiroid hormonları, hepatositler üzerinde LDL reseptörlerinin ekspresyonunu ve lipid düşürücü karaciğer enzimlerinin aktivitesini arttırır (Middleton 1971). LDL seviyelerinde bir azalmaya neden olur (Nes and Lopez 1995). Tiroid hormonları ayrıca apolipoprotein A1 ekspresyonunu artırarak yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) sentezini geliştirir. Hipotiroidide görülen hiperkolesterolemi ve safra kesesi hipotonisinin, kolesterolün artmış safra doygunluğuna ve alışılmışa göre artmış safra taşı insidansına neden olduğu düşünülmektedir.

Tiroid hormonu safra asidi yapımını ve total miktarını azaltılmaktadır. İnsanda safra asidi kinetiğine yönelik araştırmalarda tirotoksikozda ve kolik asit olmak üzere primer safra asitleri sentezinde araştırmalarda gözlenmektedir. Bu muhtemelen T4 tarafından hepatik 12-hidroksilazın inhibisyonu nedeniyledir. Tiroid hormonları vücutta, termogenez ve lipoliz üzerinde derin etkilere sahiptir. Tiroid hormonlarının iskelet kası ve yağ dokusu üzerindeki etkilerine esas olarak bu etkiler aracılık eder. Tiroid hormonları ayrıca karaciğer üzerindeki etkileriyle yağ asitleri, kolesterol ve karbonhidratların homeostazını düzenleyebilir. Tiroid disfonksiyonu, hücreler için önemli bir enerji kaynağı olan ve hepatik lipidler ve karbonhidratların metabolizmasını olumsuz etkileyen, intrahepatik metabolizmanın bozulmasına ve besin metabolizmasının sistemik düzensizliğine de yol açabilir (Mullur *et al.* 2014). Tiroid ve karaciğer arasındaki ilişki yüzyıla yakın bir süredir araştırılmasına karşın aradaki etkileşim tam anlamıyla ortaya konulamamıştır. Tiroid ile karaciğerin olası etkileşimleri:

- Hipertiroidizmin sistemik sonuçlarına sekonder karaciğer hasarı,
- Tiroid hormonlarının karaciğer üzerindeki direkt toksik etkisi,
- Otoimmün mekanizması sonucu tiroid ve karaciğer hastalığını tetikler,
- Tiroid hormonu sentezi karaciğer hastalığına bağlı olarak değişir,
- Tiroid hormonlarının karaciğer fonksiyonu üzerinde subklinik biyokimyasal

etkilere sahip olduğu ileri sürülmüştür (Mullur *et al.*2014).

Tirotoksikozlu hastaların yüzde 64'ünde serum ALP düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, kemik ve / veya karaciğerden kaynaklanabileceğinden, bu mutlaka karaciğere özgü değildir. GGT (yüzde 17) ve bilirubindeki (yüzde 5) artışlar bu nedenle kolestazın bir göstergesi olarak dikkate alınması önemlidir. Hepatoselüler hasarda görülen spesifik olmayan değişikliklere bağlı kolestatik hasar görmüş hastalarda histolojik özellikler benzerdir. Ancak ek olarak sentrilobüler intrahepatositik kolestaz da görülebilir. Nadir olsada sarılık, tirotoksikoz (kalp yetmezliği / sepsis) veya içsel karaciğer hastalığının dışlanması gerekir (Sola *et al*. 1991).

İlaçla bu enzim değişiklikleri artar. Ancak artmış osteoblastik aktivite nedeniyle ALP kemik izoenzimi tedavinin ilk 3-4 ayında artabilir ve normale dönmesi 20 ayı bulabilir. Ek olarak, birincil biliyer kolanjitte hipertiroidizmin kolestazın şiddetlenmesine yol açabileceği belgelenmiştir. He K.'nin yaptığı bir araştırma raporunda, yeni tanı konmuş Graves hastalığı olan 236 hasta incelendi ve hastaların yüzde 77.9'unda en az bir karaciğer fonksiyon testi (LFT) anormalliği gözlemlendi. Hastalarda ALT% 63,6, AST% 42,5, ALP% 66,3, GGT% 36,1, total bilirubin% 7,8, direkt bilirubin% 18,8 hastalarda ortalamanın üzerinde bulundu. LFT anormalliği olan grupta tirotropin reseptör antikoru (TRAb) miktarı olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. TRAb ile AST, ALP, GGT ve bilirubin arasında bir bağlantı varken, ALT ile bir bağlantı yoktur. TRAb düzeyleri yüksek olanlarda LFT anormalliği riski yüksek bulunmasına rağmen mekanizma belirlenmemiştir (He *et al*. 2014). Tiffany YL ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında; 2002 ile 2016 yılları arasında son 6 ayda LFT anormalliği olan yeni teşhis edilmiş 1516 tirotoksikoz vakası seçildi. ALP, erkek demografik, Afrikalı-Amerikalı popülasyon ve 0,02 mIU / ml TSH kategorisinden anlamlı derecede daha yüksekti. TSH'si 0,02 mIU / ml olan grupta yaklaşık yüzde 32 (AST yüzde 18, ALT yüzde 14, ALP yüzde 22, GGT yüzde 2, total bilirubin yüzde 15, direkt bilirubin yüzde 12) tespit edildi (Tiffany *et al*. 2017).

