T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ TANI ALMIŞ HİPOTROİD VE HİPERTROİD HASTALARINDA İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Fatma ÖZDEMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Mustafa ÜNALDI

KONYA–2011

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ TANI ALMIŞ HİPOTROİD VE HİPERTROİD HASTALARINDA İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Fatma ÖZDEMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Mustafa ÜNALDI

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 10202022 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA - 2011

i. ONAY SAYFASI

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Fatma ÖZDEMİR tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	Prof.Dr.Mustafa ÜNALDI Selçuk Üniversitesi	İmza
Danışman:	Prof.Dr.Mustafa ÜNALDI Selçuk Üniversitesi	İmza
Üye:	Prof.Dr.Mustafa ÜNALDI Selçuk Üniversitesi	İmza
Üye:	Prof.Dr.Ali Muhtar TİFTİK Selçuk Üniversitesi	İmza
Üye:	Prof.Dr.Hüseyin UYSAL Selçuk Üniversitesi	İmza

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu ……/……/…… tarih ve …… sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

İmza

Prof.Dr.Orhan ÇETİN

Enstitü Müdürü

ii. ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmamda daima bana yol gösteren değerli hocalarıma,

Yüksek lisans sürecimde tez aşamamda bana yardımcı olan bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, ilgisine ve emeğine minnettar olduğum değerli hocam Prof.Dr. Mustafa ÜNALDI' ya,

Beni bugünlere getiren, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili anneme, babama ve beni destekleyen kardeşime,

Değerli hocalarım Prof.Dr. Ali Muhtar TİFTİK'e ve Prof.Dr. Hüseyin UYSAL'a,

Biyokimya uzmanlarına ve özellikle Uzm. İsmail ÖZTOK'a,

Biyokimya asistanlarına ve istatistik hocam Prof.Dr. Sait BODUR'a,

Meram Tıp Fakültesi halk sağlığı hocalarından Prof.Dr. Kemal Tahir ŞAHİN'e,

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü, değerli hocamız Prof.Dr. Orhan ÇETİN'e,

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Yardımcısı Prof.Dr. Hüseyin ERDEM'e,

Sağlık Bilimleri Enstitüsünde çalışan memurlara,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Fatma ÖZDEMİR

iii. İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ 1
1.1. Tiroid 4
1.1.1. Tiroid Hormonlarının Metabolizması 8
1.1.2. Tiroidin Metabolizma Üzerine Etkileri 8
1.1.3. Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Salgı Mekanizması 11
1.1.4. Tiroid Hormonlarının Sistemler Üzerine Etkisi 13
Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi 13
Sinir sistemi üzerine etkisi 14
Sindirim sistemine etkisi 15
Solunum sistemine etkileri 15
Büyüme ve gelişme üzerine etkisi 15
Üreme sistemi üzerine etkisi 17
Diğer steroid hormonlar üzerine etkisi 17
Kaslara etkisi 18
1.2. Hipertiroidizm 18
1.2.1.Hipertiroidizm Nedenleri 19
1.2.2. Hipertiroidizmin Klinik Özellikleri 20
Cilt ve ekstremiteler 20
Kardiyovasküler sistem 20
Nöromüsküler sistem 20
Gastrointestinal sistem 20
Hematolojik sistem 21
Endokrin sistem 21
Gözler 21
1.3.Hipotiroidizm 21
1.3.1.Hipotiroidizm Nedenleri 21
1.3.2. Hipotiroidizmin Klinik Özellikleri 22
Deri 22
Sinir sistemi 23
Kardiovasküler sistem 23

Solunum sistemi 23
Gastrointestinal sistem 24
Hematopoetik sistem 24
Lökomotor sistem 24
Metebolizma 24
Endokrin sistem 24
Reprodüktif sistem 25
1.3.3. Hipotiroidizm ve Kardiyovasküler Hastalık 26
Ateroskleroz 26
Kardiyovasküler risk faktörleri 27
Lipidler 27
Hipertansiyon 28
Sigara 28
Endotelyal disfonksiyon 28
Homosistein 29
CRP, insülin direnci ve koagülasyon anormallikleri 29
1.4. İskemi -Modifiye Albümin (IMA) 30
1.4.1. Albüminin Fizyolojik Görevleri 35
1.4.2. IMA'nın Zamansal Kinetiği 36
1.4.3. Neden IMA? 38
1.4.4. IMA Yükselmesine Sebep Olan Nedenler 39
1.4.5. Albümin Kobalt Bağlanma Testi (ACB) 39
2. GEREÇ ve YÖNTEM 41
2.1. Çalışma Şekli 41
2.2. Olgu Seçimi 41
2.3. Örneklerin Toplanması ve Saklanması 41
2.4. Biyokimyasal Analizler Cihazlar ve Teknik Araç-Gereçler 41
2.4.1. İskemi-Modifiye Albümin Tayini 42
2.4.2. Albümin Tayini 43
2.4.3. İstatistiksel Analiz 43
3. BULGULAR 44
4. TARTIŞMA 48
5. SONUÇ ve ÖNERİLER 55

6.ÖZET……..56
7. SUMMARY 57
8. KAYNAKLAR 58
9. ÖZGEÇMİŞ..... 64

iv. SİMGELER VE KISALTMALAR

ABSUs : Absorbans Units (Absorbans Üniteleri)

ACB : Albümin Kobalt Bağlanma Testi

ATP : Adenozin 5'-trifosfat

BD-IMA : Bize Göre Düzeltilmiş İskemi Modifiye Albumin

BMR : Bazal Metabolik Hız

Ca^{+2} : Kalsiyum İyonu

CK : Kreatin Kinaz

$Co^{+1,+2}$: Kobalt İyonu

CPK : Kreatin Fosfokinaz

CRP : C-Reaktif Protein

cTnT : Troponin T

$Cu^{+1,+2}$: Bakır İyonu

D-IMA : Albümine Göre Düzeltilmiş İskemi Modifiye Albümin

DIT : Diiyodotirozin

DM : Diabetes Mellitus

DTT : Dithiothreitol

EKG : Elektrokardiyogram

EKO : Ekokardiyografi

FDA : Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)

FSH : Folikül Stümilan Hormon

GH : Büyüme Hormonu

H_2O_2 : Hidrojen Peroksit

HDL : High Density Lipoprotein(Yüksek Dansiteli Lipoprotein).

OH^- : Hidroksil Radikali

HSA **:** Human Serum Albümin (İnsan Serum Albümin).

IMA **:** İskemi Modifiye Albümin

K^+ **:** Potasyum İyonu

KVH **:** Kardiyovasküler Hastalık

LDL **:** Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein).

LH **:** Lüteinleştirici Hormon

MIT **:** Monoiyodotirozin

mRNA **:** Messenger RNA

Na^+ **:** Sodyum İyonu

O_2^- **:** Moleküler Oksijen

SAK **:** Subaraknoid Kanama

SSS **:** Santral Sinir Sistemi

ST3 **:** Serbest T3

ST4 **:** Serbest T4

sTSH **:** Sensitif Tiroid Stimüle Edici Hormon

T3 **:** Triiyodotironin

T4 **:** Tiroksin

TBG **:** Tiroksin Bağlayan Globulin

Tg **:** Tiroglobulin

TH **:** Troid Hormonu

TRH **:** Tirotropin Releasing Hormon

TSH **:** Tiroid Stimüle Edici Hormon

TTR **:** Ttranstiretin

TTR-TBPA **:** Tiroksin Bağlayan Prealbümin

1. GİRİŞ

Tiroid hormonları vücudumuzdaki hemen her hücre ve dokunun fonksiyonlarını düzenleyici role sahiptir. Az miktarda salgılanmaları vücut fonksiyonlarının yavaşlamasına, fazla miktarda salgılanmaları vücut fonksiyonlarının hızlanmasına neden olmaktadır (Koloğlu 1996).

Hipertiroidizm; tiroid bezi tarafından tiroid hormonlarının aşırı miktarda salgılanması ve dokuların aşırı miktarda hormona maruz kalmasına bağlı olarak ortaya çıkan klinik bir durumdur (Kırım 2007).

Hipotiroidi, tiroid hormonlarının eksikliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan bir sendromdur ve metabolik bir yavaşlama ile karekterizedir (Yıldırım 2008).

Taşikardi, palpitasyon, sistolik hipertansiyon gibi hipertiroidizmin birçok bulgusu kardiyovasküler sistem ile ilgilidir (Channick ve ark 1981).

Hipertiroidinin klinik bulgularının önemli bir kısmı tiroid hormonunun kardiyovasküler sistem üzerine etki göstermesi sonucu ortaya çıkmaktadır (Dillmann 2006). Hipertiroidide kalp hızı ve atım volümü artmıştır. Çarpıntı, taşikardi, sistolik kan basıncında artma, diastolik kan basıncında düşme görülür (İlicin ve ark 2003, Satman ve ark 2007).

Hipotiroidizmli hastalarda kilo alımı, uyku eğilimi, egzersiz kapasitesinde azalma ve soğuğa karşı intolerans görülür. Daha ağır hastalarda kabızlık, seste kalınlaşma, saç dökülmesi, tırnaklarda kırılma, kolesterol seviyelerinde artış, miksödem, kretinizm, ciltte kuruluk ve guatr görülür. Hipotiroidizm nedenleri arasında en sık görüleni iyot eksikliğidir (Schmid ve ark 2006, Kurşunluoğlu 2007).

Hipotiroidizm nontiroidal hastalıklı yaşlı bireylerde oluşma olasılığı çok yüksek olan yaygın bir hastalıktır**.** Kardiyovasküler, gastrointestinal ve metabolik hastalıklar (sinusal bradikardi, gastrointestinal sekresyon ve motilitesinin değişimi gibi) hipotiroidizmin ana bilinen klinik semptomlarıdır. Bu semptomlar, anatomik bozukluklara, kardiyovasküler, serebrovasküler hastalıklara neden olabilir. Ayrıca iskelet gelişiminin gecikmesine ve mental bozukluklara neden olmaktadır (Pu-Qing ve Hong 2005,Kurşunluoğlu 2007).

Hipertiroidide iskelet kasında olduğu gibi, miyokardın izovolümetrik gevşeme zamanı uzamıştır. Preejeksiyon zamanı ve preejeksiyon süresinin sol ventrikül ejeksiyon süresine oranı artmıştır. Kapiller geçirgenlik arttığı için hastaların üçte birinde periferik ödem, akciğerlerde interstisyel ödem, plevral efüzyon ve perikardial efüzyon görülmektedir (Shenoy ve Goldman 1987).

Hipotiroidizmde görülen kardiak bulgular, kardiak dilatasyon, sinüsal bradikardi, hipotansiyon, kalp seslerinin derinden duyulması, ödem ve ortopne, asit gibi konjestif kalp yetmezliği bulgularıdır. Efor dispnesi ve plevral efüzyon nispeten sıktır (Shenoy ve Goldman 1987).

Hipotiroidizmde görülen en sık EKG bulgusu sinüs bradikardisidir. Ayrıca P amplitüdü azalmış, QT mesafesi ve QRS genişliği artmıştır. Bu değişiklikler nedeniyle, 're-entry' tarzındaki ventriküler disritmi sıklığı artmaktadır. Plevral efüzyonu olan hastalarda voltaj düşüklüğü görülür (Surawicz ve Manigiardi 1977).

Hipotiroidizmde kalp yetmezliğinin tedavisi digitale yanıt azaldığı için güçtür (Ladenson ve ark 1982).

Hipotiroidizmde görülen hemodinamik bulgular kalp debisi, atım hacmi, kan ve plazma hacminin azalmasıdır (Shenoy ve Goldman 1987).

Hipotiroidizmli erişkinlerde hipertansiyon sıklığı normal toplumdan daha sıktır; bu bulgu çocuklarda tanımlanmasa da her yaşta görülen hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi ateroskleroz riskini artırmaktadır (Shenoy ve Goldman 1987).

Hipertiroidizmde olduğu gibi, hipotiroidizmde de görülen kalp sorunları da asıl hastalığın tedavisi ile düzelir (Ladenson ve ark 1982).

Hipertiroidizmde görülen kalp sorunlarının en iyi tedavisi hipertiroidizmin kontrol altına alınmasıdır. Atrial fibrilasyon %75 oranında hipertiroidizmin düzelmesinden sonraki 3 hafta içinde normale döner (Nakazawa ve ark 1982).

Serbest radikallerin tiroid hastalıklarının patogenezinde ve hastalığın ilerleyen safhalarında gözlenen komplikasyonlarından sorumlu olduğu bildirilmiştir (Bianchi ve ark 1999).

Bütün biyolojik sistemlerde enerji oluşturmak için karbonhidrat ve yağların yakılması, yani oksidasyona maruz kalmaları gerekmektedir. Böylece biyolojik sistemlerde gerekli enerji temin edildiği gibi pek çok sayıda da serbest oksijen radikalinin oluşumuna neden olabilecek reaksiyonlar gerçekleşmektedir (Scandalios 2002).

Serbest oksijen radikallerin tahrip edici etkilerine karşı organizmada geliştirilmiş olan güçlü doğal savunma sistemleri vardır ve bunlar serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarı ile sonuçlanan reaksiyonları önlemektedir. Hücrelerin korunmasına yönelik olan bu olay, normal koşullarda yeterli miktarda koruyucu enzim ve kimyasal bileşiklerin sentezlenmesi şeklinde ortaya çıkmaktadır (Stocker 1987,Scandalios 2002).

Hipertiroidizm, artan oksijen kullanımının eşlik ettiği ve reaktif oksijen ürünlerinin meydana gelmesi sonucunda antioksidatif faktörlerde değişikliklerin görüldüğü hipermetabolik bir durumdur. Enerji metabolizması ve ısı oluşumu normale nazaran daha çok uyarıldığından bazal metabolizma hızı artmaktadır (Koloğlu 1996).

Hipotiroidizmde ise genel bir metabolik yavaşlama söz konusudur. Enerji metabolizmasında oluşan yavaşlama O_2 tüketiminde azalmaya, bazal metabolizma hızının düşmesine ve dolayısıyla metabolik baskılanmaya neden olmaktadır (Özata 2003).

Son yıllarda iskemi durumlarında serum albümin yapısında değişikliklerin oluştuğunun belirlenmesi yeni bir serum kardiyak iskemi belirtecinin bulunmasına olanak sağlamıştır. Albüminin yapısındaki son amino terminal, kobalt, bakır ve nikel gibi geçiş metallerinin bağlandığı bölgedir. İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bozulması gibi nedenler bu geçiş metallerinin albüminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır. Yapısında değişiklik meydana gelmiş olan bu albümine “iskemi-modifiye albümin (IMA)” adı verilir ve albümin molekülündeki değişiklikler, hasta serumuna bir miktar kobalt eklenerek kolorimetrik olarak ölçülebilir. IMA konsantrasyonlarındaki artma miyokard iskemisini gösteren erken bir belirteç olarak akut koroner sendromlu hastaların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Pantazopoulos ve ark 2009).

İskemi sırasında HSA (insan serum albümin)'nın amino terminal (N-terminal) ucunda meydana gelen birkaç değişikliğe, oksidatif serbest radikaller sebep olmaktadır ve özellikle kobalt gibi geçiş metallerinin bağlanma kapasitesini azaltmaktadır (Pantazopoulos ve ark 2009).

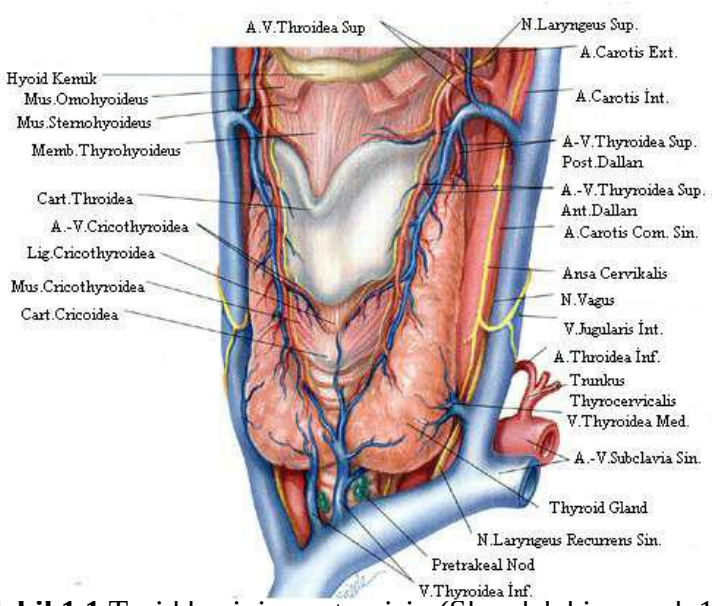
İskemi-Modifiye Albümin (IMA) miyokardial iskeminin yeni belirteci olarak kullanılmaktadır (Aparci ve ark 2007). IMA seviyeleri, akut miyokard infarktüsünde akut koroner sendromla bağlantılı olarak artmaktadır (Hacker ve ark 2007).

Hipertirodizm, oksidatif stresin arttığı hipermetabolik bir süreçtir. Hipotiroidizmde ise bunun zıttı bir durum mevcuttur. İskemi modifiye albümin oksidatif stresle de ilişkili olduğu bulunmuş yeni bir akut koroner sendrom belirtecidir**.** Kardiyovasküler etkinin sebepleri ve sonuçları tartışılırken akla tiroidin metabolizma üzerinde O_2 kullanımı gelir. Sebep sonuç üzerinde düşünürken tiroid hem kalpten etkilenen hemde kalbi etkileyen bir pozisyonda bulunmaktadır. Dolayısıyla tiroid hastalıklarında bu sebep sonuç ilişkisi vardır. Bizde bu sebep-sonuç ilişkisini değerlendirmek üzere kalp belirteci IMA'nın tiroid hastalıklarından nasıl etkilendiği üzerinde düşündük.

Ancak literatürde hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarında IMA çalışıldığına dair bir bilgi bulamadık. Sonuç olarak IMA üretiminin hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarındaki durumunun nasıl olduğu araştırılmaya muhtaçtır. Bizde bu çalışmayı tiroid fonksiyon bozukluğunda iskemi markırı IMA'nın değişip değişmediğinin anlaşılması amacıyla planladık. Böylece literatüre önemli bir katkıda bulunacağımızı umuyoruz.

1.1. Tiroid

Normal erişkin tiroit bezi, insan boynunda yer alan, açık kahverengi renkte, sert, 15–20 gram ağırlığında bir endokrin dokudur. Ortada istmus ile birleşen iki lobdan oluşur. Loblar ortalama 4 cm uzunluğunda, 2 cm eninde ve 2 cm kalınlığındadır. Üstte tiroit kıkırdağına kadar uzanırlar. İnsanların %80'inde bu yapılara ilave olarak; istmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur (Skandalakis ve ark 1995, Ede 2006) (Şekil 1.1).

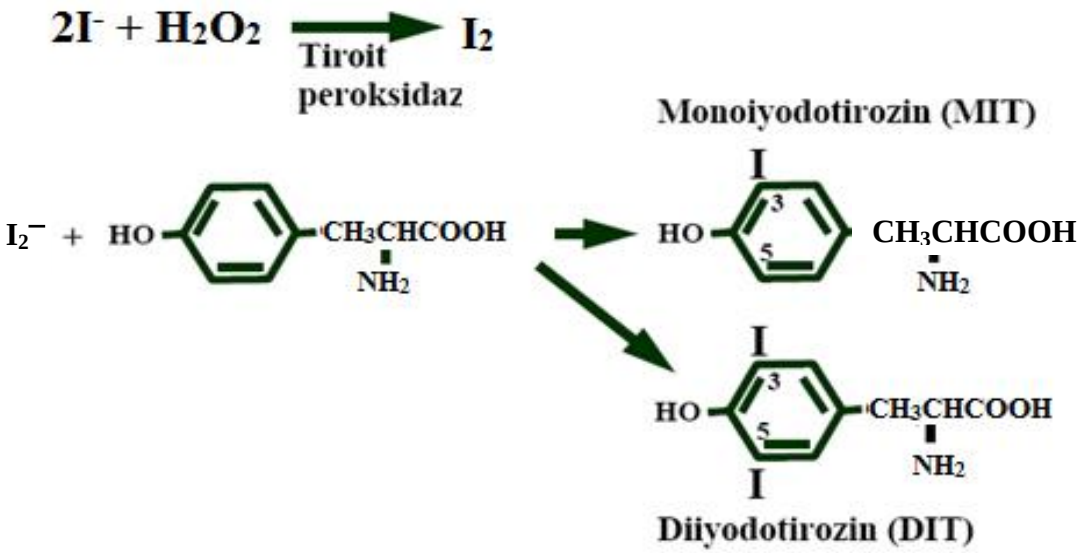


Şekil 1.1. Troid bezinin anatomisi (Skandalakis ve ark 1995, Ede 2006)

Mikroskopik olarak tiroit; 20–40 folikülden oluşan lobüllere bölünmüştür. Her bir folikül, küboidal epitel ile çevrilidir ve merkezinde epitelyal hücrelerden salınan kolloid içerir. Epitelyal hücreler, pitüiter bir hormon olan TSH etkisi altında salgılama yaparlar (Henry 1997).

