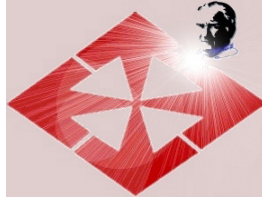


T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ ve METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI



**PRİMER HİPOTİROİDİZM ve SUBKLİNİK
HİPOTİROİDİZMDE SERUM TOTAL ANTiOKSİDAN
KAPASİTE VE LİPİD
PEROKSİDASYON BELİRTECİ MALONDİALDEHİD (MDA)
DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe Nur TORUN

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Neslihan BAŞÇIL TÜTÜNCÜ

ANKARA 2008

ÖZET

Vücutta serbest oksijen radikallerinin (SOR) başlıca üretim yeri mitokondridir. SOR lipid, karbonhidrat ve proteinler gibi hücre yapıtaşlarının oksidasyonu ile organ fonksiyon bozukluklarına yol açabilir. Normal şartlarda bir yandan SOR oluşurken, bir yandan da antioksidan sistemler tarafından ortadan kaldırılır. Oksidatif stres, SOR'nin oluşumunda artış ya da antioksidan savunmanın yetersizliğinin bir sonucu olabilir. Tiroid hormonlarının mitokondriyal oksijen tüketimi üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Ancak hipotiroidizmde oksidatif stresin artıp artmadığı ile ilgili veriler çelişkilidir. Subklinik hipotiroidizmde ise oksidatif stresle ilişkili veriler çok daha azdır. Serum total antioksidan status (TAS), antioksidan sistemlerin bütünü konusunda bilgi veren bir parametredir. Malondialdehid (MDA) ise bir lipid peroksidasyon belirteci olup, oksidatif strese bağlı peroksidasyonun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizmde, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında serum TAS ve MDA düzeylerinin nasıl etkilendiğini göstermektir. Çalışmaya 20 hipotiroid, 40 subklinik hipotiroid ve 40 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hastaların serum TAS, MDA, lipid profili ve C-reaktif protein düzeyleri çalışılmıştır. Çalışmamızda hem hipotiroid hem de subklinik hipotiroid grupta MDA yüksek bulunurken, TAS düzeyi her üç grupta da benzer bulunmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipotiroid grupta LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri, subklinik hipotiroid grupta ise LDL düzeyi yüksek bulunmuştur. MDA ile total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu

sonuçlar hem hipotiroidizm hem de subklinik hipotiroidizmde oksidatif stresin arttığını gösterirken, oksidatif ürünleri dengelemekte yetersiz kalan antioksidan sistemin tek başına bundan sorumlu olmayabileceğini, değişen lipid metabolizmasının oksidatif strese katkıda bulunan bir faktör olabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Oksidatif stres, total antioksidan status, malondialdehid, subklinik hipotiroidi, hipotiroidi.

ABSTRACT:

Mitochondria is the main production site of free oxygen radicals. These oxygen species may lead to organ dysfunctions by oxidation of macromolecules such as carbohydrate, lipid and proteins. Oxygen species are produced during the course of normal physiology, while the antioxidants eliminate them. An oxidative stress may be a result of either overproduction of these species, or failure of the antioxidant defence systems. Thyroid hormones have well known effects on the mitochondrial oxygen consumption. There is challenging data about how does hypothyroidism effect the oxidative stress. There is only a few data about the oxidative stress in subclinical hypothyroidism. Serum total antioxidant status (TAS) is a parameter which give information about all of the antioxidants. Malondialdehyde (MDA) is a lipid peroxidation marker which used to assess the lipid peroxidation due to an increased oxidative stress. In this study we aimed to find out how do hypothyroidism and subclinical hypothyroidism effect serum MDA and TAS.

Hypothyroid 20, subclinical hypothyroid 40 and healthy 40 subjects were included in the study. Serum TAS, MDA, C-reactive protein levels and lipid compositions were studied.