Saha B. tarafından yapılan bir araştırmada, primer hipotiroidili 114 hasta incelendi ve

bu hastaların yüzde 59'unda en az bir KFT anormalliği bulundu. Yüzde 37 kreatin kinaz, AST yüzde 35, ALT yüzde 29, yüzde 15 amilaz, yüzde ALP 3 normal değerin üzerindeydi. TSH miktarı ile serum enzimlerinin seviyeleri arasında hiçbir bağlantı yoktu. (Saha *et al*. 2002). Rotterdam denemesinde, tiroid fonksiyonunu ve NAYKH riskini değerlendiren popülasyona dayalı ileriye dönük bir kohort çalışması; 9.419 hasta ortalam 10 yıl takip edildi; yüksek fT4 seviyelerinin azalmış NAYKH riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur ve yüksek TSH seviyeleri, NAYKH'nin klinik olarak ilişkili fibrozis riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Literatürdeki çalışmalar subklinik ve klinik hipotiroidizm ile NAYKH arasındaki ilişkiyi desteklese de, aksiyal karaciğer fonksiyon testlerinde karbimazol ve metimazol anormallikleri çok daha az yaygındır. Belirli bir ilaç reaksiyonu olarak, belirli ajanlar kolestaza neden olur.

En yaygın anomaliler, yüksek bilirubin, ALP ve GGT seviyelerini içerir. Bu tür karaciğer disfonksiyonu tipik olarak tedaviye başladıktan 2-3 hafta sonra gelişir ve ilacın kesilmesine rağmen aylarca devam edebilir. İntrahepatik kolestaz, karaciğer biyopsisinin yaygın özelliğidir. 12 ay boyunca 0,5 mg / gün fingolimod alan Japon RRMS hastalarında yapılan bir çalışmada, karaciğer enzim yükselmesi en yaygın yan etkiler arasındaydı. Hastaların ALT, AST ve GGT seviyeleri 6,5 ay sonra yükseldi ve ortalama 9 ila 12 aya ulaştı. Bu enzimlerin yüksek seviyelerine sahip düzenli tedavi gören hastalarda tedavinin başlamasından 15 gün sonra ALT, AST ve GGT'de yükselmeler gözlenmiştir. Sınır, ALT ve AST için 3 ay ve GGT için 6.5 aydı. Anormal seviyeleri devam eden hastalarda ilaç kesildi (Kim *et al*. 2013). Fingolimodun etkinliğini ve korumasını test etmek için gerçekleştirdikleri faz III, plasebo kontrollü bir çalışmada, karaciğer enzimlerinde asemptomatik artışlar gözlemlendi. Özellikle ALT, doza bağlı bir şekilde artmıştır. Rapora dahil edilen 358 hastada ALT düzeyi 29 hastada artarken, 25 hastada normalin üst sınırının 3 katı, 8 hastada normalin 5 katı üst sınırın üzerine çıktı. 23 hastada GGT seviyesi yükseldi. Tedavi durdurulduktan sonra karaciğer enzimlerindeki yükselmenin arttığı ve hiçbir hastada karaciğer yetmezliği olmadığı belgelenmiştir (Calabresi *et al*. 2014). Başka bir derlemede, toplam 122 RRMS hastasında değerlendirilmiştir. Hastaların yüzde 24,8'inde (n = 28), karaciğer enzim seviyelerinde (ALT veya GGT) artış gözlendi. Bununla birlikte, vakaların yalnızca yüzde 4,4'ünün (n = 5) olağan veya üst sınırın üç katına ulaştığı kaydedildi (Yamout *et*

al. 2015). Çalışmamızda kadın ve erkek hastalarda ALT ve GGT düzeyleri karşılaştırıldı. Bulgularımız, ALT seviyelerinde 1.3 kat, GGT seviyelerinde 1.5 kat artış olduğunu gösterdi. ALT seviyelerinde yaklaşık 1.5 kat artış ve erkeklerin GGT seviyelerinde 1.9 kat artış gözlendi.