Tiroidin folikül hücreleri tiroglobin sentezlerler. Tiroglobin, folikül hücresi yüzeyindeki mikrovilluslar aracılığı ile folikül boşluğuna verilir. Tiroidin folliküler hücrelerinden tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonları salgılanır. T3 ve T4 genel anlamda bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır. Hücre içinde bulunan nükleus reseptörlerine bağlanarak protein yapımını regüle ederler. Ayrıca mitokondrilerde oksidasyon olaylarını hızlandırırlar. Membran yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini kontrol etmek gibi diğer fonksiyonları da vardır. Bu bağlamda tiroid hormonları yaşam için mutlak gereklidir (Dere 1990).

T3 ve T4 sekresyonu anterior hipofizden salgılanan tiroid stimüle edici hormonun (TSH) kontrolü altındadır. Tiroksin ve triiyodotironin sekresyonunun artmasıyla metabolizma hızı %60–100 oranında artabilir. Salgının ortadan kalkması ise metabolizma hızını normalin %40 altına düşürür (Hansen 1997).

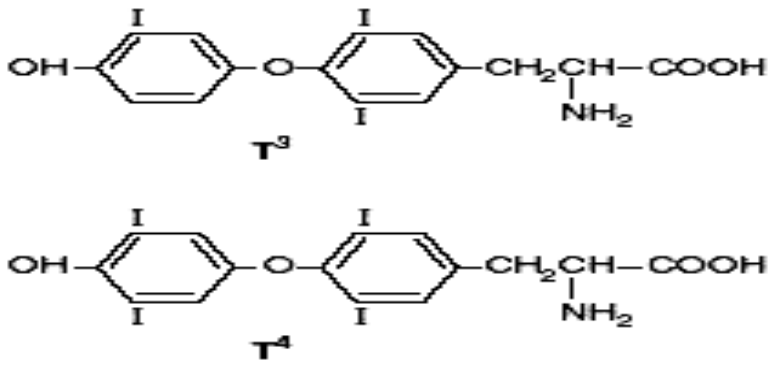


Şekil 1.2. Monoiyodotirozin (MIT) ve Diiyodotirozin (DIT) oluşumu (Ede 2006).

Tiroid hormonu üretiminin normal olarak gerçekleşebilmesi için yeterli miktarda iyot alınması gereklidir (Fountoulakis ve ark 2006). Tiroid hormonunun normal üretimi için iyodürler şeklinde her yıl yaklaşık 50 miligram veya 1mg/hafta iyot alınması gerekmektedir. Günlük iyot gereksiniminin % 90'ı gıdalar, % 10'u içme suyundan sağlanır. Plazmada inorganik iyot halinde bulunur ve düzeyi 0. 1–0. 5 g/dl arasındadır. Dolaşımdaki iyotun beşte biri seçici olarak tiroid bezi hücreleri tarafından kandan alınarak tiroid hormonlarının sentezi için kullanılır (Fountoulakis ve ark 2006).Tiroid hormonlarının oluşumu ekzojen iyot alımına bağımlıdır. Follikül hücresinde tirozine bir iyot bağlanması ile monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanması ile diiyodotirozin (DIT) oluşur. İki DIT eşlendiğinde T4, bir MIT ile bir DIT eşlendiğinde T3 meydana gelir. Tiroid hormonları tiroglobuline (Tg) bağlı olarak follikül içindeki kolloidde depolanır. Bu depo vücudun 1–3 aylık ihtiyacını karşılamaya yeterlidir. T3 ve T4 tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salgılanır ve tamamına yakını plazma proteinlerine bağlanır. Bu hormonlara bağlanma eğilimi en yüksek olan taşıyıcı protein bir glikoprotein olan tiroksin bağlayan globulin (TBG) olup tiroid hormonlarının 2/3'ünü bağlar. TBG'nin T3'e bağlanma eğilimi daha düşüktür. Tiroid hormonlarının 1/4'ü tiroksin bağlayan prealbümine (TBPA), 1/10 kadarı da albümine bağlanır. Plazmadaki tiroid hormonlarının %0, 02'si serbest haldedir ve bunlar fizyolojik olarak aktif fraksiyonu

oluşturur. Tiroid bezinden salgılanan hormonun %90'ı T4, %10'u ise T3'tür. Bununla birlikte T4'ün önemli bir bölümü (%75–85) kanda T3'e çevrilir (T4'ün T3'e deiyodinasyonu). Bu çevrilme çok önemlidir; çünkü T3 plazmada 10–20 kat daha az miktarda bulunsa da; T4'ten dört kat daha aktiftir. T3'ün yarılanma ömrü bir gün iken T4'ün yedi gündür. Tiroid hormonları hedef hücreye pasif diffüzyonla veya ATP (adenozin trifosfat) bağımlı aktif transportla geçer. Daha sonra hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar (Hansen 1997).

Karaciğerde yapılan albümin, 66.5 kDa molekül ağırlığında olan bir proteindir. Hormonların albümine bağlanma eğilimi; TBG ve TTR'den azdır. Ancak serum albümin düzeyi çok yüksek olduğundan; T4'un % 15-20'si, T3'un % 10'u albüminle taşınır. Tiroid hormonlarının, lipoproteinlere bağlanmasının önemi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu hormonlar, en çok yüksek dansiteli lipoproteinlere bağlanarak taşınır. T4'un % 6'sı ve T3'un % 3'u yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile taşınır. Serum taşıyıcı proteinlerin en önemli görevi; tiroid hormonlarının tiroid dışında depolanmalarını ve hormonların istenilen bölgelere gitmesini temin etmektir (Dabon-Almirante ve Surks 1998, Kurşunluoğlu 2007).

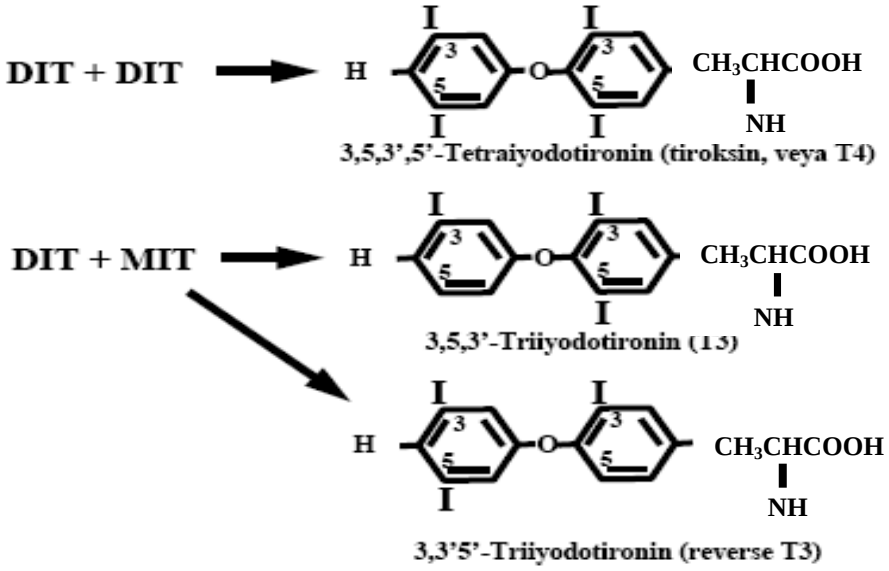


Şekil 1.3. T_3 ve T_4'ün kimyasal yapısı (Kırım 1997).

Tiroid hormon ve metabolitleri, serumda çeşitli proteinlere bağlı olarak taşınırlarsa da T4'un % 0. 03'u, T3'un % 0. 3'u, dokuların hormon gereksinimini karşılamak ya da metabolik ürünlere dönebilmek için serbest halde bulunur.

1.1.1. Tiroid Hormonlarının Metabolizması

Tiroid hormonların metabolizmasının düzenlenmesinde önemli aktivasyon süreçleri vardır. Bu önemli süreçlerden biri deiyodinasyon metabolizmasıdır. Deiyodinasyon tiroid hormonlarının inaktivasyonu gibi aktivasyonu sağlayabilen ve değiştirilemeyen bir süreçtir. Başka bir önemli yolu sülfasyondur (Veerle ve ark 2000). İki tip deiyodinasyon reaksiyonu vardır. Birincisi; 5′-deiyodinasyon olup, fenolik halkadan 5′ ya da 3′ pozisyonundaki iyot atomunun ayrılmasıdır. Deiyodinasyon reaksiyonunun ikincisi 5-deiyodinasyon'dur. Burada, tirozin halkasından 5 ya da 3 pozisyonundaki iyot atomunun ayrılması söz konusudur. Bu reaksiyon, 5-deiyodinaz enzimi tarafından katalize edilir Serbestleşen iyot dolaşıma geri verilir ve metabolik havuza geri girer. Geride kalan T4 ve T3, suda eriyebilir hale gelip, idrar ve safrayla atılabilmeleri için glukronik asitle konjuge edilir. Atılan iyodotironinlerin bir kısmı, ince bağırsaktan geri emilerek enterohepatik dolaşıma girer. Atılımın yaklaşık üçte biri safrayla olur, ancak tiroksinin % 50'si geri emilir (Ede 2006, Kurşunluoğlu 2007)



Şekil 1.4. Tiroit hormonlarının biyokimyasal yapıları(Ede 2006,Kurşunluoğlu 2007).

1.1.2.Troidin Metabolizma Üzerine Etkileri

Bazal Metabolik Hızı (BMR) Üzerine Etkileri: Tiroid hormonları bazal metabolizmayı düzenler ve vücut ısısının dengede kalması için önemlidir ve ayrıca

hücre içine giren tiroid hormonlarının bir bölümü sitozoldeki kendine özgü proteine ve mitokondri iç zarındaki reseptöre bağlanarak oksijen tüketimini, mitokondrilerin sayısını ve etkinliğini arttırır (Yılmaz 1999).

Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkileri: Tiroid hormonları, hücrelere glikolizi, glikojenolizi, glukoz alınmasını ve sindirim kanalından glukoz ve galaktoz emilimini artırır. Glikojen depolarında katekolaminler tarafından uyarılan glukoz salınımını artırmakta ve insülinin hepatik yıkımını etkilemektedirler. İnsülinin etkisini güçlendirerek hatta salınımını artırarak glikozun sindirim kanalından emilimini, hücre içine girişini, hücreye alınmasını artırır (Yılmaz 1999).

Yağ Metabolizması Üzerine Etkileri: Tiroid hormonları, lipidlerin yapımını, mobilizasyonunu ve yıkımını uyarır. Bu etkisini adenilat siklaz-siklik AMP sistemini uyarmakla ve dokuları diğer yağ yıkılmayan maddelere duyarlı hale getirmekle yapar. Bu şekilde tiroid hormonlarının etkisiyle yağların enerji kaynağı olarak kullanımı artar, kanda ve karaciğerde yağlar azalır. Tiroid hormonları depo edilen yağları hızla eritir ve tüketir (Kurşunluoğlu 2007).

Yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin açığa çıkışını artırmaktadır. Tiroid hormonlarının hem yağ oluşumunu hem de yıkımını artırmasının amacı vücuda ısı sağlamaktır. Bu etkisine termojenik etki denir. Tiroid hormonları karaciğerde kolesterol oluşumunu artırır, fakat oluşan kolesterolun safra asitlerine dönüşümü, safra ile barsaklara geçişini ve buradan da dışkı ile atılmasını kolaylaştırır (Yılmaz 1999).

Protein Metabolizması Üzerine Etkileri: Tiroid hormonları hemen bütün dokularda protein ve özel enzimlerin oluşumunu artırır ve azotlu ürünlerin atılımını azaltır. Bu etki kısa sürede ribozomlarda, daha uzun sürede ise gen düzeyinde protein oluşumunu artırır. Tiroid hormonları, protein yapımı, aktivasyonu ve yıkımında aktif rol oynarlar. Tiroid hormonların protein metabolizmasına etkisi genel metabolizma üzerine olan etkilerin temelini oluşturur. Çünkü protein oluşumunun artması sebebiyle özel enzimlerin, mitokondrilerin oluşumu ve etkinliği de artar (Kurşunluoğlu 2007). Protein ve lipid metabolizması üzerinde tiroid hormonların rolü, etkileri bifazik özelliktedir. Yüksek konsantrasyonlarda katabolikken, düşük konsantrasyonlarda anaboliktirler (Veerle ve ark 2000).

Su ve Elektrolit Metabolizması Üzerine Etkisi: Tiroid hormonları böbreklerden potasyum, kalsiyum ve fosfor atılmasını artırır, böbrek işlevini kolaylaştırır ve idrarla fazla su çıkarılmasına neden olur. Böylece hücre dışındaki mukoproteinleri azaltarak bedende depolanmasını önler ve kanın sıvı kesimini artırır. Tiroid hormonunun yetersizliğinde böbrekler, akciğerler ve deri yoluyla su kaybı azalır. Bu yüzden organizmada fazla su ve tuz birikmesinden vücutta toplam sıvının artmasına karşın, damarlar içerisindeki sıvı ve sodyum düzeyi normalden daha düşüktür. Toplam kan hacminin ve serumdaki sodyumun normalden az olmasının nedeni bağ dokuda hiyaluronatların artması sonucunda hücrelerarası sıvıdaki osmotik basıncın yükselmesi ile su ve sodyumun burada birikerek kan hacminde azalım yaptığı şeklinde yorumlanmaktadır. Hipotiroidizmde, özellikle hücreler arasında mukoz bir sıvı birikir ve miksödem oluşur. Hipertiroidizmde, plazma hacmi artmakta ve plazma proteinleri azalmaktadır. İdrarla klorür çıkarılması azalır (Yılmaz 1999).

Kalsiyum ve Fosfor Metabolizması ve Kemik Oluşumu: Tiroid hormonları, kalsiyumun intestinal absorbsiyonunu azaltırken, idrar ve feçesle atılımını hızlandırır. Hipertiroidizm durumunda kandaki proteine bağlı kalsiyum artar ve serbest iyon halindeki kalsiyum azalır. Hipotiroidizmde ise bunun tersi bir durum gözlenmiştir. Tiroid dokusu, tiroksinle bozulan kalsiyum metabolizmasını düzenleyici kalsitonin adı verilen bir hormon salar. Kanda kalsiyum düzeyi yükseldiği zaman bu hormon salınır. Kalsitonin, kalsiyumun kemiklerde yerleşmesini hızlandırarak kandaki yüksek kalsiyum düzeyini normale dönüştürmekte ve tiroksinin istenmeyen etkilerini gidermektedir (Yılmaz 1999).

Tiroid hormonları kemik büyümesi ve gelişimi için de önemlidir. Çocuklarda hipotiroidizm kısa boyluluğa neden olur ve epifizlerin kapanmasını, birleşmesini geciktirir. Tiroid hormonları serumda çeşitli kemik markırların ekspresyonunu etkileyebilir ve kemik bileşimi ve oluşumundaki değişimleri gösterebilir (Mosekilde ve ark 1990). Tiroid hormonları osteoblastlarda alkalin fosfataz ve osteokalsin miktarını arttırır. Osteoblast ve osteoklast aktivitesi tiroid hormonları tarafından stimüle edilir. Bunun yanında hipertiroidizmli hastalarda kemik rezorpsiyonunda artışla kemik formasyonun birleşimi, gelişimi ve kalsifikasyonunda bir artış vardır (Greenspan SL ve Greenspan FS 1999). Kemikte bir yandan osteoblastik aktiviteyi arttırırken, diğer yandan kemik rezorbsiyonunda artışa neden olur. Ancak; osteoblastik aktivite, rezorbsiyon hızını geçemez. Bu nedenle; uzun süre tiroid

hormon fazlalığı ile seyreden durumlarda; kemikte demineralizasyon gelişir (Clark 2003). Bu etkiler osteoporosise neden olur ve kırıklar artar (Ross 1994).

1.1.3. Tiroid Hormonlarının Sentezi ve Salgı Mekanizması:

Tiroid hormonları tirozin amino asitine iyot bağlanması ile oluşur. Bezin en fazla sentezlenen hormonu tiroksin (T4), en etkin hormonu ise triiyodotironin (T3) dir. Tiroksinin etkinliği çok şüpheli bulunmakta ve birçok araştırıcıya göre T3'ün ön maddesi olarak görülmektedir. Tiroid bezinin salgıladığı başlıca tiroid hormonu T4'tür. Plazma total T3'ünün sadece %20'si tiroid bezi tarafından salgılanmakta olup, geri kalan %80'lik kısım ise periferde T4'ün deiyodinizasyonu sonucu oluşur(Ata 1999).

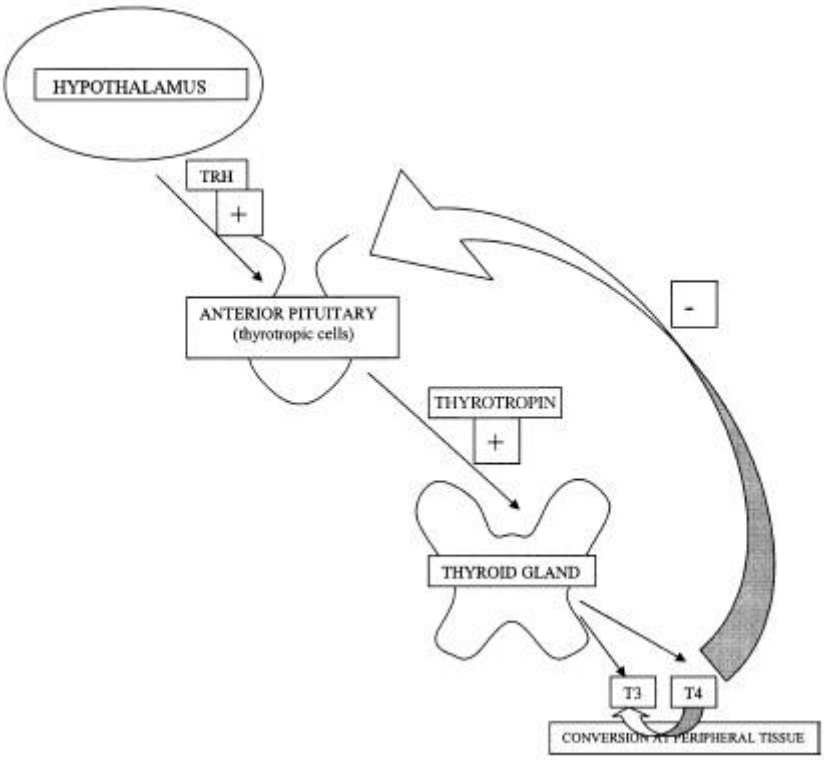
Organizmaya gereken miktarda tiroid hormonunun yapımı, uygun miktarda dış kaynaklı iyodun bulunmasına bağlıdır. Plazmadaki T3 ve T4'ün büyük bir kısmı proteinlere bağlı olarak dolaşırlar. Daha küçük bir kısım ise serbest durumdadır. Hücre içine girip biyoaktivite gösteren yalnızca serbest fraksiyonlardır. Tiroid stimulan hormon (TSH) ile karşılıklı birbirini ayarlama da yine bu serbest hormonlar tarafından gerçekleştirilir. Vücutta metabolik olayların sürekliliği için, tiroid hormonlarının kontrollü olarak devamlı salgılanması gerekir. Kontrol mekanizması öncelikle hipotalamus- hipofiz- tiroid aksından geçer. Bunun dışında limbik sistem aracılı hipotalamik uyarılar, hipofiz bezindeki nörohumoral değişimler, atmosferik ısı değişimleri gibi çevresel faktörler ve tiroid hormonlarının salgılanmasında etken pek çok faktör sıralanabilir (Ata 1999).

Tiroid hormonları dolaşımda 3 çeşit "taşıyıcı protein" ile taşınırlar.

1. *Tiroksin bağlayan globulin (TBG)*; plazmada en düşük konsantrasyonda bulunmasına karşın T3 ve T4'e afinitesinin yüksek olması nedeniyle dolaşımdaki hormonların %70'ini taşır (Ata 1999).

2. *Tiroksin bağlayan prealbümin (TBPA);* bugün "Transthyretin" olarak isimlendirilen protein plazmada orta derecede konsantrasyonda bulunur. T4'e ilgisi T3'e oranla daha yüksek olduğundan, dolaşımdaki T4'ün %20'sini taşırken T3'ü hemen hiç bağlamaz (Ata 1999).

3. *Albümin:* T4 ve T3 için düşük afiniteye sahip olmasına rağmen plazma konsantrasyonunun yüksek olması nedeniyle T4'ün %10'u ve T3'ün %30'unu taşır (Ata 1999).