MDA was elevated in both hypothyroid and subclinical hypothyroid patients. TAS levels were not comparable. LDL cholesterol levels were significantly high in both hypothyroid and subclinical hypothyroid patients, while triglyceride levels were high in only hypothyroid patients when compared with the controls. There was a positive correlation between MDA and LDL

cholesterol, total cholesterol and triglyceride levels. These results suggest that, there is an increased oxidative stress in both states of hypothyroid and subclinical hypothyroidism, which can be explained by both the insufficient increase in the antioxidant status and the altered lipid metabolism in these cases.

Key words: Oxidative stress, total antioxidant status, malondialdehyde, subclinical hypothyroidism, hypothyroidism.

GİRİŞ

1. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ VE OKSİDATİF STRES

Oksidatif metabolizmanın seyri sırasında, ilaç ve çevresel toksinlerin etkisiyle oksijen indirgenir ve sonucunda serbest oksijen radikalleri (SOR), bir başka deyişle reaktif oksijen yan ürünleri oluşur (1, 2). Serbest radikallerin en önemli özelliği dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla sayıda eşlenmemiş elektron bulundurmalarıdır. Bu elektronlar başka moleküllerle reaksiyona girip, reaksiyona girdiği molekülde yapı ve fonksiyon değişikliğine yol açabilir.

Başlıca serbest radikaller arasında hidroksil (OH^\cdot) ve süperoksit (O_2^\cdot) iyonları ve hidrojen peroksit (H_2O_2) bulunur. En önemli SOR oluşum yeri aerobik metabolizmanın esas olarak gerçekleştiği organel olan mitokondridir (3-5). Bunun dışında endoplazmik retikulum ve nükleer membranda bulunan sitokromların oksidasyonu, araşidonik asit metabolizması, aktive makrofaj ve nötrofillerde fagositik solunumsal patlama ile, ultraviyole ışınları, ozon, sigara gibi pek çok çevresel toksinlerin etkisiyle vücutta SOR oluşabilir (5).

SOR'nin biyolojik sistemlerde hem yararlı hem de zararlı etkileri vardır (6). Yararlı etkilerini düşük ve orta derecedeki konsantrasyonlarda gösterirler. Yararlı etkiler arasında enfeksiyon ajanlarına karşı vücut savunması, hücre sel sinyalizasyon ve mitojenik yanıtın başlatılması bulunur. Bu sınırlı ve düşük konsantrasyonun korunması için, adı geçen oksidatif yan ürünlerin belli bir hızda ortadan kaldırılması gerekir. Eğer SOR ile antioksidan sistemler arasında bir dengesizlik olursa, ortamda oksidasyona yatkınlık gelişir. Bu durum oksidatif

stres olarak tanımlanır ve pek çok patolojik olaya neden olabilir (7-9). Oksidatif stres ya reaktif oksijen yan ürünlerinin aşırı üretimi ve/veya antioksidanların aktivitesinde azalmanın bir sonucudur (10). Günümüzde yaşlanma süreci, Alzheimer tipi demans, ateroskleroz gibi pek çok patolojik olayın gelişiminde serbest radikallerin katkısı olduğu düşünülmektedir (11, 12).

2. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİNİN ETKİLERİ:

SOR başlıca vücut yapı taşlarından hücre membran doymamış yağ asitleri, lipidler, proteinlerin thiol grupları, karbonhidratlar ve deoksiribonükleik asidin (DNA) yapısındaki nükleik asit bazları gibi önemli hedefleri oksitler. Dolayısıyla bu moleküllerde fonksiyon kaybına ya da yapı değişikliklerine neden olarak, çeşitli patolojik süreçleri başlatabilirler (13). Bu patolojik süreçler arasında başlıca; koroner arter hastalığı, reperfüzyon hasarı, kanser, inflamatuvar hastalıklar ve yaşlanma sayılabilir (14-16). Bunların dışında, pek çok patolojik koşulun seyrinde oksidatif stresin rolü konusunda araştırmalar ve tartışmalar sürmektedir. Oksijen radikallerinin vücut makromolekülleri üzerine etkileri şu şekilde özetlenebilir:

a) Lipidler üzerine etkileri:

SOR lipid peroksidasyonuna neden olur ve sonucunda biyolojik hasar meydana gelir. Bu olay serbest radikal reaksiyonlarından en iyi bilinen reaksiyondur ve hedefi membran fosfolipidlerinin yağ asit yan zinciridir. Reaksiyon sonucunda lipid hidroksiperoksitleri oluşur (17). Lipid hidroperoksitleri arasında başlıca pentan, aldehid ve etan bulunur. Bunlardan en iyi bilinen ve en toksik olanı aldehidlerdir. Üç ya da daha fazla çift bağı olan yağ

asitlerinin peroksidasyonu sonucunda malondialdehid (MDA) oluşur ve membran serbest amino gruplarında çapraz bağlanmalara neden olarak membran rijiditesini arttırır **(18)**.