Ferritin seviyesinin hipotiroid lipid profili ile negatif ilişkili olduğu gösterildi ve TSH ayrıca ferritin seviyesine ayarlandı. Hipertiroidizm grubunda ferritin seviyesi FT4 ile çok iyi korelasyon gösterirken, ötiroid grubu FT3 ile çok anlamlı bir pozitif korelasyon gösterdi (Nsaif et al.2019).

Shatra Genel Hastane'deki çalışmamız sırasında, İç Hastaliklar bölümündeki yatış yapan 100 hastanın GPT, GOT, GGT ve ALP karaciğer enzimlerinin değerlerinde artış gözlemledik. Çalışma Amacı, karaciğer fonksiyon testleri sonuçlarındaki bu değişikliklerin sebenini belirlemekti. Onlarda, karaciğer yetmezliğinin evresi, diğer karaciğer hastalıkları ya da tiroid hormonlarıyla mı ilişkili olup olmadığını araştırdık. Çalışmamız sonucunda TSH değerinin 36 hastada %55,9 azaldığı, erkeklerde 8 hastada %12,2 arttığı tespit edildi. 19 hastada %53,5 azalırken, 5 hastada kadınlarda %12 arttı. (T4, T3) hormonlarının fazlalık ve eksiklik oranları TSH 'nin kilerle uyumluydu.

ALT değerinin 65 erkekten 40'ında (%63,4) (erkek), 35 kadından 25'inde (%72) (kadın) arttığı tespit edildi.

AST değerinin 65 erkekten 38'inde (%75,5) (erkek), 35 kadından 23'ünde (%72) (kadın) arttığı tespit edildi.

Alkalin fosfataz düzeylerinde de artış bulduk, bu sayede ALP değeri 65 erkekten 38'inde (%62) (erkek) ve 35 kadından 18'inde (%57,8) hastadan (kadın) arttı.

GGT değerinin 65 erkekten 10'unda (%15,1) (erkek), 35 kadından 8'inde (%24,5) (kadın) arttığını bulduk.

Ferritin değerinin 65 erkekten 18'unda (%27,7) (erkek), 35 kadından 17'inde (%53,5,) (kadın) arttığını bulduk.

Bu çalışmanın bir sonucu olarak, konjestif karaciğer aktivitesinin evresi ile AST, ALT, ALP ve GGT seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoksa. Karaciğer fonksiyon testleri ve tiroid hormonları karşılaştırıldı. AST, ALT, ALP ve GGT seviyeleri ile artan tiroid aktivitesi arasında bir ilişki vardı. Bu, tiroid bezinin aktivitesindeki artışı açıklar, bu da karaciğer enzimleri de dahil olmak üzere vücut dokularındaki yıkım ve yapı süreçlerinden tüm vücudun aktivitesini arttırdığı ve böylece karaciğerde sorunlara neden olduğu anlamına gelir. Bu çalışmada tiroid fonksiyonu ve ferritin ile pozitif bir ilişki bulduk.

Karaciğer fonksiyon muayeneleri için hastanede kalış süresi arasındaki ilişki doğrulandı ve AST, ALT, ALP, GGT seviyeleri ve kalış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

KAYNAKLAR

Adam, B., Göker, Z., Ardıçoğlu, Y. 2005. Hormonlar. Temel ve Klinik Biyokimya, 150-171.

Ahmed O.M, El-Gareib A.W, El-bakry A.M, Abd El-Tawab S.M, Ahmed R.G. 2008. Thyroid hormones states and brain development interactions. Int. J. Dev. Neurosci. 26(2), 147-209.

Altan N. 2000. Biyokimya Olgu Sunumlu Yaklaşım. Palme Yayıncılık. Altıncı baskıdan çeviri. Ankara, 559-593.

Amerion M, Tahajjodi S, MahdaviShahri N, Nikravesh M.R, Jalali M. 2013. The Effect of Maternal Thyroid Disorders (hypothyroidism and hyperthyroidism) during pregnancy and lactation on skin development in wistar rat newborns. Iran J Basic Med Sci. 16, 665-674.

Anand K, Shrishti D P. 2018. Evaluation of Serum Ferritin Levels in Patients of Primary Hypothyroidism at RIMS, Ranchi Jharkhand. International Journal of Science and Research 6(9). 657-658.

Aranda-Michel J, Sherman K. E. 1998. Tests of liver use and misuse. Gastroenterologist, 34-43.

Bassett J, Swinhoe R, Chassande O, Samarut J.2005. Thyroid hormone regulates heparan sulfate proteoglycan expression in the growth plate. J Endocrinol 147, 295-305.

Bernard A., Rousset PhD., Dunn JT. 2004. Thyroid hormone synthesis and secretion. The Thyroid and Its Diseases, 38-89.