Şekil 1.4. Hipotalamus-Hipofiz-Tiroit ekseni (Bouknight 2003)

Tiroid bezinin hormon sentezlemesi, depolaması ve salgılaması hipotalamus-hipofiz-tiroid bezi ekseni içinde sıkı kontrol altındadır. Tetikleme olayı, hipotalamusun tirotropin serbestleştirici hormon (TRH) sentezi ile başlar. TRH, bir tripeptitdir. Hipotalamusun supraoptik ve supraventriküler bölgesindeki "nükleusların" nöronları tarafından sentez edilir ve hipotalamus dışı beyin, medulla spinalis, hipofiz ve diğer vücut dokularında olasılıkla nörotransmitter olarak bulunur. TRH salgılandıktan sonra önce hipotalamusta depolanır, sonra portal sisteme katılarak adenohipofizde TRH reseptörlerini uyarır. Hipofiz hücrelerinin salgıladıkları TSH dolaşım yolu ile tiroid bezine ulaştığında endokrin bez aktive olur, tiroidin iyodu tutması artar, iyodür taşınması hızlanır ve tiroid hormonlarının sentez ve salgısı artar. TSH tiroid hormon salgısını düzenleyen başlıca etmendir. Özetle hipotalamus-hipofiz-tiroid ekseninde sırasıyla TRH-TSH-T4-T3 hormonları salgılanır. Bu noktadan itibaren hormonların negatif feedback etkisi başlar. (Surks ve Sievert 1995,Tietgens ve Leinung 1995,Ata 1999, Ünal 2000, Yıldırım 2008).

Tiroid hormonlarının oluşumu ve salınımı da ön hipofizden salınan TSH ve hipotalamustan salınan TRH denetimi altındadır. TRH ön hipofizdeki tirotrop hücrelerini uyarır, TSH oluşumuna ve salınımına neden olur. TSH salınımı ise kanda serbest halde bulunan tiroid hormonları ile düzenlenir. TSH'nin, TRH üzerine direkt inhibitor etkisi yoktur. Ancak TRH ile dolaşımdaki T3 düzeyleri arasında, ters bir orantı vardır. Yani; TRH salınımı dolaşımdaki T3 tarafından baskılanabilmektedir. Diğer yandan T3, TSH yapımı üzerine de inhibitor etkilidir. Öyleyse dolaşımdaki TSH miktarını; TRH'nin stimulan ve T3'ün inhibitör etkisi belirler (Ede 2006). Kanda T4 ve T3 düzeyinin azalımı sonucunda sinirsel uyarıların artması ön hipofizi olumlu geri bildirim mekanizması ile doğrudan uyarır ve TSH salınımı artar. Serbest T4 ve T3 düzeylerinin azalımı yalnız ön hipofizi değil aynı zamanda hipotalamusu uyarmakta ve hipotalamustan TRH salınımına neden olmaktadır. Bunun sonucunda TSH salınımı artmakta ve fazla tiroid hormonları salınmaktadır (Bianco ve Kim 2006). Buna karşın kanda T4 ve T3 yükselerek belirli bir düzeyi aşınca sinirsel uyarılar karşıt yönde gelişmekte ve olumsuz geri bildirim mekanizması ile ön hipofizi hem doğrudan hem de hipotalamus yoluyla dolaylı olarak uyarmakta, tirotropin ve tiroid hormonları salınımının azalmasına neden olmaktadır. Bu olumsuz geri bildirim mekanizması tiroid hormonlarının aşırı salınımını önleyen ve bunları belirli bir düzeyde tutan bir düzenlemedir. Böylece mekanizma hızının aşırı ölçüde artması engellenir. T3 düzeyindeki artış; TRH reseptör sayısını azaltarak, TSH'nin TRH'ye olan yanıtını zayıflatır. Ayrıca TRH salınması da; tiroid hormonlarının negatif feedback kontrolü altındadır (Ede 2006). Bunun yanında otonom sinir sistemi, intrinsik ve ekstrinsik değişkenler, antitiroid ajanlar, tiroid dışı hastalıklar, çevre koşulları, çeşitli hormonlar ve sitokinler, bazı büyüme faktörleri tiroidden hormon salınımını düzenlemektedir (Alkemade ve ark 2006).

1.1.4. Tiroid Hormonlarının Sistemler Üzerine Etkisi

Kardiyovasküler sistem üzerine etkisi

Tiroid hormonları kalbin gerim gücünü artırır. Fakat aşırı ve uzun süreli tiroid hormon salınımında aşırı protein yıkımına bağlı olarak kalbin atım gücü de azalır ve dolayısıyla kalp kası zarar görür. Tiroid hormonların yetersizliğinde, oksijen tüketimi, kalbin dakikada atım hacmi, nabız sayısı azalır, kan oluşumu azalır ve hipokrom anemi oluşur, kan basıncı düşer (Yen 2001). Tiroid hormonları, sistemik

vasküler direnci düşürür ve kan hacmini artırır. Dolaşımda ve kalpte tiroid hormonların bu etkileri kardiak girişin artmasına neden olmaktadır. Hipertiroidizmli hastalarda, kalp debisi artarken hipotiroidizmli hastalarda kalp debisi azalmaktadır. Hipotiroidizmli hastalarda atım volümü, vasküler hacim azalır ve sistemik vasküler direnç artar (Klein ve Ojamaa 1998). Tiroid hormonları tarafından kardiyak fonksiyondaki bu değişmeler kalpte hedef genlerin düzenlenmesine bağlıdır. Tiroid hormonları kalpte protein sentezini artırır. T3 total kardiak protein sentezinde etkili olan vasküler sistemin düzenlenmesinde etkilidir. Bunun yanında miyozin ağır zincir genleri gibi kalp fonksiyonu için önemli olan bazı özel proteinlerin transkripsiyonunu düzenler (Dillmann 1996). Atriyal natriüretik faktör kalpte atriyum miyositlerinde üretilir ve T3, atrial natriüretik faktörlerin protein ve mRNA seviyelerini artırır. Tiroid hormonları kalbin metabolik aktivitesini etkiler (Kahaly ve Dillmann 2005). Tiroid hormonları gelişme sırasında miyozin izoenzim ekspresyonunu düzenler. T3, voltaj bağımlı K^+ kanalları, Na^+-K^+-ATPaz gibi bazı iyon kanallarının ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bunun yanında tiroid hormonları kalpte α-adrenerjik reseptor sayısını düzenleyebilir ve katekolaminlerin duyarlılığını arttırabilir (Ojamaa ve ark 1999). Hipertiroidizmli kalpte gevşeme daha hızlıyken, hipotiroidizmli kalpte ise diyostolik gevşeme daha uzun sürelidir. Serbest Ca^{+2} konsantrasyonu sistol sırasında düşer ve miyofibrillerin ince filamentine, troponin C tarafından daha az Ca^{+2} bağlanır. Bu da diyastolik gevşemeyi sağlayan önemli olaylardan biridir. Ancak bu durum sarkoplazmik retikulumda lokalize olan kalsiyum pompaları tarafından düzenlenmektedir. Sarkoplazmik retikulumun Ca^{+2} pompaları için gen kodlaması T3 bağımlıdır ve T3 invivo koşullarda, sarkoplazmik retikulum Ca^{+2} ATPaz geninin ekspresyonunu artırmaktadır. Sarkoplazmik retikulum Ca^{+2} pompaları, iyon kanalları için mRNA kodlanması tiroid hormonları tarafından düzenlenmektedir (Kahaly ve Dillmann 2005).

Sinir sistemi üzerine etkisi

Tiroid hormonları, merkezi sinir sistemi ve sempatik sinir sisteminin gelişimini, etkinliğini artırır. Genellikle beyindeki işlemleri hızlandırır ve buradaki merkezler aracılığıyla yapılan çeşitli reflekslerin reaksiyon süresini kısıtlar. Tiroid hormonları beyinde oksijen ve glikoz kullanımını değiştirmez, beyin dolaşımını etkilemez. Ayrıca bu hormonlar kan beyin bariyerinden az geçer. Çocuklarda kan

beyin bariyeri tam gelişmediğinden bunlarda tiroksin beyin üzerine daha etkilidir. Bu nedenle tiroksinin beyin üzerindeki etkileri kandaki epinefrin ve norepinefrin düzeyinin yükselmesine bağlanmaktadır. Bunların dışında tiroksin sinir sisteminde sinapsları etkiler, sinapslardaki iletiyi kolaylaştırır ve ileti süresini kısaltır (Clark 2003). İnsanlarda gelişimin ilk 3 ayında tiroid hormon yokluğu, mental bozukluklara neden olabilir. Fetal beyin gelişiminde tiroid hormonunun etkileri vardır. T3-T4 plasental geçiş yoluyla anneden elde edilir (Calvo 1990). Fetal beyinde, T4 gebeliğin sonraki dönemlerinde plazma T4'e paralel olarak artarken T3, fetal beyinde 18 kat artar. Bu da beyinde tip II deiyodinasyon (D2) aktivitesinin artmasıyla ilişkilidir. Beyin D2 aktivitesi bakımından zengindir. D2 aktivitesi, gelişen serebral kortekste tiroid hormonun yokluğunda artar. Beyin hücrelerinde tiroid hormonları tarafından D2 aktivitesinin ve aktin polimerizasyonun düzenlenmesi beyin gelişiminde önemli bir rol oynayabilir (Farwell ve ark 2006).

Sindirim sistemine etkisi

Tiroid hormonlarının etkisiyle besinler bağırsaklardan daha çok emilir, sindirim salgıları ve bağırsak hareketleri artar. Bu nedenle tiroid hormonları aşırı salındığında bağırsaklarda peristaltik hareketler arttığından genellikle aşırı defakasyon, bazen ishal görülür. Bunlardan başka bazal metabolizma artısına bağlı olarak bağırsaklarda salgı ve hareket artması iştahı aşırı ölçüde artırır. Böylece besin alımı artar. Kişi çok yemek yer, çabuk sindirir ve bunları hemen metabolizma olaylarında kullanır. Tiroid hormonların yetersizliğinde ise bağırsak salgısı ve hareketleri azaldığından kabızlık oluşur (Yılmaz 1999).

Solunum sistemine etkileri

Tiroid hormonları etkisiyle bazal metabolizma hızının yükselmesi, dokularda oksijen tüketiminin ve karbondioksit oluşumunun artmasına neden olur. Kandaki oksijen düzeyinin azalımı, karbondioksit düzeyinin yükselmesi solunum merkezini uyararak solunum sayısını ve derinliğini artırır (Yılmaz 1999).

Büyüme ve gelişme üzerine etkisi

Gelişim döneminde bir organizmada hipofiz daha çok büyüme, tiroid ise gelişme olgunlaşma için gereklidir. Tiroid hormonlarının büyümeye etkisi gelişim çağında görülür ve bu etkileri protein oluşumunun artmasına bağlıdır. Bu dönemde

büyüme, asıl GH etkisiyle gerçekleşmesine karşın tiroid hormonlarının yetersizliği halinde GH etkinliği azalır. GH etkisini gösterebilmesi için tiroid hormonları gereklidir. Söz konusu hormonların hedef hücrelerde büyüme hormonu reseptörünün oluşumunu artırdığı ve böylece GH'un dokular üzerindeki etkisini güçlendirdiği bilinmektedir. Bu nedenle çocuklarda ve gençlerde GH büyümeyi hızlandırır. Hipotiroidizmde büyüme geriler. Hipertiroidizmde ise iskelet aşırı büyür, boy uzar. Doğuştan tiroidi yetersizliği olan çocuklarda hipofiz gelişemez ve büyüme hormonu yetersizdir. Epifizlerdeki enzim sisteminin etkinleştirilememesi nedeniyle epifiz kıkırdaklarının gelişmesi geri kalır. Bu durumdaki çocuklar çok yavaş büyür, zekaları gelişemez ve cüce kalır (kretinizm). Yetişkin kişilerde tiroid hormonu yetersizliğinde protein oluşumu yavaşlar ve hücreler arasında proteinden zengin bir sıvı birikir. Bu sıvı hiyaluronik asit içerir ve mukoprotein yapısında bir sıvıdır. Su tutucu özellikte olan bu sıvı hücreye su ve elektrolitlerin girmesine engel olur. Bundan dolayı hücreler arasında aşırı sıvı birikir ve şişkin bir görünüm alır. Yetişkin kişilerde bu duruma miksödem denir (Yılmaz 1999).

Tiroid hormonları fetal, neonatal ve çocukluk dönemlerinde büyüme için, erişkin dönemde organların yenilenmesi ve sağlıklı kalabilmesi için mutlaka gereklidir. Tiroid hormonları, hücre büyümesi ve farklılaşmasında gerekli, özgün proteinlerin yapımını hızlandırır. Çoğunlukla büyüme faktörleri adıyla tanımlanan insüline benzer özellikler gösteren faktörleri mRNA düzeyinde etkiler. Tiroid hormonlarına bağlı olarak regüle edilen genlerle büyüme hormonu (GH), TSH, karaciğer büyüme faktörleri gibi yapıların sentezi sağlanır. Bu nedenle vücut gelişimi ve büyümesinden birinci derecede sorumlu hormon, tiroid hormonudur. Karbonhidratları, hem sentez hem yıkım yönünden etkiler. Glukozun hücrelere girişini artırırken, hücre içinde glikoliz olayını hızlandırmakta, glukoneogenezi artırarak kan glukozunu düzenleyici etki yapmaktadır. Yağların sentezi, mobilizasyonu, karaciğerde depolanması, kolesterole dönüştürülüp vücuttan atılması tiroid hormonlarıyla kolaylaşır. Net etkisi serum trigliserit düzeyini düşürmektir. Flavin mononükleotid sentezi, karotenin A vitaminine dönüşmesi gibi, B12, tiamin, riboflavin ve C vitamini kullanılması gibi pek çok vitaminin yapımı, aktivitesi, kullanımı ve klirensi tiroid hormonları ile artırılır (Yıldırım 2008).

Üreme sistemi üzerine etkisi

Tiroid hormonlarının üreme üzerine de önemli etkileri vardır. Eşeysel işlevlerin normal olabilmesi için tiroid hormonlarının normal düzeyde salınması gerekmektedir. Az yada fazla salınımının eşey bezleri (testisler ve ovaryumlar) üzerine değişik etkileri görülür. Genellikle ergenlik, menstruasyon, gebelik ve menopoz sırasında tiroid büyür ve işlevi artar. Tiroid hormonların yetersizliği FSH ve LH salınımının azalmasına neden olmaktadır. İnsanlarda tiroid hormon yetersizliği, erkek ve kadınlarda cinsel isteğin azalmasına hatta ortadan kalkmasına neden olmaktadır. Ayrıca kadınlarda aşırı ve sık sık menstrual kanamalara, bazılarında menstrual düzensizliklere bazen de amenoreye yol açar. Tiroid yetmezliğinde ovulasyon oluşumu azalır ve yumurtalıklar, kısırlık nedeni olan kist oluşumlarına karşı duyarlı bir duruma gelebilir. Tiroid hormonlarının aşırı salınımı ise genç erkeklerde üreme işlevini olumsuz yönde etkileyebilir (Prummel ve ark 2000).

Östrojenler ve androjenlerde doğrudan yada dolaylı olarak tiroidden hormon salınımını etkiler. Yüksek oranda östrojen verilmesi hipofiz yoluyla tiroid işlevini azaltır. Bu nedenle eşey hormonlarının yüksek oranda sürekli verilmesi gelişim çağında büyümeyi olumsuz etkiler (Veerle ve ark 2000).

Diğer steroid hormonlar üzerine etkisi

Tiroid hormonlarının organizmada tüm metabolizmayı hızlandırması çeşitli hormonlara gereksinimi de arttırmaktadır. Organizmanın artan bu gereksinimi tiroid hormonlarının diğer iç salgı bezlerinin çoğunu metabolik yönde uyarması ve salgılarını artırmasıyla giderilebilir. Örneğin, tiroid hormonların salınımının artması vücudun her yerinde glikoz metabolizmasını artırır ve pankreastan insülin salınımı artar.

Epinefrin ve norepinefrin, tiroid hormonu gibi metabolizmayı hızlandırır, sinir sistemini uyarır ve kalp-damar sisteminde değişiklikler oluşturur. Fakat epinefrin ve norepinefrin tiroid hormonları bulunmadığında metabolik ve kalorijenik etki göstermez. Tiroid hormonlarının özellikle merkezi sinir sistemine, kalp ve damarlara etkisi epinefrin ve norepinefrin aracılığıyla gelişir (Veerle ve ark 2000). Tiroid hormonları böbrek üstü bezinin korteks tabakasının gelişimi içinde gereklidir.

Bu hormonlar, böbrek üstü bezi korteks hormonu olan glikokortikoitlerin karaciğerde etkisiz hale getirilmelerini hızlandırır. Normal koşullarda böbrek üstü bezi korteks hormonları da hipofizden TSH salınımını kısıtlayarak tiroid işlevini azaltmaktadır (Fliers ve ark 2006). Kortikotropin serbestleştirici faktörün tirotropin sekresyonunu ve tiroidal T4 sekresyonunu stimüle ettiği bilinmektedir. Kortikosteron T4 sekresyonu üzerinde negatif feedback etki göstermektedir. Bütün periferal seviyelerde kortikosteronun, tip I deiyodinasyon (D1) ve tip III deiyodinasyon (D3) aktivitesinin her ikisinin üzerinde etkileri bulunduğu bilinmektedir. Embriyonik dönemde kortikosteronun akut yada uzun süreli etkilerinde plazma T4 azalır ancak plazma T3 artar (Geris ve ark 1999).

Kaslara etkisi

Tiroid hormonlarının salınımındaki hafif artış enzimleri artırarak genellikle hem kalp hem de iskelet kaslarının kasılımını güçlendirir. Fakat bu hormonlar aşırı alındığında ise kasta protein yıkımı artar ve bu nedenle kaslar zayıflar. Bu yüzden iskelet ve kalp kasının kasılma gücü azalır. Aşırı hormon salınımı kalıcı ise kasların hafif titremesine (tremor) neden olur. Bu durum tiroid hormonlarının omuriliğin üst boynuzundaki motor hücreleri etkilemesi sonucu ortaya çıkar ve özellikle el parmaklarında görülür. Tiroid hormonlarının yetersizliği kasların aşırı tembelliğine neden olduğundan kasılımdan sonra gevşeme yavaş olmaktadır (Yılmaz 1999).

Tiroid hormonları, birçok dokunun gelişimi ve normal büyüme için önemlidir. Hipotiroidizm büyümenin bozulmasına neden olmaktadır. Tiroid fonksiyon bozukluğu görülen kişilerde, hafıza kapasitesinde ve kognitif fonksiyonlarda azalma, depresyon, yorgunluk, vücut yapılarında ve leptin seviyelerinde değişmeler gözlenmiştir(Kogai ve ark 2006, Kurşunluoğlu 2007).

1.2. Hipertiroidizm

Hipertiroidizm, tiroid bezinden aşırı tiroid hormonu salgılanmasıyla oluşmaktadır ve büyüme hormonu salınımının değişmesiyle ilişkilidir (Zimmermann-Belsing ve ark 2004). Toksik diffuz guatr (Graves hastalığı), toksik nodüler guatr, toksik multinodüler guatr, stroma ovari, TSH salgılayan hipofiz adenomu hipertiroidizme yol açan nedenlerdir (Kırım 2007).

Hipertiroidizm; tiroid bezi tarafından tiroid hormonlarının aşırı miktarda salgılanması ve dokuların aşırı miktarda hormona maruz kalmasına bağlı ortaya çıkan klinik bir durumdur. Bu hastalarda serum serbest T3 ve serum serbest T4 düzeyleri yüksek, TSH düzeyi düşüktür (Kırım 2007).

1.2.1. Hipertiroidizm Nedenleri

- Graves (Basedow) hastalığı
- Toksik multinoduler guatr (Plummer hastalığı)
- Toksik soliter nodül (Toksik adenom)
- Tiroidite bağlı hipertiroidizim
    - *Subakut tiroidit
    - *Ağrısız tiroidit
    - *Radyasyon tiroditi
    - *Hashitoksikoz
- Ekzojen hipertiroidizm
    - *İatrojenik hipertirodizm
    - *Tirotoksikozis Faktisya
    - *İyoda bağlı hipertirodizm (Jod-Basedow)
    - *İlaca bağlı hipertiroidizm (Amiodoron ve Lityum)
- TSH'nın aşırı salınımı
    - *Hipofizer adenomlar
    - *TSH'nın nonneoplastik hipofizer sekresyonu
- Ektopik hipertiroidizm
- Tiroid karsinomu
- Trofoblastik tümörler
- Gebelik

1.2.2. Hipertiroidizmin Klinik Özellikleri

Cilt ve ekstremiteler

Cilt tipik olarak ılık, nemli, ince ve kadifemsi yapıdadır. Saçlar genellikle parlak, yumuşak ve incedir. Saç dökülmesi görülebilir. Nadiren pretibial miksödem gelişebilir. Tırnaklarda longitudinal çatlaklar ve distal tırnak kenarının yatağından ayrılması ile birlikte tırnak yüzeyinde düzleşme (onikolizis) görülür. Nadiren el ve ayak parmaklarının uç kısımlarında çomaklaşma gelişebilir (tiroid akropaki) (Kırım 2007).

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 atrial fibrilasyon görülür. Bazı hastalarda konjestif kalp yetmezliği veya anjina pektoris gelişebilir (Kırım 2007).

Nöromüsküler sistem

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

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).

Hematolojik sistem

Dokularda artmış oksijen ihtiyacı nedeniyle kırmızı hücre yapımı ve kitlesi artar. Bununla beraber plazma hacmi çok arttığından hafif anemi tespit edilebilir. Hastaların % 2'sinde pernisiyöz anemi birlikte bulunabilir (Kırım 2007).