Hemen tüm biyolojik membranlar peroksidasyona duyarlıdır. Membran doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu, bir yandan çift katmanlı hücre membranının yapısal bütünlüğünü de bozar. Lipid yapı değiştiği için transmembran iyonik gradiyent de bozulur. Bu olaylar zincirini hücre membran düzeyindeki enzim ve reseptörlerin fonksiyon kayıpları izler **(18)**.

Membran lipidlerinin yanı sıra başlıca LDL olmak üzere plazma lipoproteinleri de peroksidasyona uğrayabilir. Okside olan lipoproteinler hücre fonksiyon bozukluğunun gelişmesine aracılık edebildiği gibi, makrofajlar tarafından fagosite edilerek, aterom plağının gelişmesine zemin hazırlayabilir **(15)**.

b) Proteinler üzerine etkileri:

Serbest oksijen radikallerinin proteinler üzerine olan etkileri proteinin aminoasit içeriği ile ilişkilidir. Doymamış ve sülfür içerikli aminoasitler peroksidasyona daha duyarlıdır. SOR aminoasit peroksidasyonuna ve bunu takiben de peptit bağlarının hidrolizi, yeni disülfid bağlarının oluşumu ve zincir içi çapraz bağlanmalara neden olabilir. Bu olayların net sonucu hücresel enzim ve yapıtaşlarının fonksiyon kaybıdır ve ciddi bir hücresel hasar anlamına gelir **(19)**.

c) Karbonhidratlar üzerine etkileri:

SOR monosakkaritlerin oksidasyonu ile H_2O_2 , peroksitler ve okzoaldehitlerin oluşmasına neden olur. Okzoaldehitler ise DNA, RNA ve proteinlere bağlanıp, aralarında çapraz bağlar oluşmasına neden olarak, antimitotik etki gösterir ve böylece yaşlanma ve karsinogenez sürecine katkıda bulunur (20).

d) Nükleik asitler üzerine etkileri:

Bütün SOR nükleik asit bazlarında yapı değişikliği ve DNA zincirinde kırılmalara neden olur. DNA polimerazı inhibe eder ve bunların sonucunda karsinogenez, hücre yaşlanması ve hücre ölümüne kadar giden bir süreç başlayabilir (20). SOR hem mitokondriyal hem de nükleer DNA'da hasara neden olabilir. Mitokondriyal elektron transport zinciri en büyük oksidatif stres üretim merkezi olduğundan, mitokondriyal DNA harabiyete en çok maruz kalan nükleik asittir. Buradaki harabiyet enerji metabolizmasını ilgilendiren mutasyonlarla sonuçlanabilir (21, 22).

Görüldüğü gibi artmış oksidatif stres koşullarında hücre düzeyinde pek çok potansiyel hasar mekanizması söz konusu olmaktadır. Sözü geçen bu patolojik süreçlerin oluşumunun engellenmesi, hayatın devamlılığı için şarttır. Bu nedenle oluşan bu reaktif ürünlerin ortadan kaldırılması gerekir. Bütün biyolojik sistemlerde olduğu gibi, insanlarda da bu reaktif ürünleri ortadan kaldıran antioksidan sistemler vardır (15).

3. OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE BİR BELİRTEÇ OLARAK KULLANILAN MDA

Oksidatif stresin sonucunda önemli hücrel yapıtaşları okside olur. Bunlar arasında başlıcaları DNA, lipidler ve proteinlerdir (23). Okside olan hücrel yapıtaşları aynı zamanda bir oksidatif stres belirteci görevi görmektedir. Bu anlamda en çok kullanılan belirteçler okside DNA ve okside lipid ürünleridir (24-27). Okside lipid ürünlerinden ise en sık kullanılan belirteç MDA'dır (26). Fosfolipidlerin çoklu doymamış yağ asitleri okside olunca MDA oluşur (28-33). MDA'nın bakteri ve memeli hücrelerinde mutajenik etkisi gösterilirken, rat hücrelerinde de karsinogenezi başlattığı gösterilmiştir (34-36).

Oksidatif stresi yansıtan ideal biyokimyasal belirteçler için bazı kriterler belirlenmiştir (5). Bu kriterlere göre ideal bir belirteç, belli bir hastalık ya da patolojik durumla ilişkili biyolojik bir olayı yansıtmalıdır. Buna göre örneğin MDA, lipid peroksidasyonun artmış olduğu ve rol aldığı hastalıklarda, artmış oksidatif stresi gösteren bir belirteç olarak kullanılabilir. Tüm biyolojik kompartmanlarda MDA'nın ana kaynağı, çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonudur (37-39). Bunun dışında MDA *invivo* olarak çeşitli prostoglandinlerin enzimatik değişikliğe uğraması ve iyonizan radyasyon etkisi ile de oluşabilir (40, 41). Tromboksan A₂ biyosentezi sırasında da MDA oluştuğu gösterilmiştir. Fizyolojik şartlar ve PH'da MDA'nın kimyasal reaktivitesi düşüktür (39). Ancak bu molekül nükleik asit bazları ile reaksiyona girerek primido-[1, 2- α]pürin-10(3H)-bir deoksiriboz (M₁G) adlı ürünü oluşturabilir (32). M₁G'nin bakteri ve memeli hücrelerinde mutasyona neden olduğu, DNA ile zincir içi bağlar kurarak DNA'da fonksiyon kaybına neden olabileceği gösterilmiştir

(42, 43). MDA direkt olarak DNA ile ilişki içine girmeyip, DNA ile histonlar arasında bağlar kurulmasına da neden olabilmektedir (44, 45). MDA'nın genler üzerine olan bu toksik etkileri mutasyonlara ve bunu takiben de kansere yol açabilir.

MDA'nın bir diğer olası toksik etkisi de kollagen üzerinedir. Mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla beraber, MDA'nın etkisi ile kollajen lifleri arasında yeni bağlar oluşur ve bu da kardiyovasküler sistemde aterosklerozun hızlanmasına neden olur (46).

MDA bir lipid peroksidasyon ürünü olduğundan, peroksidasyonun arttığı düşünülen pek çok patolojik olayda bir oksidatif stres belirteci olarak çalışılmıştır. Pek çok kanser türünde MDA hem lipid peroksidasyonunun belirteci hem de kanseri başlatan bir neden olarak gösterilmiştir. Meme kanseri, serviks, mide kanserleri, kronik miyelositer lösemi MDA düzeyinin yüksek olduğu gösterilen kanserler arasındadır (47-51).

Gebelikte hipertansiyon, ödem ve proteinüri birlikteliği olarak tanımlanan preeklampsinin gelişiminde oksidatif stresin rolü olduğu kabul edilmektedir. Bu hasta grubunda da MDA düzeyi çalışılmış ve normal gebelere oranla preeklampitik gebelerde düzeyi daha yüksek bulunmuştur (52, 53).

Etiyolojisinde ve komplikasyonların gelişiminde oksidatif stresin rol aldığı bir diğer önemli patoloji de diabetes mellitustur (DM). Tip 2 DM hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında MDA düzeyleri yüksek bulunmuştur (54). Yine subklinik komplikasyonu (diyabetik nöropati, nefropati ve retinopati) olan diyabetlilerde, komplikasyonu olmayan diyabetlilere oranla MDA düzeyi daha yüksek bulunmuştur (55).

Kardiyovasküler hastalıklar da oksidatif stresin ve lipid peroksidasyonunun rolü olduğu bilinen bir başka hastalık grubudur. MDA'nın okside LDL'nin apo B fraksiyonunda birtakım reaksiyonları başlatarak, bu modifiye olmuş protein ile makrofajların etkileşimini bozduğu gösterilmiştir (56). Bu da bilindiği gibi aterosklerozun temelini atan başlıca olaylardan biridir. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalar ve aterosklerozu olduğu bilinen hastalarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında MDA düzeyleri yüksek bulunmuştur (57).