Bianchi, G., G. Marchesini, M. Zoli, M. C. Falasconi, T. Iervese, F. Vecchi, D. Magalotti, and S. Ferri. 1993. Thyroid Involvement in Chronic Inflammatory Rheumatological Disorders, 479-484.

Cheng, M. 1977. Role of gonadotrophin releasing hormones in the reproductive behavior of female ring doves (Streptopelia risoria). Journal of Endocrinology. doi: 10.1677/joe.0.0740037.

Chiamolera M. I.Wondisford F. E. 2009 . Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism, 1091-1096.

Cocchi M, Venturi S. 2000. Iodide antioxidant function and omega-6 and omega-3 fatty acids: a new hypothesis of biochemical cooperation? Prog Nutr; 2:15–19.

Daniel SP, Marshall MK. 1999. Evaluation of the liver: laboratory tests. Schiff's diseases of the liver, 8th edn. USA; JB Lippincott publications, 205-239.

De Deken X, Wang D, Dumont JE, Miot F. 2002. Characterization of ThOX proteins as components of the thyroid H2O2-generating system. Exp Cell Res 273:187-196.

De Groot, L. J. & Jameson, J. L., 2010. Endocrinology-E-Book: Adult and Pediatric. Elsevier Health Sciences. 115-119.

Dumont JE, Maenhaut C, Christophe D, Vassart G, Roger PP. 2005. The phylogeny, ontogeny, anatomy and regulation of the iodine metabolizing thyroid, 37-42.

Ede B. 2006. Tiroit cerrahisinde tiroit hormonlarının peroperatif değişimleri. Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Guyton A. C. 1986. Liver In: Guyton AC (Ed.), Textbook of medical physiology (7th ed.), WB Saunders, Philadelphia, 1203-1208.

Guyton & Hall. 2001. Tiroidin Metabolik Hormonları. Tıbbi Fizyoloji. 10.Edisyon, 858-868.

Goldman, Joel M., Bruce R. Line, Roger L. Aamodt, ve Jacob Robbins. 1980. Influence of triiodothyronine withdrawal time on 131I uptake postthyroidectomy for thyroid cancer. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 50-4-734.

Gökhan N., Çavuşoğlu H. 1989. Tiroid Bezi ve Metabolik Hormonlar. Tıbbi fizyoloji. 3.Baskı. Nobel Tıp Kitapevi. İstanbul, 1293-1309.

Harper M. E.Seifert E. L. 2008. Thyroid hormone effects on mitochondrial energicts. Thyroid; 18:145-56.

Hennemann Georg MD, Theo-Visser PhD. 2005. Cellular uptake of thyroid hormones. The Thyroid and Its Diseases, 451-456.

Heymann W. 2008.Thyroid disorders with cutaneous manifestations. 1st ed. p. 134-156.

He K, Hu Y, Xu XH, Mao XM. 2014. Hepatic dysfunction related to thyrotropin receptor antibody in patients with Graves' disease. Exp Clin Endocrinol Diabetes; 122:368-72.

Huang, M.J. and Y.F. LIAW. 1995. Clinical associations between thyroid and liver diseases. Journal of gastroenterology and hepatology; 10(3): p. 344-350.

Inkinen J, Sand J, Nordback I 2000. Association between common bile duct stones and treated hypothyroidism. Hepatogastroenterology;47:919-21.

Keppens S, Vandekerckhove A, Moshage H, Yap S. H, Aerts R. ve ark. 1993. Regulation of glycogen phosphorylase activity in isolated human hepatocytes. Hepatology; 17: 610- 614. 46.

Kessler J, Obinger , Eales G. 2008. Factors influencing the study of peroxidase-generated iodine species and implications for thyroglobulin synthesis. Thyroid, 769-774.

Kim SJ, Lee SM. 2013. NLRP3 inflammasome activation in D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced acute liver failure: role of heme oxygenase-1. Free Radic Biol Med.;65:997-1004.

Kırım E. 2007. Propiltiyourasilin tiroid ve kalp dokusunda TC-99m mıbı up-take‟ine akut etkisi. Uzmanlık Tezi, Çukurava Üniversitesi.

Klein I, Ojamaa K. 1998. Thyrotoxicosis and the heart. Endocrinol Metab Clin North Am; 27:51-62.

Koloğlu S. 1996. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Medical Network & Nobel. 1.Baskı, 139-158.

Kuran O. Glandula 2000. Thyroidea Sistematik Anatomi, 579-83.

Lenaerts A. J.Johnson C. M. Orme I. M. 2005. Significant increases in the levels of liver enzymes in mice treated with anti-tuberculosis drugs. International Journal of Antimicrobial Agents,152-158.