Endokrin sistem

Kadınlarda genellikle oligomenore nadiren amenore görülür. Bazı kadınlarda fertilite bozulur. Erkeklerde libido azalsa da fertilite normaldir. Hastalarda hem kemik yapımı hem de yıkımı arttığı için osteoporoz görülür. Glukoz intoleransı ve diabetes mellitus gelişebilir (Kırım 2007).

Gözler

Ekzoftalmus, konverjans bozukluğu, gözlerin seyrek kırpılması, üst göz kapağının göz hareketlerini takip edememesi, göz kapaklarında retraksiyon ve hiperpigmentasyon oluşabilir (Kırım 2007).

1.3. Hipotiroidizm

Tiroid bezinin gerekli olduğu kadar hormon üretememesi durumuna 'hipotiroidizm' denir. Bu hastalarda kilo alımı, uyku eğilimi, egzersiz kapasitesinde azalma ve soğuğa karşı intolerans görülür. Daha ağır hastalarda kabızlık, seste kalınlaşma, saç dökülmesi, tırnaklarda kırılma, kolesterol seviyelerinde artış, miksödem, kretinizm, ciltte kuruluk ve guatr görülür. Hipotiroidizm nedenleri arasında en sık görüleni iyot eksikliğidir (Schmid 2006).

Hipotiroidizm nontiroidal hastalıklı yaşlı bireylerde tekrarlama olasılığı yüksek olan çok yaygın bir hastalıktır. Kardiyovasküler, gastrointestinal ve metabolik hastalıklar (sinusal bradikardi, gastrointestinal sekresyon ve motilitesinin değişimi gibi) hipotiroidizmin ana bilinen klinik semptomlarıdır.Ayrıca iskelet gelişiminin gecikmesine ve mental bozukluklara neden olmaktadır (Pu-Qing ve Hong 2005).

1.3.1.Hipotiroidizm Nedenleri

Primer hipotiroidizm

Hashimoto tiroiditi

Hipertiroidizmde tedavi amacı ile iyot uygulanması

Boyun bölgesine eksternal ışınlama

İyot eksikliği veya fazlalığı

Bazı ilaçlar

Kalıtsal tiroid hormonu yapım bozuklukları

Tiroid glandının doğumsal gelişme bozuklukları

Merkezi (santral) hipotiroidizm

Sekonder hipotiroidizm (hipofiz hastalıkları).

Tersiyer hipotiroidizm (hipotalamus hastalıkları).

Genelleşmiş tiroid hormonu direnci (Yıldırım 2008).

1.3.2. Hipotiroidizmin Klinik Özellikleri

Tiroid hormonları değişik metabolik fenomenleri etkilediğinden, hipotiroidinin geliştiği yaşa ve hormonların eksiklik ve etkisizlik derecesine göre değişik organ sistemlerine ait bulgu ve belirtilerle seyreder (Klein ve Ojamaa 1998, Ünal 2000, Braverman ve Utiger 2005)

Vücuttaki tüm dokular tiroid hormonu eksikliğinden etkilenir. Hipotiroidi enerji metabolizmalarını etkiler ve metabolik proçesin yavaşlamasına neden olur (Klein ve Ojamaa 1998, Ünal 2000, Braverman ve Utiger 2005).

Deri

Hipotiroidide hidrofilik aminoglikanların yıkımı azalır ve kapiller permeabilitede artış meydana gelir, bunlar ara dokuda birikmeye başlayarak interstisyel ödeme yol açarlar. Deride ve adalelerde belirgin olmak üzere ara maddenin dağılımı bozulur. Hastalık tedavi edilmez ise su tutulur. PAS pozitif müsinöz bir ödem gelişir. Bu derinin şiş, soluk ve kaba bir görünüm almasına yol açar. Miksödem gelişir. Miksödem gode bırakmaz, göz çevresinde el ve ayakların sırt kısımlarında supraklavikular bölgede belirgindir. İnterstisyel birikim dilin

büyümesine larinks ve larinks mukozalarının kalınlaşmasına sebep olur (Koloğlu 1996).

Sinir sistemi

Santral sinir sisteminin gelişimi için tiroid hormonları gereklidir. Fetal hayatta veya neonatal dönemde eksikliği beyin gelişiminin duraklamasına yol açar. Kortikal nöronlarda hipoplazi, myelinizasyonda gecikme ve damarlanmada azalma ile karekterizedir. Postnatal dönemde eksikliği düzeltilmez ise irreverzıbl zedelenme gelişir. Erişkin yaşta başlayan hipotiroidide santral sinir sistemindeki belirtiler daha siliktir. Entellektüel fonksiyonlarda yavaşlama karekteristiklerinden biridir, sensori motor bir ağırlık vardır. Yaşlılarda demans vardır ve genellikle senil demans ile karıştırılır. Miksödem komasında epileptik ataklarda görülebilir (Koloğlu 1996).

Kardiyovasküler sistem

Tiroid hormonlarının eksikliği nedeniyle kardiyovasküler sistemde pozitif inotropik ve kronotropik etkilerin kaybolması atım hacmini ve kalp hızını azaltır. Periferik resistans artmış, kan volümü azalmıştır. Cilde giden kan akımındaki azalma solukluğa ve soğukluğa neden olur. Otopsi çalışmalarında hipotiroidide koroner arter hastalığı insidansı konusunda değişik görüşler bulunmakla beraber, hipotiroidide hiperkolesterolemi yanında hipertansiyonunda varlığı gösterilmiştir (Koloğlu 1996).

Hipotiroidili hastalar tiroid hormonu ile yerine koyma tedavisine alındıklarında sıklıkla angina pektoris ortaya çıkmakta veya mevcut ise şiddetlenmektedir. EKG de sinüs bradikardisi, P-R uzaması, voltaj düşüklüğü, T dalgası düzleşmesi veya negatifleşmesi gözlenir. EKO'da perikardiyal sıvı toplanması gözlenebilir (Koloğlu 1996).

Solunum sistemi

Maksimal solunum kapasitesi ve diffüzyon kapasitesi azalmıştır. Şiddetli hipotiroidide solunum adelelerinin miksödemli infiltrasyonu ve solunum merkezinin depresyonu gelişir. Obstrüktif uyku apneleri oldukça sıktır ve ötiroid durumun sağlanması ile kaybolur (Koloğlu 1996).

Gastrointestinal sistem

İştah azalışı mevcuttur, sınırlı bir ağırlık artışı dokularda hidrofilik mukopolisakkaridlerin birikmesinden ileri gelir. Azalmış besin alımı ve bağırsak peristaltizminin azalması kabızlığa neden olur. Karsino embiryojenik antijen hipotiroidide artabilir (Koloğlu 1996).

Hematopoetik sistem

Hipotiroidide hematolojik bozukluklar ortaya çıkabilmektedir. O_2 ihtiyacının azalması total eritrosit seviyesinde ve eritropoetin seviyesinde azalma meydana getirir. Normositik normokrom anemi gelişir, hipotirodide B12 seviyesi düşük bulunmakta ve intrensek faktör vermekle düzelmektedir. Faktör VIII ve IX azalmasına bağlı pıhtılaşmada defekt gelişebilmektedir (Koloğlu 1996).

Lökomotor sistem

Kemiklerin büyümesi ve gelişmesi için tiroid hormonlarının mevcudiyeti şarttır. Tiroid hormonları büyüme hormonunun hem sekresyonunu hem de etkisini kuvvetlendirmektedir. Tiroid hormonları kemiğin normal matürasyonu için gereklidir. Alkalan fosfotaz, juvenil ve infantil hipotiroidide karekteristik olarak düşüktür (Koloğlu 1996).

Metebolizma

Enerji metabolizmasında yavaşlama O_2 tüketiminde azalmaya, bazal metabolizmanın düşmesine, iştah azalmasına, beden ısısının düşmesine ve soğuk intolaransına sebep olur. Oral glikoz tolerans testi karekteristik olarak yassıdır ve insülün cevabı gecikmiştir. Glukoz absorbsiyonu yavaşlamıştır. Diabetli hastalarda hipotiroidi gelişirse insülün ihtiyacı azalmaktadır. Kolesterol yüksekliği primer hipotiroidide en sık rastlanan bulgulardan biridir, trigliseridlerde de artış olabilir (Koloğlu 1996).

Endokrin sistem

Uzun süre devam eden primer hipotiroidide tirotrop hücrelerin hiperplazisi ile adenohipofiz büyür, sella genişler. Primer hipotiroidili hastaların çoğunda TSH artışı ile paralellik gösteren serum prolaktin yükselmesi gözlenmektedir. Ağır ve uzun

süren hipotiroidilerde hipofiz ve adrenal fonksiyonlarında da bir azalma meydana gelebilir. Kronik otoimmün tiroiditis ve adrenal yetmezlik aynı hastada bulunabilir (schimidt sendromu). Hipotiroidide adrenal fonksiyonlar baskılanmıştır (Yıldırım 2008).

Reprodüktif sistem

Her iki cinste de TH seksüel gelişimi ve üreme fonksiyonunu etkiler. Bebeklikte başlayan hipotiroidi tedavi edilmemişse seksüel gelişme olmaz. Uzun süren hipotiroidide sekonder hipofizer yetmezlik gelişebilir. Bu da ovaryumda atrofi ve amenoreye yol açar (Topliss ve Eastman 2004).

Erkeklerde hipotiroidizimde libido azalır, oligospermi ve impotens gelişebilir, androjenlerin sekresyonu azalır. Histolojik incelemeler hem overlerde hem de testislerde dejeneratif değişiklikler bulunduğunu göstermektedir (Topliss ve Eastman 2004).

Tiroid hormonu yapımının azalması veya bu hormona karşı doku düzeyinde direnç gelişmesi sonucu ortaya çıkan ve tiroid bezinin en sık görülen hastalığı hipotiroidizimdir (Topliss ve Eastman 2004).

Hipotiroidizmin en sık nedeni, bezin hormon yapımını ve salgılamasını azaltan primer hipotiroididir. Hipofiz veya hipotalamus kaynaklı olursa sekonder veya santral hipotiroidi olarak adlandırılır ve son iki durum daha seyrek izlenir

Primer ve sekonder ayrımını yapmada, azalan tiroid hormon düzeyine karşılık TSH düzeyindeki logaritmik artış bir belirteçtir. Primer hipotiroidinin tanısı için zorunlu olan test TSH ölçümüdür. Primer hipotiroidide ST4 azalır, TSH artar (Topliss ve Eastman 2004).

Sekonder hipotiroidide ve tiroid bezi dışı hastalıklarda ise ST4 düşük, TSH normal veya düşük olur (Topliss ve Eastman 2004).

Subklinik Hipotiroidizm: Serum TSH düzeyinin yükselmiş olmasına karşın, ST4 ve ST3 düzeylerinin normal sınırlarda olması ile karakterizedir. Toplumda prevalansı %4–10, bazı kaynaklarda %5–15 olarak raporlanmıştır. Özellikle 60 yaş üzerindeki bayanlarda risk artmaktadır (Braverman ve Utiger 2005, Squizzato ve ark 2005, Robert ve ark 2006,Wilson ve ark 2006, Çoban 2007).

1.3.3. Hipotiroidizm ve Kardiyovasküler Hastalık(KVH)

Hipertiroidizmin literatürde ilişkili olduğu inme nedeni olan hastalıklar ve etkenleri şu şekilde sıralanabilir:

1. Ateroskleroz

2. Kardiyovasküler Risk Faktörleri

3. Lipidler

4. Hipertansiyon

5. Sigara

6. Endotelyal disfonksiyon

7. Homosistein

8. CRP, insülin direnci ve koagülasyon anormallikleri (Yıldırım 2008).

Ateroskleroz

İlk olarak 1878 yılında Greenfield 58 yaşında miksödemli bir kadının otopsisi sırasında yaygın ateroskleroza rastladı. 1883 yılında Kocher, aterosklerozun genelde tiroid bezinin çıkarılmasından sonra artan bir biçimde oluştuğunu gösteren çalışmalar yaptı. O günden bu yana, birçok çalışmada hipotiroidi ile ateroskleoz hep ilişkilendirilmiştir (Cappola ve Ladenson 2003). Koroner arter aterosklerozu, yaş ve cinsiyete bağlı olarak kıyaslandığında hipotiroidi hastalarında kontrollere oranla iki kat daha fazla görülmekte ve tiroid hormonu tedavisi ile ilerlemesinin önüne geçilebilmektedir. Diğer arterlerde ateroskleroz sıklığı konusunda daha az çalışma yapılmıştır. Arterlerin erken dönem yapısal ve fonksiyonel tahribatları, müsküler arterleri elastik arterlerden daha çok etkiler. Artmış TSH düzeyi kadınlar için periferal arteriel hastalıkların gelişimi açısından risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Belirgin ve subklinik hipotiroidizm hastalarında, tiroid hormonu replasman tedavisi karotid intima-media kalınlığını azaltmıştır (Monzani ve ark 2004).

Ötiroid hastalarda da tiroid hormonları ve ateroskleroz arasında bir bağlantı olduğu öne sürülmüştür. Bu konuda yapılan bir çalışmada erkek ötiroidik

hiperlipidemili hastalarda, karotid aterosklerotik lezyonlar incelendiğinde, düşük ST4 seviyesinin ateroskleroz açısından bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Bruckert ve ark 1999).

100 hastada yapılan anjiografik bir çalışmada ise, normal değerler içindeki tiroid hormonu varyasyonları hastaları, koroner aterosklerozun oluşumu ve gelişimi açısından etkileyebilmektedir (Yıldırım 2008).

Kardiyovasküler risk faktörleri

Hipotiroidi hastalarında artmış kardiyovasküler morbidite, yükselmiş LDL seviyesi ve diyastolik hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir. Belirgin hipotiroidi ve bazı subklinik hipotiroidili hastalarda ateroskleroz için risk faktörleri olan hiperhomosisteinemi ve endotelyal disfonksiyon arasında önemli bir ilişki saptanmıştır (Yıldırım 2008).

Lipidler

Yağların oluşumu ve taşınması tiroid hastalıkları esnasında sekteye uğrar. Belirgin hipotiroidi, hiperkolesterolemi ile karakterizedir. Hiperkolesterolemili hastaların %4–14'ünde hipotiroidi saptanmıştır (Diekman ve ark 1995). Hipotiroidide LDL kolesterol ve apolipoprotein B düzeyi artmıştır, çünkü LDL'nin karaciğerdeki reseptör sayısı azalmış ve buna bağlı olarak da LDL klirensi düşmüştür. HDL düzeyleri normal hatta şiddetli hipotiroidide artmış bulunabilir. Çünkü tiroid hormonları tarafından regüle edilen kolesterol-ester transfer protein ve karaciğer lipazının aktivitesi azalmıştır. Lipoprotein düzeylerindeki değişiklikler ST4 düzeyi değişiklikleriyle koreledir. TSH düzeyini baskılayan dozlarda uygulanan tiroksin tedavisi ile lipid profili de düzelmektedir (Yıldırım 2008).

Subklinik hipotiroidizmle ise serum lipid düzeyleri değişkenlik göstermektedir. Bir kısım hastada serum total kolesterol ve LDL düzeyleri ötiroid hastalara göre yüksek bulunmuştur. Ancak bir kısım hastada serum kolesterol düzeyleri ötiroid kontrollere göre daha düşük izlenmiştir. Sonuç olarak belirgin hipotiroidi, özellikle LDL olmak üzere lipidler üzerinde açık bir etkiye sahipken, tiroid hormonlarının hafif düzeydeki yetersizliğinin etkisi daha sınırlıdır (Yıldırım 2008).

Hipertansiyon

Belirgin hipotiroidi özellikle diyastolik değerleri olmak üzere kan basıncını etkileyebilir. 169 belirgin hipotiroidili kadını içeren bir çalışmada, ötiroid kontrollere göre hipertansiyon prevalansı 3 kat artmış bulundu (Fommei ve Lervasi 2002). Subklinik hipotiroidizmle hipertansiyon konusunda yapılmış çalışmalar ise sınırlıdır. Luboshitzky ve arkadaşlarının yaptığı iki küçük çalışmada, subklinik hipotiroidizmli kadınlarda ötiroid kontrollere göre diyastolik kan basıncı daha yüksek bulunmuştur. Hipotiroidizmdeki geri dönüşümlü sistolik ve diyastolik hipertansiyondaki potansiyel mekanizma, periferik vasküler dirençte ve arteriel sertlikte artmayı içerir. Vazokonstrüksiyon, vasküler düz kaslar üzerinde vazodilatatör T3 etkisinin olmayışı ya da dolaşımdaki yüksek noradrenalin düzeyi ve α-adrenerjik reseptör sayısında azalma nedeniyle gelişebilir. Hipotiroidili hipertansif hastaların yarısından fazlası düşük plazma renin aktivitesi gösterir. Hipotiroidizmde anjiotensin düzeyleri ve atrial natriüretik faktörde düşüklük saptanmıştır. Yine plazma vazopressin düzeyleri bir miktar artmakta ve replasman tedavisi ile düzelmektedir (Yıldırım 2008).

Sigara

Sigara ile hipotiroidizm arasında sinerjistik etkiler rapor edilmiştir. Belirgin hipotiroidili sigara içenlerde, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında total ve LDL kolesterol düzeyleri artmış, kreatin kinaz konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Bu durum, tiroid hormonlarının hedef dokudaki etkisinin sigaraya bağlı olarak bozulması nedeniyle olabilir (Müller ve ark 1995).

Endotelyal disfonksiyon

Endotelyal disfonksiyon, aterosklerotik oluşumun erken bulgusudur ve oluşum için başlangıç anahtarı olabilir. Bu durum vasküler hastalıklarla hipotiroidizm ilişkisini açıklayabilir. Bu hastalarda aynı zamanda hiperlipidemi de olması bozukluğun hipotiroidiye bağlanmasını zorlaştırır. Son zamanlarda yapılan iki çalışmada tiroid replasman tedavisi ile endotelyal fonksiyonlarda düzelme görülmüştür. Bir çalışmada düzelme, kan basıncı, serum lipidleri, homosistein düzeyleri ve yüksek- sensitif C- reaktif protein düzeyinde değişiklik olmaksızın saptanmıştır (Yıldırım 2008).

Homosistein

Homosistein, kardiovasküler hastalık için, prematür ateroskleroz ve venöz trombozdan bağımsız bir risk faktörüdür. Plazma homosistein konsantrasyonu, genetik, nutrisyonel ve edinsel faktörler tarafından kontrol edilmektedir (Welch ve Loscalzo 1998).

Tiroid hormonları gen ekspresyon ve homosistein metabolizmasında yer alan çeşitli enzimlerin modülasyonu yoluyla homosistein düzeyini etkiler. Bazı çalışmalarda, hipotiroidizmde homosistein konsantrasyonunun artması, folik asit düzeyinde veya renal fonksiyonlardaki değişmelerle açıklanmıştır (Barbe 2001). Belirgin hipotiroidizmden farklı olarak, subklinik hipotiroidizmin hiperhomosisteinemi ile ilişkisi gösterilememiştir (Welch ve Loscalzo 1998).

CRP, insülin direnci ve koagülasyon anormallikleri

CRP, bir kısım akut veya kronik hastalıkta konsantrasyonu artan bir akut faz proteinidir. Belirgin ve subklinik hipotiroid hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında, CRP düzeyinin kandaki seviyesi artmıştır. Buna karşılık subklinik hipotiroidi hastalarında tiroksin tedavisi ile CRP seviyesi düşme göstermez. İnsülin direnci veya metabolik sendrom, diyabeti olmayan bireylerde bile kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. Hipotiroidi, insülin direncine neden olmuyor gibi görünse de TSH düzeyi yüksek saptanan insülin dirençli bireylerde, insülin duyarlı bireylere göre LDL düzeyi daha yüksek saptanmıştır (Bakker ve ark 2001).

Hipotiroidizm, prokoagülan ve antikoagülan yetmezliğe neden olabilir. Orta düzeyde hipotiroidizmli hastalarda von Willebrand faktör düzeyleri ve fibrinolitik aktivite düşerken, şiddetli hipotiroidizmi olanlarda fibrinolitik aktivite artmaktadır. Tiroid hastalıklarıyla, özellikle serebral küçük damar hastalığı (ak madde lezyonları) olmak üzere serebral anevrizma ve SAK arasında da ilişki olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu konuda yapılmış çalışmalar henüz yeterli düzeyde değildir (Fryburg ve ark 1995).

1.4. İskemi -Modifiye Albümin (IMA)

Miyokardiyal (ve/veya diğer) iskemi esnasında albuminin N-terminal kısmında yapısal değişiklikler meydana gelir ve kobalt, nikel gibi bazı ağır metalleri bağlama kapasitesini düşürür. Yapısında değişiklik meydana gelmiş bu yeni albumine "iskemi modifiye albumin" (IMA) denir.

İskemi, albüminin serbest metal atomlarını bağlama yeteneğinde değişikliklere yol açar. Bu biyokimyasal değişiklikler temel alınarak geliştirilmiş olan iskemi modifiye albümin (IMA) ölçümü, günümüzde özellikle koroner iskemi ve akut koroner sendromların tanısında kullanılmaya başlamıştır (Roy ve ark 2004,Troxler ve Thompso 2006).