Hemodiyalize giren hasta grubunda da artmış MDA düzeyleri olduğu gösterilirken, diyaliz seansları sonrası bu artışın daha yüksek olduğu bildirilmiştir (58).

Karaciğer hastalıklarının da oksidatif stresle ilişkili olduğu bilindiğinden, bu grup hastalarda da MDA çalışılmıştır. Sirozu olsun ya da olmasın, alkolik bireylerde ve viral hepatitte sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında MDA düzeyi daha yüksek bulunmuştur (59).

Alzheimer tipi demansı olan hastalarda da MDA düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (60). Diyet alışkanlığı ve beden kitle indeksi de MDA düzeyi ile ilişkili bulunmuştur.

Leuratti ve arkadaşları, beden kitle indeksi, sebze ve tam buğday ekmek tüketimi ile kolon mukoza hücrelerindeki M₁G düzeyi arasında ters bir korelasyon, yaş ile pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (61, 62).

Sigara içmenin de insan oral mukoza hücrelerinde MDA'ya bağlı DNA hasarını arttırdığı gösterilmiştir (63).

Bütün bu çalışmalar oksidatif stresin artmış olduğu pek çok koşulda MDA'nın da arttığını, dolayısıyla MDA'nın oksidatif stresin dolaylı bir göstergesi

olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Sözü geçen bütün bu nedenlerden dolayı, MDA yalnızca basit bir lipid peroksidasyon ürünü gibi görünmemektedir. Bu nedenle de biyolojik sistemlerde MDA oluşumunun artışına neden olan koşullar önem kazanmaktadır.

4. ANTIOKSİDAN SİSTEMLER

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek moleküllerin okside olmasını önleyen, veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar denir. Oksidasyonun önlenmesi olayına ise antioksidan savunma adı verilir. Antioksidanlar peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif oksijen türlerini toplayarak peroksidasyonu önler.

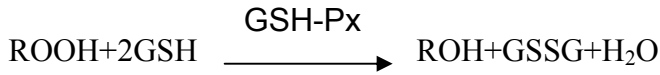
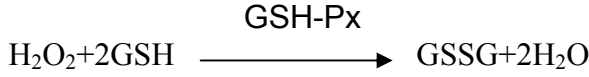
Antioksidanlar doğal (endojen) ve egzojen antioksidanlar olmak üzere iki gruba ayrılır (64). Endojen antioksidanlar içinde enzim formunda (sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peoksidaz, glutatyon S-transferaz) ve enzim olmayan antioksidanlar (E vitamini, β -karoten, askorbik asit, melatonin, ürat, sistein, seruloplazmin, trafnsferrin, laktoferrin, miyoglobulin, hemoglobin, ferritin, metionin, albumin, bilirubin, glutatyon) bulunur (65).

Sitokrom oksidaz: Mitokondride moleküler oksijeni kullanarak serbest radikal oluşumunu önler.

Süperoksit dismutaz (SOD): Süperoksit radikalinin toksik etkilerini engeller. Süperoksit anyonunu hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürür. Sitozolik ve mitokondriyal olmak üzere iki izoenzimi vardır.

Katalaz: Hidrojen peroksidi oksijen ve suya parçalar. Peroksidaz aktivitesi vardır ve peroksizomların içinde bulunur. Hidroksil radikali gibi bazı toksik ürünlerin oluşumunu önler (66).

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px): Hidroperoksitlerin indirger. Lipid peroksitlerini toksik olmayan alkole dönüştürür. Hidrojen peroksidi kimyasal olarak detoksifiye eder ve suya dönüştürür. Esasen peroksizomlarda, daha az oranda sitozolde bulunur. Şu reaksiyonları katalize eder;



İndirgenen glutasyon (GSH) en önemli endojen antioksidanlardan birisidir. Azalmış glutasyon düzeyleri kanser, immün sistem patolojileri ve sepsis gibi hastalıklarla ilişkili bulunmuştur.