Li Ling, Zhi M, Hou Z, Zhang Y, Yue Y, Yuan Y. 2017. Abnormal brain functional connectivity leads to impaired mood and cognition in hyperthyroidism: a resting-state functional MRI study. Oncotarget, 8(4), 6283

Mariotti S. 2006. Normal phsicology of the hypothalmic-pituitary-troidal system and relation to the neural system and other endocrine gland. The Thyroid and Its Diseases,67-69.

Mendel CM, Weisinger RA, Jones AL, Cavalieri RR. 1987. Thyroid hormone-binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues: A perfused rat liver study. Endocrinology;132-140.

Middleton WR. 1971. Thyroid hormones and the gut. Gut; 12:172-7.

Mullur R, Liu YY, Brent GA. 2014. Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev, 94:355-82.

Mushlin P, Gelman S. 2001. Anesthesia and the Liver. Clinical Anesthesia, 1001-67.

Nakai Y, Nakajima K, Yaoita Y. 2017. An inhibitor of thyroid hormone synthesis protects tail skin grafts transplanted to syngenic adult frogs. Zoolog Sci. 34(5), 414-418.

Nsaif, A. S., Abdulsattar, N. T. T. S. A., & Ali, Y. S. A. S. N. 2019. Association of Serum Ferritin and Lipid Profile in Patients with Thyroid Disorder. Age (year), 42(11.7), 39-6.

Ness GC, Lopez D. 1995. Transcriptional regulation of rat hepatic low-density lipoprotein receptor and cholesterol 7 alpha hydroxylase by thyroid hormone. Arch Biochem Biophys, 323:404-8.

Özata M. 2003. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavisi. Tiroid hormonları ve tiroid

hastalıklarının fizyopatolojisi. Gata Basımevi,1-15.

Paradies G, Ruggiero F, M.Dinoi. 1991. The influence of hypothyroidism on the transport of phosphate and on the lipid composition in rat-liver mitochondria. Biochim Biophys Acta, 1070:180-6.

Pratt D. S, Kaplan M. M. 2000. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. The New England journal of medicine, 342(17):1266-71.

Raspe E, Dumont JE. 1995. Tonic modulation of dog thyrocyte H2O2 generation and I-uptake by thyrotropin through the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate cascade. Endocrinology 136:965-973.

Refetoff S. 2007. Thyroid hormone serum transport proteins: Structure, properties, genes and transcriptional regulation. The Thyroid and Its Diseases,127-139.

Rosalki S. B.1971. A New Colorimetric Procedure For Blood Alcohol Determination. Analytical letters, 819-835.

Rosen HR, Keefe EB. 2000. Evaluation of abnormal liver enzymes,use of liver tests and the serology of viral hepatitis: Liver disease, diagnosis and management. 1st ed. New York; Churchill livingstone publishers, 24-35

Saha B, Maity C. 2002. Alteration of serum enzymes in primary hypothyroidism. Clin Chem Lab Med; 40:609-11.

Sencer E. 2001. Endokrinoloji Metobolizma ve Beslenme Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevi, 94-95.

Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. 1995. Anatomy of the Thyroid Gland. İn Surgical Anatomy and Technique. Springer-Verlag. New York,11-97.

Sola J, Pardo-Mindan FJ, Zozaya J. 1991. Liver changes in patients with hyperthyroidism. Liver; 11:193-7.

Şimşek E. 1992. Biyokimya; Hacettepe Taş Kitapçılık; 327-330.

Tiffany YL, Anshula OS, Ning L. 2017. Incidence of abnormal liver biochemical tests in hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf); 86:755-9.

Tokullugil A., Dirican M., Ulukaya E. 1997. Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya, Nobel Tıp Kitapları, 2.Baskı: 80-84.

Townsend CM. 2004. Physıology of the thyroid gland. Textbook of Surgery. 17th ed. Philadelphia: Saunders Comp; 950-956.

Üstdal M, Karaca L, Türköz Y. 2003 . Biyokimya. Medipress. Malatya; 173-174.

Van Steenbergen W, Fevery J, De Groote J. 1988. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin. II. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on the apparent maximal biliary secretion of bilirubin in the Wistar rat. J Hepatol

,7:229-38.

Vagvala SH, O'Connor SD. 2018. Imaging of abnormal liver function tests. Clin Liver Dis (Hoboken). May; 11(5):128-134.