İnsan serum albüminin vücuttaki görevleri ozmotik basıncı sağlamak ve bir takım metabolitlerin kanda taşınmasını sağlamaktır. İnsan serum albümini (İSA) kanda en fazla bulunan proteindir ve serum albümin konsantrasyonu 3. 5–5. 3 g/dL dir. Karaciğerde sentezlenir ve plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur. 585 aminoasitlik primer zincirden meydana gelen insan serum albümini 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden meydana gelmiştir (Sugio ve ark 1999). HSA sadece insanlarda bulunan amino grup terminaline sahiptir (Şekil 1.5). Bir çok çalışmada primer olarak Cobalt, Bakır ve Nikel gibi metallerin amino terminali tarafından doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir (Gallisteo ve ark 1991).

Plazma onkotik basıncının ayarlanmasında önemli olan albümin, kan pH'sının ayarlanmasında da tampon görevi görür. Aminoasit deposu gibi görev yaparak karaciğerin protein sentezi aktivitesini destekler. Tiroksin, bilirübin, kortizol, östrojen, serbest yağ asitleri, warfarin ve penisilin gibi birçok ilaç, kalsiyum, magnezyum, hemin gibi metabolizma için önemli ya da toksik olan organik veya inorganik birçok maddenin taşınmasında görev alır (Smi ve ark 1994).

Akut iskemik durumlarda, Albüminin N-terminal bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bir varyant metabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve IMA olarak bilinir (Lippi ve ark 2006).

Koroner iskemi sırasında albüminin IMA modifikasyonuna neden olan mekanizma tam olarak açıklanamamışsa da David Bar ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmayla bu modifikasyonun albüminin N terminal bölgesindeki N-Asp-Ala-His-

lys dizisindeki değişikliklerden kaynaklandığı gösterilmiştir. İskemi veya reperfüzyon esnasındaki serbest radikallerin oluşması , asidoz , sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücresel değişimler N-terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlar olarak bulunmuştur. (Levine 1993,Bar-Or ve ark 2000, Bhagavan ve ark 2003).

David Bar ve Bhagavan gibi araştırmacılar tarafından 90'lı yılların sonunda miyokard iskemisinin değerlendirilmesi amacıyla albüminin kobalt bağlama kapasitesindeki değişme prensibine dayanan testler yapılmıştır. Bu testler insan serum albümininin N-terminal bölgesinin myokard iskemisi sırasında kobalta bağlanmasında azalma olduğunun tespitine dayanmaktadır (Bar-Or ve ark 2000, Bhagavan ve ark 2003).

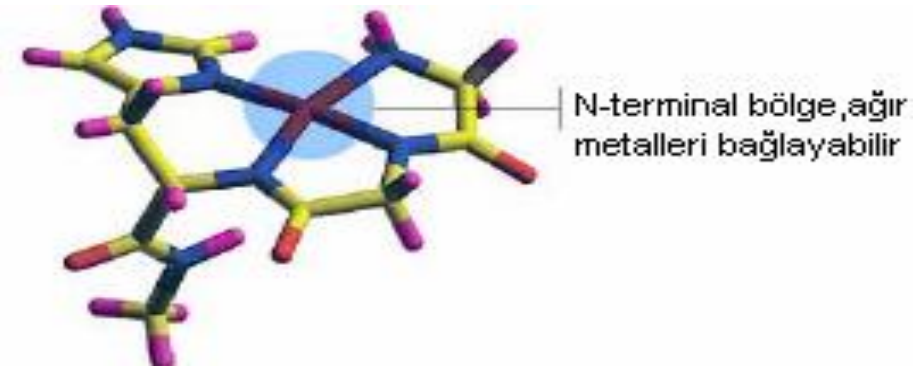
Bar-Or ve ark (2001) yaptıkları çalışmada, Perkütan koroner anjioplasti ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında IMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan angioplasti ile de reperfüzyon sağlandıktan yaklaşık 6 saat kadar bir süre sonrasında IMA kan konsantrasyonlarının beklenen iskemisi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edildi

Bhagavan ve ark (2003) asidozla ilişkili iskemide yeterli oksijen desteği dokulara sağlanamadığından anaerobik hücresel metabolizma meydana gelir. Laktik asit ortamda artarken Na-K ATPaz pompası da çalışamayarak ortamdaki ATP azalır. Zweier ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında kardiyak fonksiyon bozuklukları sonucunda meydana gelen iskemi durumunda kan dolaşımında serbest radikallerin arttığını göstermişlerdir. Bakır ve demir kanda normalde fizyolojik olarak oldukça bol bulunan moleküllerdir ve dolaşımda transferrin, albümin, seruloplasmin gibi taşıyıcılarına bağlı olarak ya da intrasellüler ortamda bulunurlar. Vücudun herhangi bir bölgesinde iskeminin başlamasından kısa bir süre sonra intrasellüler ortamdaki veya taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demirler bağlandıkları proteinlerden veya intrasellüler ortamdan dolaşıma salınarak serbest konsantrasyonlarında artma meydana gelir (Pollack ve ark 2003).

Bu redoks aktif metal iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkileri sonucunda reaktif oksijen zararlı ürünleri meydana gelir. Dolaşımda bulunan askorbik asit gibi indirgeyici maddelerin varlığında Cu^{+2} bir elektron alarak Cu^{+1} ya indirgenir. Oluşan indirgenmiş bakırlar ortamdaki oksijenlerin süperoksid radikallerine dönüşmesine

neden olur. Süperoksit dismutaz enzimi dokularda oldukça fazla bulunan ve süperoksitleri hidrojen peroksit H_2O_2 ve oksijene çeviren bir enzimdir. Normalde bu oluşan H_2O_2 ikinci bir enzim olan katalaz enzimi ile su ve oksijene çevrilerek zararsızlaştırılır. Demir ve bakır gibi redoks reaktif okside metaller varlığında superoksit/ metal/ H_2O_2 arasında meydana gelen Fenton reaksiyonları sonucunda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel olarak zararlı serbest OH radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar (Wardman ve Candeias 2006,Patan 2009) .

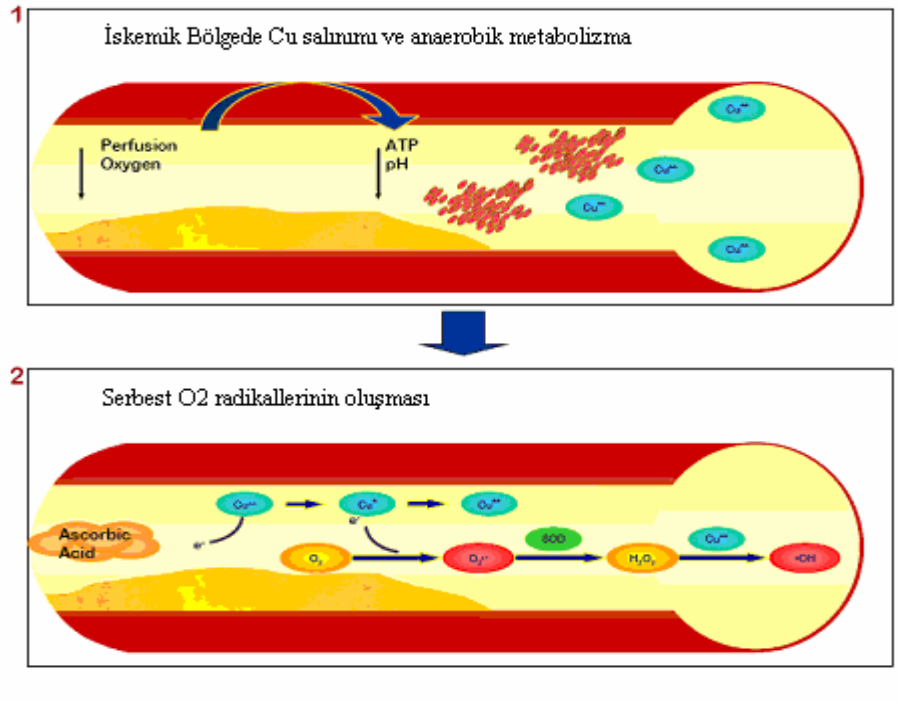
Oluşan bu serbest OH radikalleri protein, nükleik asitler ve lipidlerin hasara uğramasında önemli rol oynar. Albümin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımları spesifik fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel bir zarara uğrar. Açığa çıkan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan metal atomları bu zincir reaksiyonun oluşmasını sürekli tetiklerken albümin tarafından bağlanmaya çalışılır ve bağlı albümin de bir taraftan IMA oluşturmaya devam eder (Marx ve Chevion 1986,Wardman ve Candeias 2006).



Şekil 1.5. Normal insan serum albüminin biyokimyasal yapısı (Çetinkaya 2006, Kiraz 2010)

Yapılan bir çok çalışmada albüminin N terminal bölgesinin geçiş metalleri için bağlanmaya spesifik aminoasit dizisi gösterilmeye çalışılmıştır. Özellikle kobalt, nikel ve bakır gibi geçiş metallerinin bağlanmasında önemli olan N-terminal bölgenin ilk 3 aminoasidi aspartik asit, alanin ve histidindir (Lassac ve Sakar 1984). David Bar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu bölgenin 4. aminoasidinin Lizin olduğunu göstermişlerdir. Özelliklede 3. pozisyondaki Histidinin bakırın bağlanmasında en önemli aminoasit olduğu gösterilmiştir (Lassac ve Sakar 1984).

Sokolowska ve arkadaşları tarafından yapılan başka çalışmalarda albüminin başka kısımlarında ikinci ve zayıf bağlanma bölgeleri de bulunmuş fakat bu bölgelerin fizyolojik fonksiyonları ve önemi tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Kobaltın bu bölgelere zayıf bağlanması deneysel olarak da gösterilmiştir (Bal ve ark 1998, Sokolowska ve ark 2002, Patan 2009).



Şekil 1.6. Serbest radikal oluşumu (Sharma ve Gaze 2006)

Fakat iskemi durumunda serbest radikallerin etkisi ile N-terminal bölgesi bir takım biyokimyasal değişimlere uğramaktadır. IMA oluşabilmesi için reaktif oksijen türlerinin (H_2O_2, OH^-, O_2^-) oluşması gereklidir. İskemi sırasında henüz hücre ölümü gerçekleşmeden ortamda serbest oksijen radikalleri bulunur. IMA oluşmasında daha çok OH^- (Hidroksil) serbest radikalinin etkisi olduğu tahmin edilmektedir (Roy ve ark 2006). Normal insan serum albümininde hidroksil radikalinin etkisiyle N-terminal bölgesinde yapısal değişiklik meydana gelir ve bu durumda iskemi modifiy1e albümin olarak isimlendirilir (Bhagavan ve ark 2003). İskemi modifiye albümin ağrı başladıktan sonra dakikalar içinde (yaklaşık 10 dakika) serumda tespit edilebilir (Pollack ve ark 2003). N-terminal bölgesi yapısal olarak değişikliğe uğramış IMA' nın normal insan serum albümininin aksine serbest metalleri bağlama kapasitesi çok düşmüştür. İnsan serum albümini invivo hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı sonucu değişikliğe uğramaktadır (Collinson ve ark 2003). İskemik

bölgede kanlanmanın azalması sonucunda anaerobik metabolizma serbest metallerin indirgenmesi ve süperoksid dismutaz enziminin katalizör etkisiyle serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur (Sharma ve Gaze 2006) (Şekil 1.6).

İnsan serum albümini iskemik ortamda serbest radikaller tarafından N-terminal ucundan biyokimyasal olarak değişikliğe uğratılır. Oluşan bu yeni yapı İskemi modifiye albümin olarak adlandırılır. IMA'nın serbest metallere olan bağlanma kapasitesi normal serum albüminine göre oldukça düşüktür (Sharma ve Gaze 2006) (Şekil 1.6). Bu durum IMA'nın serumda tespiti için yeni bir tanı yönteminin geliştirilmesine yol açmıştır.

IMA, FDA (Food and Drug Administration) tarafından miyokardiyal iskeminin biyomarkırı olarak kabul edilmiştir. İskemi modifiye albümin iskemide serumda 10 dakika içinde tespit edilmektedir. Bu, troponin ve kreatinin kinaz enzimleri gibi diğer belirteçlerden çok daha hızlı bir süredir. Göğüs ağrısı sebebiyle acil servislere başvuran hastalarada çok çabuk tanıya gidilmesini sağlayabilir. İskemi modifiye albüminin akut koroner hadiselerde troponin ve EKG ile birlikte % 95' lik bir tanısal değeri olduğu bir takım çalışmalarda saptanmıştır **(**Dusek ve ark 2006**).**

IMA son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, aşırı travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda ve infeksiyonlarda yükselmektedir (Çetinkaya 2006, Sharma ve Gaze 2006).

Kardiyak biyokimyasal markerler olan CK-MB, troponin veya miyoglobin daha çok hücresel nekroz göstergeleridir fakat miyokardial iskemi göstergesi değillerdir. İskemi modifiye albümin son yıllarda kardiyak iskemi belirteci olarak değerlendirilen ve sürekli üzerinde araştırmalar yapılan protein yapıda bir moleküldür. Akut koroner sendromlarda serumda yükselir (Bhagavan 2003 , Wu 2003).

IMA akut koroner sendromlarda miyorkardiyal iskemi tanısında acil servislerde kullanılabileceği konusunda USA Food and Drug Administarition (FDA) lisansı almıştır. Akut koroner sendromlar için duyarlılığı %82 CI (74–88) olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte EKG ve troponinle birlikte değerlendirildiğinde % 95 CI (95–98) lik bir duyarlılığa sahiptir (Sinha ve ark 2004). Yapılan çalışmalarda

IMA için normal değer 85 U/ml olarak belirlenmiştir (Sugio ve ark 1999,Sharma ve Gaze 2006).

Akut iskemik durumlarda, Albüminin N-terminal bölgesinde metal bağlama kapasitesi azalmakta ve bir varyant metabolik protein oluşmaktadır. Bu değişim ölçülebilir ve IMA olarak bilinir (Lippi ve ark 2006).

Sinha ve arkadaşları acil servislere göğüs ağrısı şikayetiyle gelen 208 hastada IMA ve troponin T bakmışlar ve 85 U/ml ve üzerindeki IMA değerleri, pozitif troponin T ve EKG ile birlikte üç parametrenin akut koroner sendrom için duyarlılığını % 95 olarak bulmuşlardır (Antman ve ark 1995).

Mutrie ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada IMA için cutt-of değeri 85 U/ml olarak alırken, akut koroner sendromlarda IMA ve troponin I birlikte değerlendirildiğinde % 85 lik bir duyarlılık saptamışlardır (Mutrie ve ark 2004). Lefevre ve arkadaşları ise yine akut koroner sendrom ön tanısıyla acil servislere başvuran 95 hasta üzerindeki yaptıkları çalışmada 6 haftalık takip sonunda IMA düzeylerinin düşük olduğu hasta grubunda yeni gelişebilecek kardiyak olay riski için duyarlılığı %100 olarak saptamışlardır. IMA düzeylerinin 85 U/ml den daha düşük olan hastalarda 6 haftalık takipte hiçbir yeni kardiyak olay gelişmediğini gözlemlemişlerdir (Lefevre ve ark 2004).

1.4.1. Albüminin Fizyolojik Görevleri

1. Plazma onkotik basıncının sağlanması: İnterstisyel alan ile plazma arasındaki sıvı hareketi basınca bağlıdır. Hidrostatik basınç damar kompartmanı duvarına karşı bir güç oluşturur. Kolloid onkotik basınç ise sıvıyı damar kompartmanına çekmeye çalışır. Albümin plazma proteinlerinin yarısından fazlasını oluşturmasına rağmen plazma onkotik basıncının % 75 ve % 80'ini meydana getirir.

2. Birçok molekülün bağlanmasını ve taşınmasını sağlar.

3. Serbest radikallerin temizlenmesini sağlar

4. Trombosit fonksiyonlarının inhibisyonu ve antitrombotik etki oluşturur.

5. Kapiller membran permeabilitesinin düzenlenmesini sağlar (Çıtak 2007).

Kritik hastalarda hastalığın erken döneminde albümin düzeyi düşer ve hastalık düzelme safhasına girene kadar albümin düzeyi yükselmez. Kritik hastalarda alttaki hastalık ne olursa olsun albümin düzeyinin düşük olması kötü prognoz ile ilişkilidir. Hipoalbüminemisi olan kritik hastalarda mortalite ve morbidite yüksek, yoğun bakımda ve hastanede kalış suresi daha uzundur. Hem akut hem de kronik hastalıklarda serum albümin konsantrasyonu ile mortalite arasında ters bir ilişki vardır. Serum albümin düzeyindeki azalma ne kadar fazla ise mortalitedeki artışın da o kadar belirgin hale geldiği gösterilmiştir (Çıtak 2007, Kiraz 2010).

Albümin düzeylerindeki düşme hem toplam mortalite (Nelson ve ark 2000) hem de kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalitede artışla ilişkili bulunmuştur (Djousse ve ark 2002). Albümin düzeylerindeki düşme ile kardiyovasküler mortalitede artış arasındaki ilişkinin açıklanmasında birçok mekanizma ileri sürülmüştür.Bunlar arasında, albüminin inflamasyon ve infeksiyon varlığı ile güçlü ilişkisi (Kuller ve ark 1991, Nelson ve ark 2000), fibrinoliz ve hemostaz faktörleriyle ilişkisi (Nelson ve ark 2000), trombosit agregasyonu ile olası ilişkisi (Nelson ve ark 2000), altta yatan hastalıklara bağlı olarak artmış damar geçirgenliğinin bir belirteci oluşu (Kuller ve ark 1991), beslenme durumu ile ilişkisi (Gillum ve ark 1994) ve önemli bir antioksidan oluşu sayılabilir (Işık ve ark 2009).

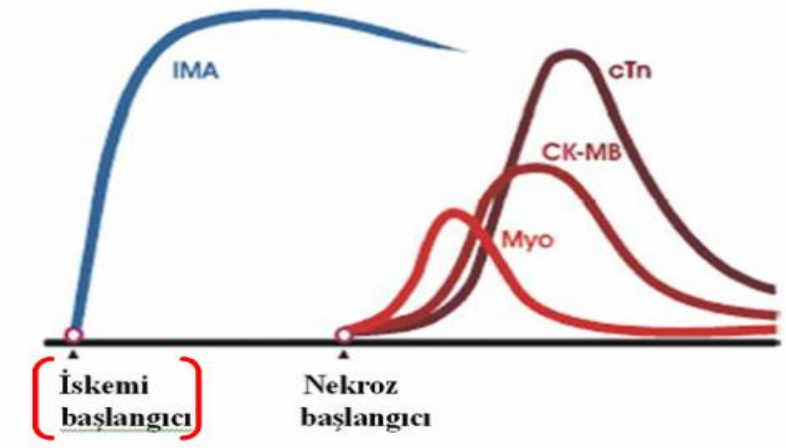
1.4.2. IMA'nın Zamansal Kinetiği

IMA düzeyinin, iskemi sürecinin başlangıcından sadece birkaç dakika sonra arttığı görüldü (Bar-Or ve ark 2001, Kalay ve ark 2006). IMA, bir atak (ani) iskemi esnasında üretilir ve kolayca bulunabilir konsantrasyonlarda kanda mevcuttur (Bhagavan ve ark 2003, Kösem ve ark 2008). Kardiyak troponinler, miyokardial hasarın hassas ve özel işaretleyicileridir, fakat dolaşımda algılanan bu belirteçler yaklaşık olarak 4 ile 6 saatte anlaşılır (Sinha ve ark 2004, Aparci ve ark 2007). IMA belirlemesi, klinisyenler için daha değerli bir yardımcı olabilir. Çünkü IMA, miyokardial nekrozun gelişmesinden önce iskeminin erkenden belirlenmesini sağlar (Pantazopoulos ve ark 2009).

Belirteç	Tespit	Pik	Normale Dönme
Myoglobin	1 – 4 saat	6 – 7 saat	24 saat
CK-MB mass	3 – 12 saat	12 – 18 saat	2 – 3 gün
Total CK	4 – 8 saat	12 – 30 saat	3 – 4 gün
cTnT	4 – 12 saat	12 – 48 saat	5 – 15 gün
cTnI	4 – 12 saat	12 – 24 saat	5 – 10 gün
IMA	dakikalar	2 – 4 saat	6 saat

Çizelge 1.1. MI Sonrası Kardiyak Belirteçlerin Zamansal Kinetiği (Kalay ve ark 2006, Kiraz 2010).

Yapılan çalışmalarda, IMA'nın, akut koroner sendromlarda miyokardial iskeminin erken bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (Bhagavan ve ark 2003, Sinha ve ark 2004, Roy ve ark 2004). IMA miyokardial iskeminin başlangıç dakikaları içinde yükselir ve acil servislerde miyokardial iskemi tanısında kullanılabilir (Kalay ve ark 2006). IMA'nın nekroz öncesi erken bir belirteç olabileceği belirtilmektedir (Bar-Or ve ark 2000, Bar-Or ve ark 2001, Çetinkaya 2006, Kalay ve ark 2006, Kösem ve ark 2008).



Şekil 1.7. IMA İskemide Erken İşaretleyici (Çetinkaya 2006, Kalay ve ark 2006, Pollack 2006, Kiraz 2010).