5. ANTI-OKSİDAN SİSTEMİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE TOTAL ANTIOKSİDAN KAPASİTE

Memelilerde oksidatif stresle baş etmek üzere pek çok antioksidan sistem bulunur ve sistemlerin aksamadan çalışması için hayati önem taşır (67). Artmış oksidatif stres koşullarının üstesinden gelmek üzere hücre içi, membrana ait ve hücre dışı sıvıda yer alan antioksidanların düzeyi organizma tarafından arttırılabilir. Reaktif oksijen yan ürünlerine karşı tek bir antioksidan maddenin karşı koyması yerine, pek çok antioksidanın beraber hareket etmesi daha güçlü bir

savunma oluşturur. Buna glutasyonu rejenere eden askorbik asit ve askorbatı rejenere eden α -tokoferol sinerjizmi örnek verilebilir (68, 69). Adı geçen bütün antioksidanların gerekli yerlere iletme anlamında kan dolaşımı merkezi rol oynamaktadır (70, 71). Plazma, serum, idrar ve diğer biyolojik örneklerde sayısız antioksidan bulunduğundan bunların tek başına ölçümü hem çok pratik olmamakta, hem de biyosistemdeki toplam antioksidan durumu yansıtmamaktadır. Öyleyse toplam antioksidan aktivite, biyosistemlerdeki antioksidan durumu özetlemek açısından, bilinen ya da henüz keşfedilmemiş olan antioksidanların tek başına ölçülmesinden daha çok bilgi verebilir. Bu nedenle de serum total antioksidan durumu pek çok değişik bileşik ve sistemik metabolik tepkimenin toplam sonucunu yansıtabilir.

6.HİPOTİRODİZM TANIMI:

Hipotiroidizm tiroid hormonlarının eksikliği sonucu ortaya çıkan ve sonucunda metabolizmanın genel olarak yavaşladığı klinik bir tablodur (72).

Hipotiroidizmin nedenleri başlıca dört grupta toplanabilir;

- 1) Primer hipotiroidizm (tiroid bezi yetmezliği)
- 2) Sekonder hipotiroidizm (Hipofizer uyarıcı hormon eksikliğine bağlı)
- 3) Tersiyer hipotiroidizm (Hipotalamik uyarıcı hormon eksikliğine bağlı)
- 4) Tiroid hormonlarının periferik etkilerine karşı direnç.

Tüm bu sayılan sebepler arasında en sık görülen primer hipotiroidizmdir ve en sık etyolojik neden de Hashimoto tiroiditidir.

Laboratuvar olarak serum serbest T₄ (sT₄) düzeyinde düşüklük ve eşlik eden tiroid stimulan hormon (TSH) yüksekliği ile tanı konulur.

Tiroid hormon eksikliği vücuttaki hemen tüm organ ve dokuları etkiler. Bu nedenle de çok çeşitli semptomlar görülebilir. Erişkinlerde en sık görülen yakınmalar; kolay yorulma, halsizlik, çabuk üşüme, kilo artışı, kabızlık, menstrüel düzensizlik ve kas kramplarıdır.

Sözü geçen pek çok organ ve sistemi etkilediğinden, tanı konulduğunda tedavinin de hemen başlanması gerekir. Erişkin yaşta ortaya çıkan hipotiroidizmde tedavi ile klinik tamamen normale dönebilir.

7. SUBKLİNİK HİPOTİRODİZM TANIMI ve TARTIŞMALI KONULAR:

Subklinik hipotiroidizm, hastada yakınma olsun ya da olmasın, serum tiroid hormon düzeylerinin normal olup, TSH'nın artışı ile karakterli bir tabloyu ifade eder (73). Tüm dünyada subklinik hipotiroidizm prevalansı (%1-10) olarak bulunurken en yüksek oranın %20 ile 60 yaş üzerindeki kadınlarda olduğu gösterilmiştir (74, 75). Yakın zamanda yapılan bir incelemede ise 74 yaş üstü erkeklerde de subklinik hipotiroidizm prevalansı %21 ile aynı yaş grubunda yer alan kadınlardaki kadar yüksek bulunmuştur (75). Subklinik hipotiroid hastaların %75 kadarında sadece hafif yüksek TSH değerleri varken, %50-80'inde tiroperoksidaza karşı antikorlar (anti TPO) pozitif bulunmuştur (74, 75). Bu grup hastalarda guatr prevalansı ise genel popülasyona oranla iki kat daha fazla saptanmıştır (74).