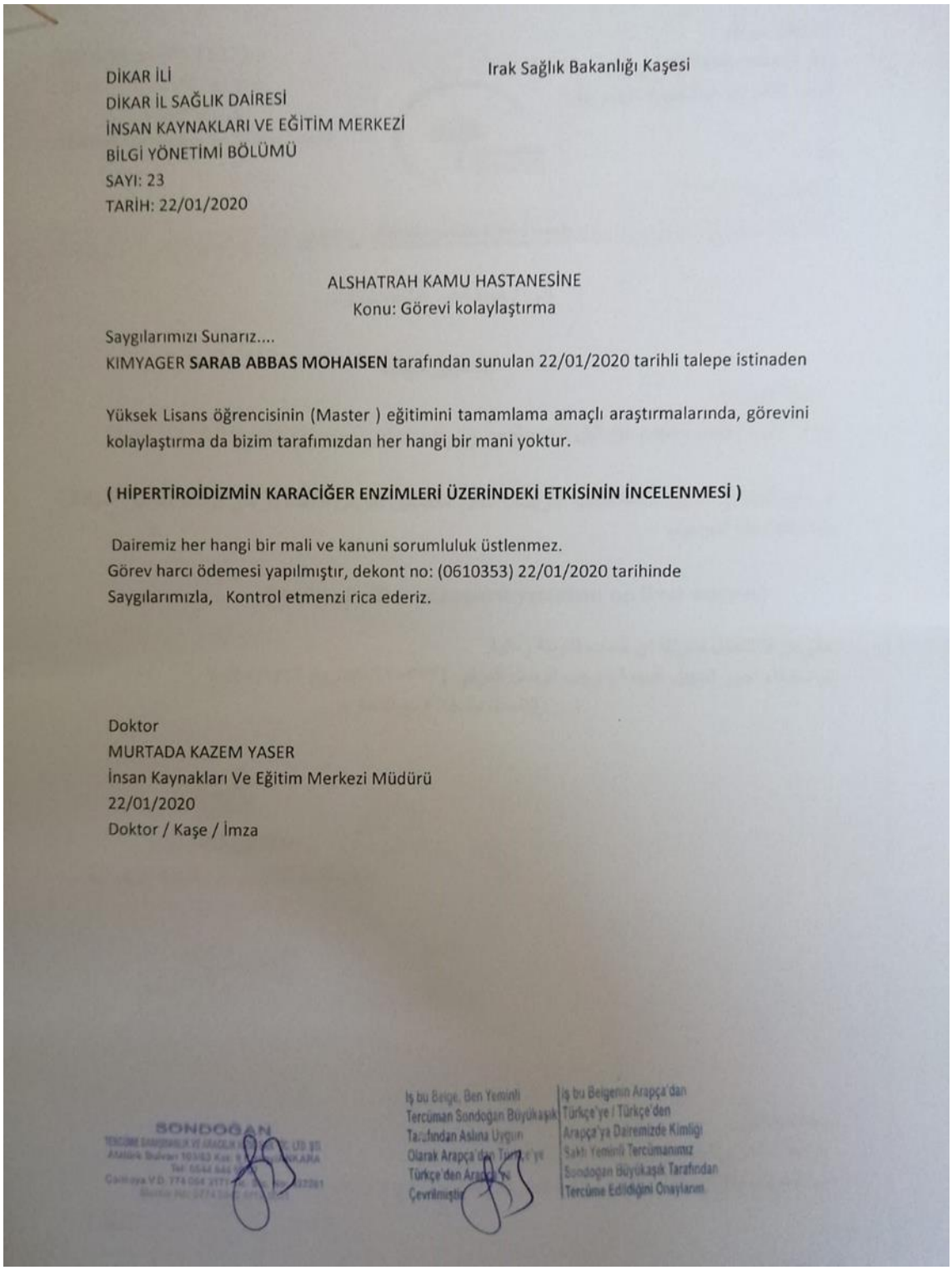
Venturi S 2001. Is there a role for iodine in breast diseases? Breast.; 10:379–382.

Yamout B. I, Zeineddine M. M, Tamim H, Khoury S. J. 2015. Safety and efficacy of fingolimod in clinical practice: The experience of an academic center in the Middle East. J Immunol, 289: 93-97.

Zimmermann-Belsing, T., A. Juul, J. Juul Holst, and U. Feldt-Rasmussen. 2004. The Insulin-like Growth Axis in Patients with Autoimmune Thyrotoxicosis: Effect of Antithyroid Drug Treatment. Growth Hormone and IGF Research; 14(3):235–44.

EK-1

Etik kurul ve araştırma formu



DİKAR İLİ
DİKAR İL SAĞLIK DAİRESİ
İNSAN KAYNAKLARI VE EĞİTİM MERKEZİ
BİLGİ YÖNETİMİ BÖLÜMÜ
SAYI: 23
TARİH: 22/01/2020

Irak Sağlık Bakanlığı Kaşesi

ALSHATRAH KAMU HASTANESİNE
Konu: Görevi kolaylaştırma

Saygılarımızı Sunarız....
KIMYAGER **SARAB ABBAS MOHAISEN** tarafından sunulan 22/01/2020 tarihli talepe istinaden

Yüksek Lisans öğrencisinin (Master) eğitimini tamamlama amaçlı araştırmalarında, görevini kolaylaştırma da bizim tarafımızdan her hangi bir mani yoktur.