Bar-Or ve arkadaşları yaptıkları çalışmayla, iskeminin başlangıcından daha sonra artan CK-MB, miyoglobin ve cTnT'ın konsantrasyonlarına mukayese ile IMA'nın artan konsantrasyonunun miyokardial iskemide erken bir belirleyici olduğunu bildirmişlerdir (Bar-Or ve ark 2001).

İskemi modifiye albümin, iskeminin erken belirleyicisidir ve iskeminin şiddetini dahi gösterebilir (Pantazopoulos ve ark 2009).

1.4.3. Neden IMA?

Akut koroner belirtili acil durum hastalarında akut miyokardial iskeminin teşhisi, güvenilir test eksikliği yüzünden zordur. Miyokardial infarksiyonun (damarların tromboz oluşması sonucu tıkanıp beslediği miyokard dokusu bölgesinde nekroz oluşması) teşhisini yapmakta kullanılan elektrokardiyografi (EKG), CK-MB, myoglobin ve troponinin, akut miyokardial iskemi bulunmasında güvenilmez olduğu bildirilmiştir (Bar-Or ve ark 2000).

Akut miyokard infarktüsü tanısında kreatin kinaz (CK) ve bunun izoenzimi olan MB (CK-MB) geleneksel olarak kullanılmaktaysa da miyokard nekrozuna daha spesifik olan kardiyak Troponin I ve T'nin duyarlılığının daha yüksek olması, günümüzde yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır. Ancak bu enzimlerden hiçbiri hastaneye ilk başvuru sırasında akut miyokard infarktüsü ya da hasarını ekarte ettirecek düzeyde erken duyarlılığa sahip değildir. Bu nedenle hastaneye kabulden 12 saat sonra ölçümler tekrarlanmalıdır (Bar-Or ve ark 2000, Çamur 2004).

Çalışmalar, kardiyak testlerin hastaneye yatırılan göğüs ağrılı hastaların yarısından fazlası için, akut miyokardial iskemi teşhisinin kanıtı olmadığını göstermiştir (Bar-Or ve ark 2000). IMA ise yüksek hassasiyetle miyokardial iskeminin başlangıç dakikaları içinde yükselir ve iskeminin erken belirleyicisidir (Bar-Or ve ark 2001, Carrage ve ark 2006).

Akut miyokardial iskeminin varlığını ortaya çıkarabilen hızlı bir kan testi özelliğindeki IMA, hastaların triage (tedavi önceliğinin saptanması için hastaların taranması) sürecini hızlandırarak ve hastaların tedavi sürelerini kısaltacaktır. Böylece birçok hastanın uzun süreli gözlem zamanı ortadan kalkacak ve sağlık bakım giderleri azalacaktır (Bar-Or ve ark 2000). Böylesine ekonomik bir kârdan daha önemlisi, hastalar daha erken bir tedavi ile daha sağlıklı ve daha konforlu bir hayat imkânına kavuşacaklardır.

1.4.4. IMA Yükselmesine Sebep Olan Nedenler

Koroner arter hastalığı

Son dönem böbrek hastalığı

Karaciğer yetmezliği

Serebrovasküler hastalıklar

Aşırı travmalar

Neoplastik hastalıklar

Ciddi enfeksiyonlar (Kalay ve ark 2006, Kiraz 2010).

1.4.5. Albümin Kobalt Bağlanma Testi (ACB)

Serum numunelerinde IMA'nın dolaylı olarak ortaya çıkarılması ilk olarak, Bar-Or ve arkadaşları tarafından geliştirildi (Bar-Or ve ark 2000, Bar-Or ve ark 2001).

Doksanlı yılların sonunda akut koroner sendromlu hastaların serumunda bulunan insan serum albümininin, ekzojen kobaltı (Co) bağlamasında azalma olduğu tespit edilmiş ve ardından iskemi-modifiye albümin (IMA) olarak bilinen bu metabolik varyant, 'Albümin Kobalt Bağlama' (ACB) testi ile ölçülebilir hale getirilmiştir (Bar-Or ve ark 2000, Bar-Or ve ark 2001, Cichota ve ark 2008, Renda ve ark 2009).

David Bar-Or ve arkadaşları 2000 yılında insan serum albümininin ekzojen kobaltı bağlamasını kolorimetrik olarak ölçen bir test geliştirdiler. Bu testin temeli, insan serum albümini N terminal bölgesinin; hipoksi, asidoz ve serbest radikal oluşumu gibi iskeminin patofizyolojik olayları sonucu bakır, nikel ve kobalt gibi geçiş metalleri için metal bağlama kapasitesinin azalması ve iskemi-modifiye albümin (IMA) olarak bilinen varyant protein oluşumu prensibine dayanmaktadır (Bar-Or ve ark 2000).

Albümin kobalt bağlayıcı (ACB: Albümin Cobalt Binding) testi, insan albüminin N-terminaline bağlanabilen hücre dışı kobaltı ölçer (Carrage ve ark 2006,

Sharma ve Gaze 2006). IMA, albümin kobalt bağlayıcı (ACB) test ile saptanır. Bu test ile yaklaşık olarak 30 dakikada sonuç elde edilir (Pantozopoulos ve ark 2009).

IMA'nın serbest metalleri bağlama kapasitesi normal albümine göre çok düşüktür. Hastalardan alınan serum örneğine kobalt eklenerek, ortamda bulunan albüminlerin kobalt bağlama kapasitesi ölçülür. Serbest kobalt dithiothreitol (DTT) isimli proteinle boyanarak spektrofotometrik olarak ölçülür. Ortamdaki serbest Co miktarı IMA değeri olarak belirlenir. DTT albümine bağlanmış Co ile reaksiyona giremez (Kalay ve ark 2006).

Albümine kobalt iyonlarını bağlayarak kullanılan test ve metot, dolaylı olarak kolorimetriye bağlıdır. Seruma kobalt solüsyonu eklendiği zaman, kobalt albümine bağlanır ve serbest kobalt konsantrasyonu azalır (Kösem ve ark 2008).

İşte saydığımız bu gibi sebepler bizi bu çalışmaya yöneltmiştir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Çalışma Şekli

Çalışmamız; Konya Numune Hastanesi, Meram Tıp Fakültesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yeni tanı almış hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarından alınan kan örnekleriyle yapıldı. Bu tezde kullanılan kit ve kimyasal malzemeler için Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Projeler Destek Fonundan destek alındı.

2.2. Olgu Seçimi

Yeni tanı alan 35 hipertiroidi ve 34 hipotiroidi hastası ve 41 sağlıklı (kontrol) grubu çalışmaya alındı. Çalışma hakkında bireylere projenin amacı ve kapsamını açıklayıcı bilgiler verildikten sonra kendilerinden yazılı aydınlatılmış onam belgesi alındı.

Hastalardan özgeçmişlerinde kardiyovasküler olay hikayesi olanlar ile akut yada kronik enfeksiyonu olanlar , tansiyonu yüksek olanlar, DM hastası olanlar, sigara ve alkol kullananlar , malignitesi olanlar,kronik böbrek yetmezliği olanlar, çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler,obezler, 18 yaşından küçük olanlar ve gebe olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

2.3. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Bireylerden alınan sabah açlık venöz kan örnekleri; herhangi bir koruyucu ve antikoagülan madde içermeyen tüplere alındı. Alınan kan örnekleri Hettich marka santrifüj cihazı ile 4000 rpm hızla 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Daha sonra çalışılacak biyokimyasal analizler (albümin ve iskemi modifiye albümin) için yeterli miktarda serum örneği ayrılarak -80° C'de derin dondurucuda analiz yapılıncaya kadar saklandı.

2.4. Biyokimyasal Analizler Cihazlar ve Teknik Araç-Gereçler

Medispec mikropipetler (50-100 ìl ve 200-1000 ìl ayarlamalı).

Cam tüpler ve balonjojeler (50-100 ìl).

Ultra saf su

Hettich Micro 2000 santrifüj

Thomas Scientific vorteks

Spekol 1300 Spektrofotometre

Dade Behring XPAND Model Biyokimya Otoanalizör cihazı

2.4.1. İskemi-Modifiye Albümin Tayini

IMA düzeyleri Bar-Or ve arkadaşlarının geliştirdiği metoda göre kolorimetrik yöntem ile ölçüldü (Bar-Or ve ark 2000). Ölçümler için Spekol 1300 marka spektrofotometre kullanıldı.

Kullanılan Malzemeler

Kobalt II Klorür ($CoCl_2$) Çözeltisi (1g/l).

Dithiothreitol (DTT) Çözeltisi (1, 5 g/l).

İzotonik NaCl Çözeltisi (0.9 g/l).

Çalışma Prosedürü

200 µl hasta serumuna 1 g/l kobalt klorür çözeltisinden 50 µl eklendi, karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra 1, 5 g/l DTT çözeltisinden 50 µl eklendi ve karıştırıldı. Sonra oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edildi. 9. 0 g/l NaCl çözeltisinden 1 ml eklendi. Numune körleri de benzer şekilde DTT eklenmeden hazırlandı. Test karışımlarının absorbansları 470 nm'de okundu. Sonuçlar, absorbans ünitelerinde rapor edildi (ABSUs).

D-IMA Hesabı

IMA sonuçları örneğin (hastanın) albümin değeri ve o grubun (hasta grubunun) median albümin değeri kullanılarak düzeltilir. Çünkü albümin düzeyi düştükçe IMA artar. Bu IMA değerine albümine göre düzeltilmiş ya da uyarlanmış IMA düzeyi (D-IMA) denir. Uyarlanmış IMA (D-IMA), Lippi ve arkadaşlarının önerdiği formüle göre hesaplanır (Lippi ve ark 2007).

Albümine Uyarlanmış IMA Düzeyi = **(D-IMA)**	Örneğin IMA Düzeyi	**X**	(Örneğin Albümin Konsantrasyonu).
			Grubun Median Albümin Konsantrasyonu

2.4.2. Albümin Tayini

Albümin tayininde Dade Behring marka albümin analiz kiti kullanıldı. Albümin, Dade Behring XPAND model biyokimya otoanalizörü cihazında ticari olarak piyasada bulunan reaktif ile (Dade Behring) tayin edildi.

2.4.3. İstatistiksel Analiz

Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 18. 0 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Bütün parametrelerin ortalamaların karşılaştırılması için One-Way Anova analizi ve Tukey HSD testi yapıldı. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında Student T testi kullanıldı. P değerinin 0,05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmada yeni tanı alan hipotiroidi ve hipertiroidi vakaları ile sağlıklı kontrol gruplarında IMA, Albümin, D-IMA ve BD-IMA değerlerine bakıldı. Çalışmaya 35'i hipotiroidili (6'sı erkek ve 29'u kadın), 34'ü hipertiroidili (8'i erkek ve 26'sı kadın), 41'i de sağlıklı kontrol grubu (14'ü erkek ve 27'si kadın) olmak üzere toplam 110 kişi dahil edildi. Hastaların yaşları 18-84; sağlıklı kontrol grubunun yaşları ise 18-83 arasında değişmekteydi.

Üç grupta ortalamaların karşılaştırılması için One-Way Anova analizi ve Tukey HSD testi yapıldı. Elde ettiğimiz IMA, Albümin, D-IMA ve BD-IMA değerleri tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1. IMA, Albümin ve D-IMA 'da hipotiroidi, hipertiroidi ve sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırılması.

	Kontrol (n=41)	**Hipotiroidi (n=35)**	**Hipertiroidi(n=34)**
IMA	1.281 ± 0.893	1.175 ± 0.206	1.218 ± 0.335
ALBUMİN	4.356 ± 0.360	3.763 ± 0.869^{x}	3.641 ± 1.107^{x}
D-IMA	1.267 ± 0.135	1.120 ± 0.293	1.151 ± 0.0448
BD-IMA	1.281 ± 0.093	1.326 ± 0.232	1.392 ± 0.383

x : Kontrol grubuna göre $p < 0.01$ seviyesinde anlamlı

xx :Kontrol grubuna göre $p < 0.001$ seviyesinde anlamlı

Yaptığımız çalışmada IMA'da One-Way Anova testine göre gruplar (kontrol, hipotiroidi ve hipertiroidi) arasında fark bulunmadı ($p=0.129$) .

Albuminde One-Way Anova testine göre gruplar (kontrol, hipotiroidi ve hipertiroidi) arasında önemli derecede fark bulundu ($p=0.001$). Daha sonra Albuminde gruplar kendi aralarında Tukey HSD testine göre ikişerli olarak karşılaştırıldıklarında kontrol grubu hem hipotiroidide ($p=0.06$) hem hipertiroidide($p=0.01$) anlamlı olarak yüksek bulunurken biz bu düzeltmeyi yeterli bulmayıp bir başka hesaplamayı düşündük. Çünkü hastalarda Albüminin anlamlı derecede düşük bulunması gerçek IMA oranını yakalamamızı engelleyen bir faktör oluşturmaktadır.

D-IMA'da One-Way Anova testine göre gruplar (kontrol, hipotiroidi ve hipertiroidi) arasında fark bulunmadı (p=0.094).

Biz bu düzeltmeyi (D-IMA) yeterli bulmayıp bir başka hesaplamayı düşündük. Çünkü hastalarda Albumin'in anlamlı derecede düşük bulunması gerçek IMA oranını yakalamamızı engelleyen bir faktör oluşturmaktadır.

<table>
<tr><td rowspan="2">Bize Uyarlanmış IMA Düzeyi = (BD-IMA)</td><td rowspan="2">Örneğin IMA Düzeyi</td><td rowspan="2">X</td><td>Kontrol Grubunun Albümin Ortalaması</td></tr>
<tr><td>Grubun Median Albümin Ortalaması</td></tr>
</table>

Daha sonra BD-IMA değerine yukarıdaki formüle göre bakıldığında One-Way Anova testine göre gruplar (kontrol, hipotiroidi ve hipertiroidi) arasında hastalarda yüksek olmak üzere bir fark bulundu; ancak istatistiki olarak önemli değildi (p=0.178). Biz bu farkı önemsiyoruz. İstatistiki önemliliği vaka sayısının az olmasından olabileceğini düşünüyoruz.

Tablo 3.2. IMA, Albümin, D-IMA ve BD-IMA'da hipotiroidi ve sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırılması.

	Hipotiroidi (n=35)	**Kontrol (n=41)**	**P**
IMA	1.175±0.2058	1.281±0.0933	0.004
ALBUMİN	3.763±0.8691	4.356±0.3599	0.001
D-IMA	1.120±0.2931	1.267±0.1348	0.009
BD-IMA	1.326±0.2322	1.281±0.933	0.284

IMA'da hipotiroidi vakaları ile sağlıklı kontrol gruplarının Student T testine göre karşılaştırılması yapıldığında IMA düşük bulundu. D-IMA da düşük olarak bulundu. Bunun yerine daha doğru bir düzeltmeyi yapacak bir formül (düşük bulunan albümin değerlerinin oluşturduğu hatayı düzeltme formülü= BD-IMA) düzenledik ve ona göre çıkan sonuç daha gerçekçi olarak kontrollerden yüksek çıkmıştır (kontrollerin ortalaması 1.281±0.093 iken hastaların ortalaması 1.326±0.232); ancak istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 3.3. IMA, Albümin, D-IMA ve BD-IMA'da hipertiroidi ve sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırılması.

	Hipertiroidi (n=34)	**Kontrol (n=41)**	**P**
IMA	1.218±0.3350	1.281±0.0933	0.296
ALBUMİN	3.641±1.1065	4.356±0.3599	0.001
D-IMA	1.151±0.4478	1.267±0.1348	0.154
BD-IMA	1.392±0.3829	1.281±0.0933	0.107

Hipertiroidilerde de IMA, Albümin, D-IMA ve BD-IMA değerleri hipotiroididekine benzer şekilde çıktı (IMA 1.218±0.335; Albümin 3.641±1.1065; D-IMA 1.151±0.4478; BD-IMA 1.392± 0.3829). BD-IMA'yı uyguladığımızda yine kontrollere göre yüksek değerler elde edildi

Tablo 3.4. Cinsiyetlerine göre hipotiroidide IMA, Albümin, D-IMA ve BD-IMA gruplarının karşılaştırılması.

	Cinsiyet	**n**	**Hipotiroidi**	**p**
IMA	Kadın	29	1.221±0.1261	0.126
	Erkek	6	0.953±0.3572	
ALBUMİN	Kadın	29	3.648±0.8087	0.086
	Erkek	6	4.317±1.0147	
D_IMA	Kadın	29	1.139±0.2636	0.554
	Erkek	6	1.026±0.4266	
BD-IMA	Kadın	29	1.378±0.1422	0.126
	Erkek	6	1.076±0.4030	

Cinsiyete göre hipotiroidide IMA değerlerine Student T testine göre bakıldığında (p=0.126) fark bulunmadı. Hipotiroidide cinsiyete göre Albumin değerlerine bakıldığında (p=0.086) fark bulunmadı. Hipotiroidide D-IMA'da cinsiyete göre (p=0.554) fark bulunmadı. BD-IMA'da da cinsiyete göre (p=0.126) fark bulunmadı.

Tablo.3.5. Cinsiyetlerine göre hipertiroidide IMA, Albümin, D-IMA ve BD-IMA gruplarının karşılaştırılması.

	Cinsiyet	**n**	**Hipertiroidi**	**p**
IMA	Kadın	26	1.183±0.261	0.275
	Erkek	8	1.333±0.3026	
ALBUMİN	Kadın	26	3.419±1.0458	0.033
	Erkek	8	4.363±1.0433	
D_IMA	Kadın	26	1.049±0.4134	0.014
	Erkek	8	1.483±0.4130	
BD-IMA	Kadın	26	1.352±0.3910	0.275
	Erkek	8	1.523±0.3459	

Cinsiyete göre hipertiroidide IMA değerlerine bakıldığında (p=0.275) fark bulunmadı. Cinsiyete göre hipertroidide Albumin değerleri erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksek (p=0.033) bulundu. Hipertiroidide D-IMA'da cinsiyete göre (p=0.014) fark bulundu. BD-IMA'da da cinsiyete göre (p=0.275) fark bulunmadı.

Tablo.3.6. Cinsiyetlerine göre kontrol gruplarında IMA, Albümin, D-IMA ve BD-IMA gruplarının karşılaştırılması.

	Cinsiyet	**n**	**Kontrol**	**P**
IMA	Kadın	27	1.295±0.0810	0.183
	Erkek	14	1.254±0.1115	
ALBUMİN	Kadın	27	4.367±0.3223	0.798
	Erkek	14	4.336±0.4361	
D_IMA	Kadın	27	1.285±0.1205	0.254
	Erkek	14	1.234±0.1582	
BD-IMA	Kadın	27	1.295±0.0810	0.183
	Erkek	14	1.254±0.1115	

Cinsiyete göre kontrol gruplarında IMA değerlerine bakıldığında (p=0.183) fark bulunmadı. Cinsiyete göre kontrol gruplarında Albumin değerlerine bakıldığında (p=0.798) fark bulunmadı. D-IMA'da cinsiyete göre (p=0.254) fark bulunmadı. BD-IMA'da da cinsiyete göre (p=0.183) fark bulunmadı.

4. TARTIŞMA

Genel bilgilerde de ifade ettiğimiz gibi tiroid fonksiyon bozukluğunda iskemi markırı IMA'nın değişip değişmediğini daha doğrusu O_2 kullanımı ve metabolizma üzerinde etkin bir endokrin bez olan tiroidin IMA üzerine nasıl bir etkisi olduğunu incelemek amacıyla bu çalışmayı yaptık.

Tiroidin fonksiyonları bozulduğunda (hem hipotiroidide hem hipertiroidide) organizmanın O_2 kullanımı, dolayısıyla kalp iskemisinden birinci derecede sorumlu olan metabolik olaylar değişmektedir. Dolayısıyla kalp iskemisiyle değerlendirilen ve önemli bir gösterge olarak kabul edilmiş bulunan IMA üzerinde durmak gerektiğini düşündük ve literatürleri de araştırdık. Gördük ki, literatürde böyle bir çalışma yapılmamış.

Durum böyle olunca eksik gördüğümüz bu hususu araştırmanın faydalı olacağı, daha ilerde yapılacak çalışmalara da bir ön adım olur düşüncesi ile bu çalışmayı planladık ve yürüttük.

IMA'da hipotiroidi vakaları ile sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırılması yapıldığında IMA düşük bulundu. Umduğumuz sonuç bu değildi. Yorumlamasını yaptığımız zaman sonucun düşük olmasını Albüminin önemli derecede düşük olmasına bağlıyoruz. D-IMA'yı doğru sonuca götüren düzeltme olarak bulmuyoruz. Literatürde olduğu için D-IMA'yı bulduk. Sonuçlar tahmin ettiğimiz gibi düşük olarak çıktı. Bu yöntemin kullanılmasının doğru olmayacağı kanaatini taşıyoruz. Biz bunun yerine daha doğru bir düzeltmeyi yapacak bir formül (düşük bulunan albümin değerlerinin oluşturduğu hatayı düzeltme formülü=BD-IMA) düzenledik ve ona göre çıkan sonuç daha gerçekçi olarak kontrollerden yüksek çıkmıştır (kontrollerin ortalaması 1.281±0.093 iken hastaların ortalaması 1.326±0.232).Ancak istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Biz bunu vaka sayımızın azlığıyla yorumluyoruz. Daha çok sayıda vaka ile yapılacak çalışmalarda istatistiki olarak anlamlı değerler bulunabileceğini umuyoruz.