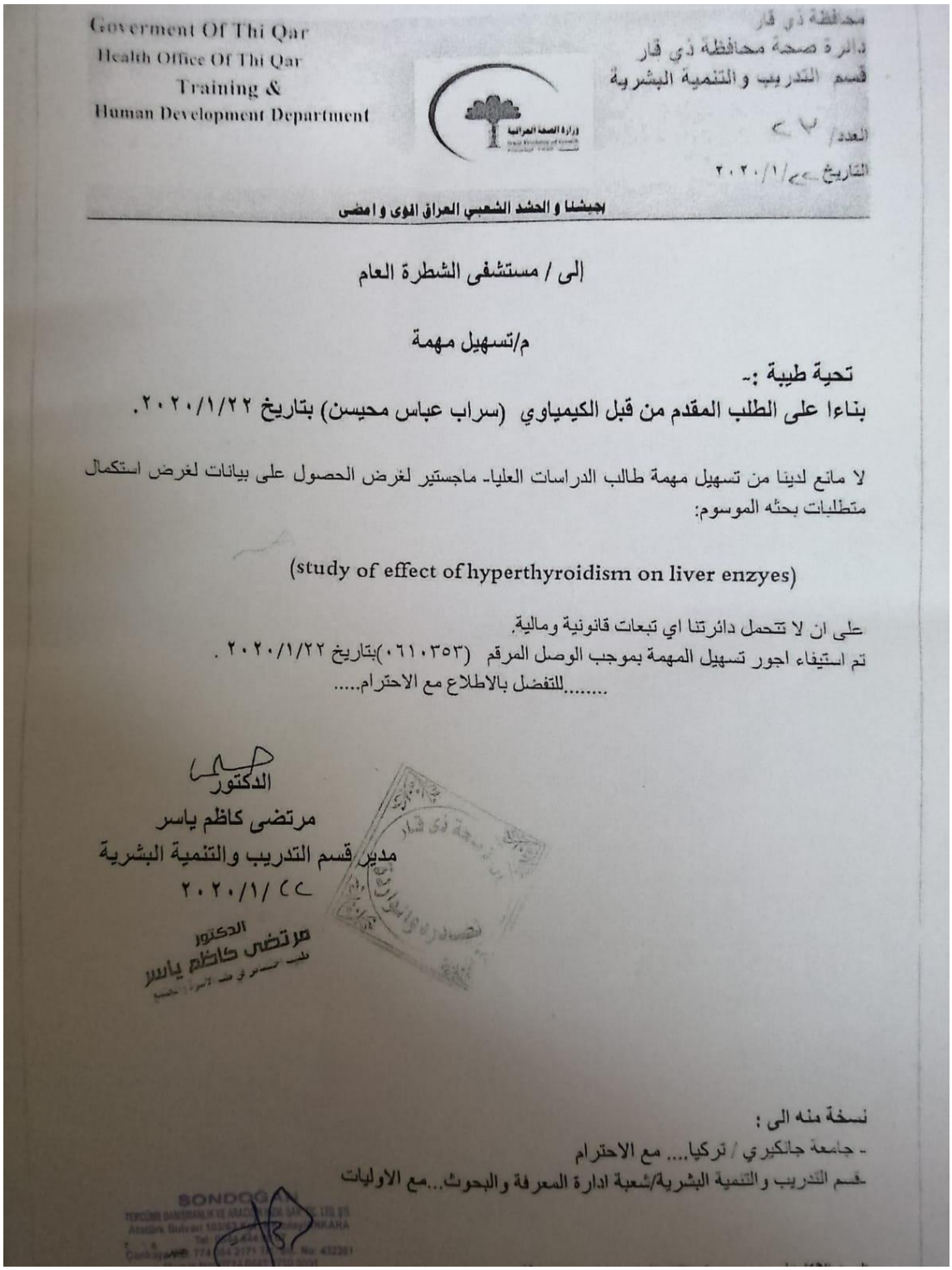
(HİPERTİROİDİZMİN KARACİĞER ENZİMLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN İNCELENMESİ)

Dairemiz her hangi bir mali ve kanuni sorumluluk üstlenmez.
Görev harcı ödemesi yapılmıştır, dekont no: (0610353) 22/01/2020 tarihinde
Saygılarımızla, Kontrol etmenzi rica ederiz.