Hipertiroidilerde de IMA, Albümin, D-IMA ve BD-IMA değerleri hipotiroididekine benzer şekilde çıktı.(IMA 1.218±0.335; Albümin 3.641±1.1065; D-IMA 1.151±0.4478; BD-IMA 1.392± 0.3829) Burada da yine IMA ve D-IMA'nın düşük bulunmasını Albüminin düşük bulunmasıyla vurgulayabiliriz. BD-IMA'yı uyguladığımızda yine kontrollere göre yüksek değerler elde edildi. Ancak burada da

yükseklik anlamlı değildi. Hipotiroidi de yaptığımız yorumu burada da tekrarlayabiliriz. Yani sonucun anlamsız çıkması daha çok sayıda vaka ile yapılacak çalışmalarda istatistiki olarak anlamlı değerler bulunabileceğini umuyoruz.

Elimizde bu konuyla ilgili tartışacak literatür değeri bulunmamaktadır. Çeşitli çalışmalarda IMA düzeyi, pulmoner emboli, mezenter iskemi, periferal arter oklüzyonu, derin ven trombozu, stroke ve akut kardiyak arrest gibi akut iskemik olaylarda yüksek olarak gösterilmiştir Bu sebeple IMA'nın tanısal bir markır olarak uygulanabileceği düşünülmüştür (Türedi 2007, Gündüz ve ark 2008).

Literatürde IMA'da hipotiroidi ve hipertiroidi vakalarında kadın ve erkek karşılaştırılmasıyla ilgili bilgi bulunmamaktadır. Bizim tesbit ettiğimiz hipertiroidi vakalarındaki Albumin ve D-IMA'daki anlamlı farklılık hormonal farklılıklara bağlı olduğu kanaatini verirse de daha geniş çaplı bir araştırma ihtiyacını ortaya koymaktadır.

Yapılan çalışmalarda IMA son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, aşırı travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda ve infeksiyonlarda serumda yükselmektedir (Bal ve ark 1998, Collinson ve ark 2003).

Ancak süre kısıtlılığı nedeniyle yeterli vaka sayısına ulaşılamaması bizi kısıtlayan bir noktadır.

Kardiyak biyokimyasal markerler olan CK-MB, troponin veya miyoglobin daha çok hücresel nekroz göstergeleridir, fakat miyokardial iskemi göstergesi değillerdir. İskemi modifiye albümin son yıllarda kardiyak iskemi belirteci olarak değerlendirilen ve sürekli üzerinde araştırmalar yapılan protein yapıda bir moleküldür. Akut koroner sendromlarda (ACS) serumdaki IMA değeri yükselir (Wu 2003,Sharma ve Gaze 2006).

IMA'nın akut koroner sendromlarda miyorkardiyal iskemi tanısında acil servislerde kullanılabileceği konusunda USA, Food and Drug Administarition (FDA) lisansı almıştır. Akut koroner sendromlar için duyarlılığı %82 CI (74–88) olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte EKG ve troponinle birlikte değerlendirildiğinde % 95 CI (95–98) lik bir duyarlılığa sahiptir (Sinha ve ark 2004). Yapılan çalışmalarda IMA için normal değer 85 U/ml olarak belirlenmiştir (Wu 2003, Sinha ve ark 2004, Sharma ve Gaze 2006).

Daha önce de belittiğimiz gibi koroner arter aterosklerozu, yaş ve cinsiyete bağlı olarak kıyaslandığında hipotiroidi hastalarında kontrollere oranla iki kat daha fazla görülmekte ve tiroid hormonu tedavisi ile ilerlemesinin önüne geçilebilmektedir. Diğer arterlerde ateroskleroz sıklığı konusunda daha az çalışma yapılmıştır. Arterlerin erken dönem yapısal ve fonksiyonel tahribatları, müsküler arterleri elastik arterlerden daha çok etkiler. Artmış TSH düzeyi kadınlar için periferal arteriel hastalıkların gelişimi açısından risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (Monzani ve ark 2004).

100 hastada yapılan anjiografik bir çalışmada ise, tiroid hormonu varyasyonları normal değerler içindeki hastaların, koroner aterosklerozun oluşumu ve gelişimi açısından etkilendiği bulunmuştur (Yıldırım 2008). Bu bulgulara göre hasta ve kontrolleri bilinen bir aterosklerotik hastalığı olmayanlardan seçilmiştir.

Hipotiroidi hastalarında artmış kardiyovasküler morbidite, yükselmiş LDL seviyesi ve diyastolik hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir. Belirgin hipotiroidi ve bazı subklinik hipotiroidili hastalarda ateroskleroz için risk faktörleri olan hiperhomosisteinemi ve endotelyal disfonksiyon arasında önemli bir ilişki saptanmıştır (Yıldırım 2008).

David Bar ve Bhagavan gibi araştırmacılar tarafından 90'lı yılların sonunda miyokard iskemisinin değerlendirilmesi amacıyla albüminin kobalt bağlama kapasitesindeki değişme prensibine dayanan çalışmalar yapılmıştır. Bu test insan serum albümininin N terminal bölgesinin miyokard iskemisi sırasında kobalta bağlanmasında azalma olduğunun tespitine dayanmaktaydı(Collinson ve ark 2003,Pollack ve ark 2003).

İskemi sırasında henüz hücre ölümü gerçekleşmeden ortamda bu serbest oksijen radikalleri bulunur. İskemi durumunda serbest radikallerin etkisi ile albuminin N-terminal bölgesi bir takım biyokimyasal değişimlere uğramaktadır. İskemi modifiye albümin (IMA) oluşabilmesi için reaktif oksijen türlerinin (H_2O_2, OH^-, O_2^-) oluşması gereklidir. IMA oluşmasında daha çok OH^- (Hidroksil) serbest radikalinin etkisi olduğu tahmin edilmektedir (Bhagavan ve ark 2003). Normal insan serum albümininde hidroksil radikalinin etkisiyle albüminin N-terminal bölgesinde yapısal değişiklik meydana gelir ve yeni oluşan molekül iskemi modifiye albümin (IMA) olarak isimlendirilir (Pollack ve ark 2003).

David Bar ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada perkütan koroner anjioplasti ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında IMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan anjioplasti ile de reperfüzyon sağlandıktan yaklaşık 6 saat kadar bir süre sonrasında IMA kan konsantrasyonlarının beklenen iskemisi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edilmiştir (Sharma ve Gaze 2006).

Benzer veya farklı sorunlarla bir çok hastalığın erken tanısı için kullanılan biyokimyasal parametrelerde de karşılaşılmakta ve günümüzde araştırmacılar optimal bir parametre bulunabilmesi yönünde uğraşlar vermektedir. İskemi durumlarında albüminin metal bağlama kapasitesindeki değişikliklerle meydana gelen albüminin türevlerinin ölçülmesinin günümüzde birçok iskemik hastalığın tanısında önemli ve kullanılabilir olduğu görülmüştür (Sharma ve Gaze 2006).

Günümüzde akut göğüs ağrılı hastalarda miyokard iskemisi erken tanısında IMA ölçümü önerilmektedir (Keating ve ark 2006). Yapılan geniş bir çalışmada, göğüs ağrısı ile acil servise gelen hastalarda akut koroner sendromun dışlanmasında IMA'nın %90 gibi yüksek birdeğere sahip olduğu ve negatif kardiyak troponinler ve tanısal olmayan EKG'nin üçünün birarada değerlendirilmesiyle, negatif prediktif değerinin %97 oranına kadar yükseldiği saptanmıştır (Peacock ve ark 2006). Koloğlu'na (2006) göre hipertiroidizm, artan oksijen kullanımının eşlik ettiği ve reaktif oksijen ürünlerinin meydana gelmesi sonucunda antioksidatif faktörlerde değişikliklerin görüldüğü hipermetabolik bir durumdur. Enerji metabolizması ve ısı oluşumu normale nazaran daha çok uyarıldığından bazal metabolizma hızı artmaktadır, dolayısıyla O_2 ihtiyacı da artmaktadır. Bu durum iskemi davetçisi olmaktadır (Koloğlu 2006)

Özata'ya (2003) göre hipotiroidizmde genel bir metabolik yavaşlama söz konusudur. Enerji metabolizmasında oluşan yavaşlama O_2 tüketiminde azalmaya, bazal metabolizma hızının düşmesine ve dolayısıyla metabolik baskılanmaya neden olmaktadır .

Bütün biyolojik sistemlerde enerji oluşturmak için karbonhidrat ve yağların yakılması, yani oksidasyona maruz kalmaları gerekmektedir. Böylece biyolojik sistemlerde gerekli enerji temin edildiği gibi pek çok sayıda da serbest oksijen radikalinin oluşumuna neden olabilecek reaksiyonlar gerçekleşmektedir (Scandalios 2002). Iwasaki ve arkadaşları (1990) vücudun herhangi bir bölgesinde iskeminin

başlamasından kısa bir süre sonra intrasellüler ortamdaki veya taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demirler bağlandıkları proteinlerden veya intrasellüler ortamdan dolaşıma salınarak serbest konsantrasyonlarında artma meydana geldiğini kaydetmişlerdir. Serbest radikallerin tiroid hastalıklarının patogenezinde ve hastalığın ilerleyen safhalarında gözlenen komplikasyonlardan sorumlu olduğu bildirilmiştir (Bianchi ve ark 1999).Bu yönüyle değerlendirildiğinde daha hastalık oluşumundan önce radikaller mevcuttur ve bu radikaller patolojik dönüşümün sebebi olmaktadır. Buna bir de hastalık sonrası gelişmeler eklendiğinde bu durum daha da önem kazanmaktadır.

İlk olarak 1878 yılında Greenfield 58 yaşında miksödemli bir kadının otopsisi sırasında yaygın ateroskleroza rastladı. 1883 yılında Kocher, aterosklerozun genelde tiroid bezinin çıkarılmasından sonra artan bir biçimde oluştuğunu gösteren çalışmalar yaptı. O günden bu yana, birçok çalışmada hipotiroidi ile ateroskleoz hep ilişkilendirilmiştir (Cappola ve Ladenson 2003).

Hipotiroidi hastalarında artmış kardiyovasküler morbidite; iskemik tabloların sebebi olarak değerlendirilebilecek parametreler olan yükselmiş LDL seviyesi ve diyastolik hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir. Belirgin hipotiroidi ve bazı subklinik hipotiroidili hastalarda ateroskleroz için risk faktörleri olan hiperhomosisteinemi ve endotelyal disfonksiyon arasında önemli bir ilişki saptanmıştır (Yıldırım 2008).

Hipotiroidili bireyler, hipertiroidili bireyler ve sağlıklı bireylerde iskemi modifiye albümin düzeylerini araştırdığımız çalışmamızda, IMA , D-IMA , Albümin ve BD-IMA'da hipotiroidi ve hipertiroidi vaka ile sağlıklı kontrol gruplarında gruplar arasında fark bulunmadı.

Lippi ve arkadaşlarının yaptığı (2007) bir başka çalışmada, serum albümin konsantrasyonuna göre IMA düzeylerindeki değişme değerlendirilmiştir. Lippi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IMA düzeyleri iskemik miyokardial septomları olmayan (yaş ortalaması 37 olan 42 erkek ve 44 kadın) hastada test edilmiştir. Serum albümin düzeylerine göre **IMA düzeylerini düzeltmek için önerilen formül: Albümine Uyarlanmış IMA (D-IMA) = (Bireyin Serum Albumin Konsantrasyonu/Grubun Medyan Albümin Konsantrasyonu) x Bireyin IMA Düzeyidir.** IMA ve albümin konsantrasyonları sırasıyla (62 - 135) 93 kU/L, ve (35, 3 – 52, 6) 44, 5 g/L bulunmuştur.

Birçok çalışmada düşük albümin düzeylerinin; hem miyokard infarktüsü ve angina pektoris gibi koroner kalp hastalığı ile ilgili hastalıklar, (Kuller ve ark 1991, Djousse ve ark 2002) hem de inme riski (Gillum ve ark 1994) ile anlamlı ve ters yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, albümin düzeylerindeki düşme hem toplam mortalite, (Nelson ve ark 2000) hem de kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalitede artışla ilişkili bulunmuştur (Djousse ve ark 2002).

ACB testinde, serbest kobalt ve DTT arasındaki reaksiyonla oluşan kahverengi renk şiddeti, iskemi modifiye albüminin miktarını yansıtmaktadır. IMA sonuçları, numunelerin albümin konsantrasyonları düşünülerek yorumlanmalıdır. Van der Zee ve arkadaşları tarafından, miyokardial perfüzyon taramalarında IMA ölçümleri yapılmış, IMA ve albümin konsantrasyonu arasında negatif korelasyon bulunmuştur (Demir ve ark 2009).

Bhagavan ve arkadaşları, 20-60 g/l'lik konsantrasyon aralığında ticari insan serum albümininin kullanımıyla ACB testinin linearitesini incelemişler ve albümin konsantrasyonlarına IMA sonuçlarının mutlak bağımlılığını doğrulamışlardır (Bhagavan ve ark 2003). ACB testi ile ölçülen IMA, miyokardial iskeminin erken tanısı için umut verici yeni bir belirteçtir (Bhagavan ve ark 2003, Morrow ve ark 2003, Apple ve ark 2005).

Teorik olarak, örnekteki albümin konsantrasyonu daha düşük olduğu zaman, daha az kobalt albümin molekülüne bağlanmakta ve kobalt iyonları ile DTT'nin arasında daha yoğun bir tepki oluşmaktadır. Sonuçta daha düşük albümin konsantrasyonları, aynı hastalarda oransal olarak daha yüksek IMA düzeylerine sebep olmaktadır.

Daha önce de belittiğimiz gibi Demir ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma, IMA düzeylerindeki yükselmenin, iskemili hastalarda albümin konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Demir ve ark 2009).

Daha önce de belittiğimiz gibi bu sonuçlar aslında daha önemli değerlerde verebilirdi. Ancak çalışma süremizde elde ettiğimiz vaka sayısı testlerin sonucunu etkileyen bir faktör olarak değerlendirilebilir.

Görüldüğü gibi Albümin değerleri vakalarımızda değişiklik arzetmektedir. Bu ise IMA değerini doğrudan değerlendirmemize imkan vermemektedir. İşte bunun için D-IMA hesaplaması da çalışmaya dahil edildi. Diğer çalışmalara da öncülük etmesi için BD-IMA değerlerini de hesaplayıp ortaya koyduk.

Bu bir başlangıç çalışmasıdır. Daha büyük gruplarla değerlendirme yapmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Labaratuvarda yeni teşhis edilmiş vakaları tesbit etmek zordur. Eğer klinisyenler de bizim bu gereklilik kanaatimize katılırlarsa büyük gruplar olan araştırmalar yapabilirler. O zaman daha gerçekçi sonuçlar elde edip ayırıcı tanıda önemli katkıları olacak sonuçlar literatüre eklenebilir.

Önümüzdeki zaman içinde yapılacak çalışmalarda dikkate alınması gereken bir hususta, kanda yüksek oranda bulunan bakır ve demirin, Albuminin IMA'ya dönüşmesiyle artmış olmasıdır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Normal olarak tiroid hastalarında iskemi olacağı düşüncesiyle IMA'yı araştırdık. Ancak bu aldatıcı olacağı için D-IMA'ya baktık. Albümin düzeyi hem hipotiroidi hem de hipertiroidi grubunda anlamlı olarak farklı bulunmadı. Bundan sonraki çalışmalara öncülük etmesi için bulgular kısmında da belittiğimiz gibi Lippi ve arkadaşlarının formülünde düzeltme yaptık ve bunları BD-IMA olarak adlandırdık. Buna göre BD-IMA dediğimiz Örneğin IMA Değeri x (Kontrol Grubunun Albumin Ortalaması / Grubun Median Albümin Ortalaması) değeri anlamlı bulundu. Bizde bundan sonraki çalışmalarda Lippi ve arkadaşlarının kullandığı formülün yerine de yukarıdaki formülün kullanılmasının daha uygun olacağı kanaatine vardık. Ancak bu konuyla ilgili tam sonuca ulaşmak için daha kapsamlı araştırmalar yapılmasının gerektiğini düşünüyoruz.

Yaptığımız bu çalışmada IMA değerleri anlamsız bulundu. Bu yapılan literatür değerlendirmelerine göre bir sonuç değildi; ama, literatür değerlerinde IMA düzeylerinin Albümin düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği ve IMA düzeylerinin Albümin düzeylerine göre düzeltilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bunu gözönünde bulundurarak Albümini de çalıştık.

Literatür ışığında yaptığımız değerlendirmede hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarında IMA değeri aldatıcı olacağı için D-IMA formülünde düzenleme yapılarak BD-IMA formülünün kullanılması gerektiği kanaatine varıldı.

İskemik durumları değerlendiren her çalışmada IMA yerine BD-IMA değerlerinin ele alınmasının gerekliliğini savunuyoruz.

6. ÖZET

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Yeni Tanı Almış
Hipotroid ve Hipertroid Hastalarında
İskemi Modifiye Albumin Düzeylerinin Araştırılması

Fatma ÖZDEMİR
Biyokimya(Tıp) Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA–2011

Hipotiroidi ve hipertiroidi hastalarında iskemi markırı IMA'nın değişip değişmediğinin anlaşılması amacıyla iskemi-modifiye albümin (IMA) düzeylerini değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmamız 35 hipotiroid hastası, 34 hipertiroid hastası ve 41 sağlıklı birey üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Hipotiroidi, hipertiroidi ve sağlıklı kontrol grubunda IMA, albümine göre düzeltilmiş iskemi-modifiye albümin (D-IMA) ve albümin düzeyleri karşılaştırılmıştır. IMA'da ve D-IMA'da gruplar arasında fark olmadığı, Albüminde önemli düzeyde fark olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda IMA düzeylerini bireylerin albümin sonuçlarına göre düzelttik. Çünkü daha önce yapılan çalışmalarda IMA düzeylerinin albümin düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği ve IMA düzeylerinin albümin düzeylerine göre düzeltilmesi gerektiği belirtilmiştir. Biz de bunlardan Lippi ve arkadaşlarının önerdiği formülü kullandık. IMA düzeylerini düzeltmek için önerilen formül: Albümine Uyarlanmış IMA (D-IMA)= (Bireyin Serum Albümin Konsantrasyonu/ Grubun Medyan Albümin Konsantrasyonu) x Bireyin IMA Düzeyidir. Biz bu düzeltmeyi yeterli bulmayarak vakalarımıza uygulanabilir yeni bir formül oluşturduk. BD-IMA değerlerini elde ettik.

Literatür ışığında yaptığımız değerlendirmede hipotiroid ve hipertiroid hastalarında IMA değeri aldatıcı olacağı için BD-IMA'ya bakılması gerektiği kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler: Hipotiroidi, hipertiroidi, IMA, D-IMA ve BD-IMA

7. SUMMARY

Investigation of Ischemia Modified Albumin (IMA) Levels In Patients With Newly Diagnosed Hypothyroidism and Hyperthyroidism

In our study we have aimed to evaluate the levels of ischemia modified albümin (IMA) levels to understand if the ischemia marker IMA changes in hypotiroid and hyperthyroid patients and this study has been applied on 35 hypothyroid patients, 34 hyperthyroid patients and 41 healthy individuals.

The IMA, the ischemia-modified albümin which was modified in accordance with albümin (D-IMA) and the albümin levels have been compared between the hypothyroid, hyperthyroid and healthy control groups. No difference has been seen between the groups in terms of IMA and D-IMA, but some difference in Albümin has been found.

In our study, we adjusted the IMA levels in accordance with the albümin levels, because in some studies which were made before , it was stated that IMA levels show a negative correlation with the albümin levels and the IMA levels should be adjusted in accordance with albümin levels. In our study, we used the formula which Lippi and his friends recommended. The formula which is recommended to adjust the IMA levels: IMA which was adapted to the albümin (D-IMA) = (The Serum Albümin Concentration of the İndividual/Group the Concentration of Median Albümin) x The IMA Level of the İndividual. We didn't find this correction sufficiant and formed a new formula. We goined the BD-IMA values.

In our evaluation which we made in the light of the literature, we have concluded that BD-IMA should be taken into consideration because the IMA levels in the hyperthyroid and hypothyroid patients would be deceptive.

Key words: Hypothyroid, hyperthyroid, IMA, D-IMA ve BD-IMA

8. KAYNAKLAR

1. Alkemade A, Friesema EC, Kuiper GG, Wiersinga WM, Swaab DF, Visser TJ, Fliers E. Novel neuroanatomical pathways for thyroid hormone action in the human anterior pituitary. Eur. J. Endocrinol. 2006: 154; 491–500.
2. Antman EM, Grudzien C, Sacks DB. Evaluation of a rapid bedside assay for detection of serum cardiac trponin T. JAMA.1995; 273: 1279-82.
3. Apple FS. Clinical and analytical review of ischemia-modified albümin measured by the albümin cobalt binding test. Adv Clin Chem. 2005;39: 1-10.
4. Ata ME. Tiroid hastalıkları ve nöropsikiyatrik açılımları. s.1-60, Melisa matbaacılık, İstanbul, 1999.
5. Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, Slaets JP, Heine RJ, Gans RO. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Mar; 86(3): 1206-11.
6. Bal W, Christodoulou J, Sadler P, Tucker A. Multi-metal binding site of serum albümin. J Inorganic Biochem. 1998; 70: 33-9.
7. Barbe F, Klein M, Chango A, Fremont S, Gerard P, Weryha G, Gueant JL, Nicolas JP. Homocysteine, folate, vitamin B12, and transcobalamins in patients undergoing successive hypo- and hyperthyroid states. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Apr; 86(4): 1845-6.
8. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albümin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. J Emerg Med. 2000; 19: 311–5.
9. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuysen K. Reduced albümin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: A preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. Am Heart J. 2001; 141: 985–91.
10. Berge E. Tiroid cerrahisinde hormonlarının peroperatif değişimleri. İstanbul, 2006.
11. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez OM, Shinoda H, Honda SA, Rios CA, Sugiyama CE and Ha CE. Evaluation of human serum albümin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ıschemia and myocardial ınfarction. Clin Chem. 2003; 49(4); 581–5.
12. Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V. Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. Horm Metab Res. 1999; 31: 620–4.
13. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action J. Clin. Invest. 2006; 116: 2571–9.
14. Bouknight AL. Throid physiology and thyroid function testing.Otolaryng Clin.Am.2003; 36: 9-15
15. Braverman LE, Utiger RD. The Thyroid. A Fundomental and Clinical Text. Werner and Ingber's. 9th ed. 2005; 22: 453–6.
16. Bruckert E, Giral P, Chadarevian R, Turpin G. Low free-thyroxine levels are a risk factor for subclinical atherosclerosis in euthyroid hyperlipidemic patients. J Cardiovasc Risk. 1999 Oct; 6(5): 327–3.
17. Calvo R, Obregon MJ, Ruiz C, Escobar F, Morreale EG. Congenital hypothyroidism, as studied in rats. Crucial role of maternal thyroxine but not 3, 5, 39-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. J Clin Invest. 1990; 86: 889– 99.
18. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 2438–44.
19. Carrega L, Giaime P, Montserrat C,Vincente O, Brunet P, Dussol B, Berland Y, Guieu R. Influence of the dialysis membrane on markers of tissue ıschemia. Journal of Investigative Medicine. 2006;54: 62-6.
20. Channick BJ, Adlin EV, Marks AD, Denenberg SB, McDonough MT, Chacco CS, Spann JF. Hyperthyroidism and mitral valve prolapse. N Engl J Med. 1981; 305: 497–500.
21. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, Berenshtein E, Uretzky G, Kitrossky N. Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: Possible predictive criteria for tissue injury. Proc Natl Acad Sci. 1993; 90: 1102–6.
22. Cichota LC, Moresco RN, Duarte M, et al. Evaluation of ischemia-modified albümin in anemia associated to chronic kidney disease. Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2008;22: 1-5.

23. Clark OH. Thyroid and parathyroid. Way LW, Dohery GM (ed). Current Surgical diagnosis and treatment. 11th ed. New York: 2003; 298–318.
24. Collinson PO, Rao AC, Canepa-Anson R, Antman E, Bassand JP, Klein W, Ohman M, Sendon JL, Rydén L, Simoons M, Tendera M. Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes. Ann. Clin. Biochem. 2003; 40: 156–60. Endocrinol Metab, 2004: 89: 2099–106.
25. Çamur N. Koroner ateroskleroz ve miyokard infarktüsünde ortalama trombosit hacminin öngörüsel değeri. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.İç Hastalıkları Kliniği. İstanbul,2004.
26. Çetinkaya Y. Koroner arter hastalığı tanısında efor testi ve iskemi-modifiye albüminin birlikte kullanımı, Erciyes Üniversitesi, Kayseri,2006.
27. Çıtak A. Klinikte insan albümini ve taze donmuş plazma kullanımı. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Yoğun Bakım BD. İstanbul,2007.
28. Çoban E, Yazıcıoğlu G, Özdoğan M. Platelet activation in subject with subclinical hypothyroidism. Med Sci Monit. 2007;13 (4);211- 4.
29. Dabon-Almirante CL, Surks M. Clinical and laboratory diagnosis of thyrotoxicosis. Endocrinol Metab Clin North Am.1998; 27(1); 25–35. Endokrinoloji 2003;1: 223–31.
30. Demir H, Topkaya BC, Erbay AR, et al. Ischaemia-modified albumin elevation after percutaneous coronary intervention reflects albumin concentration rather than ischaemia Ann Clin Biochem.2009,1-5.
31. Dere F. Glandula thyroidea ve parathyroidea. Anatomi.1990; 10,497–502
32. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. Arch Intern Med. 1995: 155(14); 1490-5.
33. Dillmann W. Tiroid. 22. ed. Cecil textbook of medicine, ed. A. Goldman. 2006: Güneş kitabevi. 1391-94, 1402-6.
34. Dillmann WH.Thyroid hormone action and cardiac contractility-a complex affair. Endocrinology. 1996 ;137: 799–801.
35. Djousse L, Rothman KJ, Cupples LA, Levy D, Ellison C. Serum albümin and risk of myocardial infarction and all-cause mortality in the framingham offspring study. Circulation.2002;106; 2919-24.
36. Dusek J, Stasek J, Tichy M, Josef Bis J, Gregor J, Vojacek J, Masin V, Polansky P, Brtko M , Cernohorsky D. Prognostic significance of ischemia modified albümin after percutaneous coronary intervention. Clin Chim Acta. 2006; 367 (1–2); 77- 80.
37. Ede B. Tiroid cerrahisinde tiroid hormonlarının peroperatif eğitimleri (Uzmanlık Tezi) .İstanbul, 2006.
38. Farwell AP, Susan A, Dubord-Tomasetti AZ, Pietrzykowski J. Dynamic nongenomic actions of thyroid hormone in he developing rat brain. Endocrinology.2006;147(5): 2567–74.
39. Fliers E, Alkemade A, Wiersinga WM, Swaab DF. Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease. Prog. Brain Res. 2006; 153.
40. Fommei E, Lervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2002 May; 87(5); 1996–2000.
41. Fountoulakis KN, Kantartzis S, Siamouli M, Panagıotidis P, Kaprinis S, Iacovides A, Kaprinis G. Peripheral thyroid dysfunction in depression. The World Journal of Biological Psychiatry. 2006;(3); 131–7.
42. Fryburg A, Jahn LA, Hill SA, Oliveras DM, Barrett EJ. Insulin and insulin-like growth factor-I enhance human skeletal muscle protein anabolism during hyperaminoacidemia by different mechanisms. J Clin Invest. 1995;96, 1722–9.
43. Gallisteo ML, Mateo PL, Sanchez-Ruiz JM. Kinetic study on the irreversible denaturation of yeast phosphoglycerata kinase. Biochemistry. 1991(30);2061–6.
44. Geris KL, Laheye A, Berghman LR, Kuhn ER, Darras VM. Adrenal inhibition of corticotropin-releasing hormone - induced thyrotropin release: a comparative study in pre- and posthatch chicks. J. Exp. Zool. 1999; 284,776–82.

45. Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. Relation between serum albümin concentration and stroke incidence and death: the Nhanes I epidemiologic follow-up study. Am J Epidemiol .1994;140: 876–88.
46. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. Ann Intern Med. 1999; 130: 750–8.
47. Gündüz A, Türedi S, Menteşe A, Altunayoğlu V, Turan I, Karahan SC, Topbaş M, Aydin M, Eraydin I, Akcan B. Ischemia-modified albümin levels in cerebrovascular accidents. Am J Emerg Med. 2008; 26: 874-8.
48. Hacker M, Hoyer HX, la Fougere C, Akcakoyunlu E, Christoph S; Förster, Stefan F, Christof W, Martin R , Reinhold T, Hansen JT. Embryology and surgical anatomy of the lower neck and superior mediastinum. Faik SA (ed). Thyroid Disease, endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy. 2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publisher; 1997; 8–14, 15-27.
49. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. Ann Intern Med. 1997; 126: 63–73.
50. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Clark O. H, Duh Q. Y (ed). Textbook of endocrine surgery. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1997; 8–14.
51. Işık S, Delibaşı T, Berker D, Aydın Y, Güler S. Kalp hastalıklarında diyabet yönetimi. Anadolu Kardiyol Derg. 2009;9: 238–47.
52. İlicin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İc Hastalıkları cilt 2. İkinci baskı Güneş Kitabevi. Ankara, 2003; 2163–209.
53. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid Hormone Action in the Heart.Endocrine Reviews.U.S.A, 2005; 26(5): 704–728.
54. Kalay N,Çetinkaya Y,Gül İ,Yılmaz Y,Kayaaltı F,Özdoğru İ,Duran M,Başar E,Eryol NK, Oğuzhan A,Ergin A. Koroner arter hastalığı tanısında efor testi ve iskemi-modifiye albüminin birlikte kullanımı, Erciyes Üniversitesi Kardiyoloji ABD, Kayseri, 2006. Erişim Tarihi: 30.10.2009.
55. Keating L, Benger JR, Beetham R, Bateman S, Veysey S, Kendall J, Pullinger R. The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albümin in the emergency department. Emerg Med J. 2006; 23: 764–8.
56. Kırım E. Propiltiyourasilin tiroid ve kalp dokusunda TC-99m mıbı up-take'ine akut etkisi. Çukurava Üniversitesi, 2007.
57. Kiraz A. Diabetik ve nondiyabetik yetmezlikli hastalarda iskemi-modifiye albümin düzeyleri (Yüksek Lisans Tezi) ,Konya,2010.
58. Klein I, Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart. Endocrinol Metab Clin N Am. 1998;27: 51–62.
59. Kogai T, Taki K, Brent GA. Enhancement of sodium/iodide symporter expression in thyroid and breast cancer. Endocrine-Related Cancer. Great Britain,2006;13 797– 826.
60. Koloğlu S. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Medical Network & Nobel. 1. Baskı: s.139–158, 1996
61. Kösem Arzu, Haklıgör A, Yücel D. Effect of Calcium (II), Magnesium (II), Copper (II) and Iron (II) ıons on ıschemia modified albümin. Turk J Biochem. 2008; 33(1); 31–4.
62. Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ, Grandits GA, McCallum L, Tracy RP. The relation between serum albümin levels and risk of coronary heart disease in the multiple risk factor ıntervention trial. Am J Epidemiol.1991;134: 1266–77.
63. Kurşunluoğlu R. Hipotiroidizm ve hipertiroidizmde insülin like growth faktör -1 ve insülin like growth faktör binding protein -3'ün ilişkisi(Yükseklisans Tezi), Denizli, 2007.
64. Ladenson PW, Goldenheim PD, Cooper DS, Miller MA, Righway DA. Early peripheral responses to intravenous L-thyroxine in primary hypothyroidism. Am J Med.1982; 73: 467- 74.
65. Lassac JP, Sakar B. Characterization of the copper (II) and nickel (II) transport site of human serum albümin. Studies of copper (II) and nickel (II) binding to peptide 1–24 of human serum albümin by 13C and 1 HNMR spectroscopy. Biochemistry. 1984; 2831–8.
66. Lefevre G, Lefranc A, Garbarz E. Prognostic indications of a novel biological marker of cardiac ischemia in patients presenting with chest pain in an emergency setting. JACC.2004; 43(5) Suppl A: 244A.
67. Levine RL. Ischemia: From acidosis to oxidation. Faseb J.1993; 7: 1242–6.

68. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albümin cobalt binding and ischemia modified albümin generation: an endogenous response to ischemia? Int J Cardiol.2006; 108: 410-1.
69. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Standardization of ischaemia-modified albümin testing: adjustment for serum albümin. Clin Chem Lab Med.2007;45: 261–2.
70. Marx G, Chevion M. Site-specific modification of albümin by free radicals. Biochem J.1986; 236: 397–400.
71. Monzani F, Caraccio N, Kozakova M, Dardano A, Vittone F, Virdis A, Taddei S, Palombo C and Ferrannini E. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and ıntima-media thickness in subclinical hypothyroidism: A double-blind, placebo- controlled study. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89 (5): 2099- 106.
72. Morrow DA, Lemos JA, Sabatine MS, Antman EM. The search for a biomarker of cardiac ischemia. Clin Chem.2003;49: 537–9.
73. Mosekilde L, Erıksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. Endocrinol Metab Clin N Am. 1990; 19: 35–63.
74. Mutrie D, Pollack CV, Lai C. Does IMA Correlate to Short-Term Prognosis? Clin Chem. 2004; 50: 1052–5.
75. Müller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. N Engl J Med. 1995 Oct 12; 333(15): 964–9.
76. Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N,Momotani N,Ito K. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state. Am J Med. 1982; 72: 903–6.
77. Nelson JJ, Liao D,Sharrett AR, Folsom AR, Chamless LE, Shahar E,Szklo M, Eckfeldt J, Heiss G Serum albümin level as a predictor of incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am J Epidemiol. 2000;151: 468–77.
78. Ojamaa K, Sabet A, Kenessey A, Shenoy R, Klein I. Regulation of rat cardiac gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific. Endocrinology. 1999;140: 3170–6.
79. Özata M. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavisi. Tiroid hormonları ve tiroid hastalıklarının fizyopatolojisi. Gata Basımevi. 2003; 1–15.
80. Pantazopoulos I, Papadimitriou L, Dontas I, Demestiha T, Iakovidou N, Xanthos T. Ischaemia-modified albümin in the diagnosis of acute coronary syndromes, Resuscitation. 2009; 80(3): 306–10.
81. Patan T. İskemi modifiye albüminin akut pulmoner emboli ve derin ven trombozu tanısındaki yeri (Uzmanlık Tezi), Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon, 2009.
82. Pollack CV, Peacock WF, Summers RW, Fesmire FM,. Holroyd BR, Kirk JD, Mannion TM. Ischemia-modified albümin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chest pain patients. Acad Emerg Med. 2003; 10: 555–6.
83. Pollack CV. Meta-analysis of ischemia-modified albümin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. Am Heart J. 2006; 152: 253–62.
84. Prummel MF, Brokken LJ, Meduri G, Misrahi M, Bakker O, Wiersinga WM. Expression of the thyroid-stimulating hormone receptor in the folliculo-stellate cells of the human anterior pituitary. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85, 4347–53.
85. Pu-Qing Y,Hong Y.Hypothyroidism increases fos immunoreactivity in cholinergic neuronsof brain medullary dorsal vagal complex in rats.Am J Physiol Endocrinol Metab.2005;289:892-9.
86. Ramos S, Goya L, Martin MA, Escriva F, Pascual-Leone AM. Influence of hypothyroidism on circulating concentrations and liver expression of IGF-binding proteins mRNA from neonatal and adult rats. Journal of Endocrinology. 2002;172, 363– 73.
87. Renda L, Tatar ÇE, Saylam G, Salyam G, Eminağaoğlu Ç, Özdek A, Korkmaz H .Ani işitme kaybı hastalarında iskemi-modifiye albüminin tanıda ve prognozdaki yeri. Türkiye Karadeniz Teknik Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı, KBB-Forum. 2009;8(4).
88. Robert LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FDR, Parle JV. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? Ann Intern Med.2006;145:573–81.
89. Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy and bone. Thyroid. 1994; 4: 319–26

90. Roy D, Quiles J, Sharma R, Sinha M, Avanzas P, Gaze D, Kaski JC. Ischemia modified albümin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. Clinical Chemistry.2004; 50: 1656–60.

91. Roy D, Quiles J, Gaze DC, Collinson P, Kaski JC, Baxter GF. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albümin.Heart.2006;92:113–4.

92. Satman İ, Yılmaz C, İmamoğlu S. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Klavuzu Turkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. İkinci baskı. Akal ofset matbaacılık. İstanbul,2007; 40.

93. Scandalios JG. The rise of ros. Trends in Biochemical Sciences. 2002; 27: 483- 6.

94. Schmid C, Zwimpfer C, Brandle M, Krayenbuhl PA, Zapf J, Wiesli P. Effect of thyroxine replacement on serum IGF-I, IGFBP-3 and the acid-labile subunit in patients with hypothyroidism and hypopituitarism. Clinical Endocrinology. 2006; 65, 706–11.

95. Schwartz JH. Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. The Endocrine Society.0163-769x/97/ vol. 18, no. 4 c U.S.A,1997.

96. Sharma R, Gaze D.İschemia modified albümin and troponin predicts in haemodialysis patients. Am J Kidney Dis.2006; 47:493–502.

97. Shenoy MM, Goldman JM. Hypothyroid cardiomyopathy: chocardiographic documentation of reversibility. Am J Med Sci.1987; 294: 1–9.

98. Sinha MK, Roy D, Gaze DC,Kashi J. Role of "Ischemia modified albümin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. Emerg Med J. 2004 ; 21: 29–34.

99. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the thyroid gland. Skandalakis JE (ed). Surgical Anatomy and Technique. 1st ed. New York: Springer – Verlag; 1995. 31-44.

100. Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M, Suyama T. Biotechnol. Blood Proteins.1993; 227: 293-8.

101. Sokolowska M, Krezel A, Dyba M, Szewczuk Z, Bal W. Short peptides are not reliable models of thermodynamic and kinetic properties of the N-terminal metal binding site in serum albümin. Eur J Biochem.2002; 269: 1323-31.

102. Squizzato A, Gerdes EA, Brandjes PM, Büller HR, Stam J. Thyroid diseases and serebrovascülar diseases. Stroke. 2005; 36: 2302-10.

103. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF,Glazer AN,Ames BN . Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. Science. 1987; 235: 4792; 1043-6.

104. Sugio S, KashIMA A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albümin at 2. 5A resolution. Protein Eng .1999; 12: 439-46.

105. Surawicz B, Manigiardi ML. Electrocardiogram in endocrine and metabolic disorders. In: Rios JC, ed. Clinical electrocardiographic correlation. Philadelphia: FA Davis Co. 1977: 243–8.

106. Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function.The New England J Med. 1995 Dec;21;1688-93,

107. Tietgens S. T. Leinung MC. Thyroid strom. Med Clin North Am. 1995;79. 169-83.

108. Topliss DJ, Eastman CJ. Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. MJA. 2004; 180: 186-93.

109. Troxler M, Thompso D, Homer-Vnniasinkam S. Ischaemic skeletal increases serum ischemia modified albümin. Eur J Vasc Endovasc Surg .2006; 31: 164-9.

110. Türedi S, Gündüz A, Menteşe A, Karahan SC, Yılmaz SE, Eroğlu O, Nuhoğlu I, Turan I, Topbaş M. Value of ischemia-modified albümin in the diagnosis of pulmonary embolism. Am J Emerg Med. 2007; 25: 770-3.

111. Ünal G.Tiroid Hastalıkları. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları,Birinci baskı, 2000; 3: 28-64.

112. Veerle MD, Serge G, Eduard RK. Thyroid hormone metabolism in poultry. Biotechnol. Agron. Soc. Environ. 2000; 4 (1); 13–20.

113. Wardman P, Candeias LP. Fenton Centennial Symposium. Fenton Chemistry: An Introduction. Radiation Research. 2006; 145: 523–31.

114. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med. 1998 Apr 9; 338(15): 1042–50.

115. Wilson S, Parle JV, Roberts LM, Roalfe AK, Hobbs FDR, Clark P, Sheppard MC, Gammage MD, Pattison HM, Franklyn JA. Prevalence of subclinical thyroid dysfunction and ıts relation

to socioeconomic deprivation in the elderly: A community- based cross-sectional survey. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(12):4809–16.

116.Wu AHB. The ischemia-modified albümin biomarker for myocardial ischemia. Medical Laboratory Observer. 2003; 12: 36–40.

117.Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action.The American Physiological Society. 0031–9333/01 Vol. 81, No. 3, 2001.

118.Yıldırım B. Akut serebrovasküler hastalıklar ve tiroid fonksiyon bozuklukları ilişkisi (Uzmanlık Tezi). İstanbul, 2008.

119.Yılmaz B. Hormonlar ve üreme fizyolojisi 1. Baskı 43–44. Ankara, 1999.

120.Zimmermann-Belsing T, Juul A, Holst JJ, Rasmussen UF. The insulin-like growth axis in patients with autoimmune thyrotoxicosis: Effect of antithyroid drug treatment. A Growth Hormone-IGF Research. 2004;14, 235–44.

121.Zweier JL. Measurement of superoxide-derived free radicals in the reperfused heart: evidence for a free radical mechanism of reperfusion injury. J Biol Chem. 1988; 263: 1353–7.

9. ÖZGEÇMİŞ

01.03.1982 tarihinde Konya'da doğdu. 1993'de Bingöl Kuruca Köyü İlkokulu'nu bitirdi. 1996'da ortaokulu, 1999'da liseyi Konya'da bitirdi. 2001 yılında kazandığı Erciyes Üniversitesi Nevşehir Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümünü 2005 yılında bitirdi. Yine 2005 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde hemşire olarak göreve başladı. 2008 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya A.B.D'da yüksek lisansa başladı.