Doktor
MURTADA KAZEM YASER
İnsan Kaynakları Ve Eğitim Merkezi Müdürü
22/01/2020
Doktor / Kaşe / İmza

İş bu Belge, Ben Yeminli Tercüman Sondoğan Büyükaşık Tarafından Aslına Uygun Olarak Arapça'dan Türkçe'ye / Türkçe'den Arapça'ya Çevrilmiştir

İş bu Belgenin Arapça'dan Türkçe'ye / Türkçe'den Arapça'ya Dairemizde Kimliği Sabit Yeminli Tercümanımız Sondoğan Büyükaşık Tarafından Tercüme Edildiğini Onaylarım.



محافظة ذي قار
دائرة صحة محافظة ذي قار
قسم التدريب والتنمية البشرية

Goverment Of Thi Qar
Health Office Of Thi Qar
Training &
Human Development Department

العدد/ ٧ ٢
التاريخ ٢٠٢٠/١/٢٢

جيشنا والحشد الشعبي العراق اقوى وامضى

إلى / مستشفى الشطرة العام

م/تسهيل مهمة

تحية طيبة :-

بناءا على الطلب المقدم من قبل الكيمياوي (سراب عباس محيسن) بتاريخ ٢٠٢٠/١/٢٢.

لا مانع لدينا من تسهيل مهمة طالب الدراسات العليا- ماجستير لغرض الحصول على بيانات لغرض استكمال متطلبات بحثه الموسوم:

(study of effect of hyperthyroidism on liver enzyes)

على ان لا تتحمل دائرتنا اي تبعات قانونية ومالية.
تم استيفاء اجور تسهيل المهمة بموجب الوصل المرقم (٠٦١٠٣٥٣)بتاريخ ٢٠٢٠/١/٢٢ .
.....للتفضل بالاطلاع مع الاحترام.....

الدكتور
مرتضى كاظم ياسر
مدير قسم التدريب والتنمية البشرية
٢٠٢٠/١/ ٢٢

الدكتور
مرتضى كاظم ياسر

نسخة منه الى :
- جامعة جانكيري / تركيا.... مع الاحترام
-قسم التدريب والتنمية البشرية/شعبة ادارة المعرفة والبحوث...مع الاوليات

EK-2

Anket formu

Anket Formu No. (1)

Amaçlanan bir araştırma çalışmasına gönüllü olarak davetlisiniz (**Thi Qar Şehrindeki Hipertroid Hastalarında Hipertiroidizmin Karaciğer Enzimleri Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi**). Araştırmacı (**SARAB ABBAS MOHAISEN**), ALŞatrah Genel Hastanesi'nde (**Prof. Dr Melike BİLGİ KAMAÇ**) Cankiri Karatkin Üniversitesi / Türkiye.

Aşağıda imzası bulunan ben, araştırma hakkında bana verilen bilgileri okudum / anladım ve tüm sorularım tatmin edici bir şekilde cevaplandı, bu araştırmaya katılmayı kabul ediyor, araştırmadan istediğim zaman sebepsiz olarak çekilme hakkını saklı tutuyorum ve bana herhangi bir zarar vermeden veya bana karşı önyargılı olmadan.

Araştırmanın amaçları, toplanacak veriler / örnekler ve araştırma tamamlandıktan sonra bu veriler / örneklerle nasıl başa çıkılacağı konusunda bilgilendirildim. Hakkımda sağlanan veya toplanan tüm bilgilerin tam bir gizlilik içinde ele alınacağını ve kimliğimin tanımlanmasına neden olabilecek herhangi bir şekilde ifşa edilmeyeceğini anlıyorum. Ayrıca, araştırma verilerinin yukarıda belirtildiği gibi bilgilerin gizliliğine tabi olarak yayınlanabileceğini de kabul ediyorum.

Isim ve İmza

Tarih

Kısır eşler için anket numarası (2)

Hastanın Numarası		
Hastanın Adı		
Hastanın yaşı	○ 18yaş üstü	○ Bahsetme yaşı
Hasta evli mi?	○ EVET	○ HAYIR
Hasta şehir veya köyde mi yaşıyor?	○ EVET	○ HAYIR
Hasta ilaç alıyor mu?	○ EVET	○ HAYIR
hasta kronik hastalıklardan muzdarip mi?	○ EVET	○ HAYIR
Hasta akıl hastalığından muzdarip mi?	○ EVET	○ HAYIR
Hasta diyet yapıyor mu?	○ EVET	○ HAYIR
Hasta sigara kullanıyor mu?	○ EVET	○ HAYIR

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Sarab Mohaisen

Doğum tarihi ve yeri : 1986 Iraq / Thi Qar

Telefon : 05357330319

E-posta : sarab.alsaadi@gmail.com

Eğitim durumu (kurum/yıl)

Lise **:** Al-Shatrah Kız lisesi 2004

Lisans : Thi Qar Üniversitesi 2008

Çalıştığı kurum /kurumlar ve yıl

Sağlık Bakanlığı / Dhi Qar Sağlık Departmanı 2012