Hipertiroidizm nedeniyle tedavi edilen hastalar, boyun bölgesine radyasyon uygulanma öyküsü olanlar, postpartum tiroidit, bazı otoimmün hastalık tanısı olanlar subklinik hipotiroidizm açısından riski artmış olan kişilerdir. Ayrıca

amiodarone, lityum veya interferon alfa gibi ilaçlar kullanmak zorunda olan hastalarda da subklinik hipotiroidizm gelişebilir.

Subklinik hipotiroidili hastaların çoğunda ya çok silik semptomlar vardır ya da hiçbir yakınma yoktur. Bu hastaların tespit edilmesi için çeşitli sağlık örgütleri tarafından bazı özellikleri taşıyan popülasyonların taranması önerilmektedir **(76)**. Amerikan tiroid birliği 35 yaş üzeri tüm normal sağlıklı bireylerin, 5 yılda bir taranmasını önerirken, Amerikan klinik endokrinologlar birliği yaşlı kişilerin, özellikle de kadınların taranmasını, Amerikan patologlar kurulu eğer tıbbi bir başka sorunu varsa 50 yaş ve üzerindeki kadınların ve tüm geriyatrik popülasyonun hastaneye kabulünde ve her 5 yılda bir taranmasını, Amerikan aile hekimleri birliği 60 yaş ve üzeri popülasyonun taranmasını, Amerikan obstetrik ve jinekoloji kurulu yüksek risk grubundaki kadınların (otoimmün hastalığı olan ya da ailesinde tiroid hastalığı olan) 19 yaşından itibaren taranmasını önermektedir **(77-81)**. Görüldüğü gibi hangi popülasyonun taranacağı konusunda ortak bir fikir yoktur. Bunun nedeni, bu grup hastalara başlanan tedavinin yararlarının prospektif bir çalışmada gösterilmemiş olmasıdır. Bu tip bir taramanın maliyet açısından yükü de halen tartışma konusudur.

Gebelik sırasında gözden kaçan bir subklinik hipotiroidizmin, fetüsün nöropsikolojik gelişimi ve yaşamını etkilediği ve annede de hipertansiyon ve gebelik toksemisi ile ilişki gösterildiğinden, gebe bir kadının taranması gerektiği ortak görüşü hakimdir **(82-84)**. Buna ek olarak subklinik hipotiroidizmin ovulatuvar disfonksiyon ve infertilite ile ilişkili olduğunu gösteren veriler de olduğundan bu grup kadınların da taranması gerektiği düşünülmektedir **(85)**.

Subklinik hipotiroidizmde tedaviye başlanıp başlanmayacağı konusunda da halen bir fikir birliği yoktur. Tedavi başlanmasının avantajları olarak şunlar sayılmaktadır;

- 1) *Hipotiroidizme ilerleme sonucu ortaya çıkabilecek morbiditeler önlenebilir.* Bu konuda yapılmış olan bir çalışmada, subklinik hipotiroidisi olan hastalar 20 yıl boyunca izlenmiş ve ilk değerlendirmede TSH ve antitiroid antikoru yüksek olan hastalarda, TSH'sı normal olup antikoru negatif olanlarla karşılaştırıldığında aşikar hipotiroidi gelişme riski 38 kat daha yüksek bulunmuştur **(74, 86)**. Ancak tek başına TSH yüksekliği ya da antikor varlığı olan hastalarda aşikar hipotiroidizme ilerleme oranı yüksek bulunmamıştır.
- 2) *Tiroksin tedavisi ile lipid profilindeki anormallikler düzelir ve böylece kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riski azaltılabilir.* Subklinik hipotiroidinin serum lipid profili üzerine etkisi de tartışmalıdır. Kesitsel olarak düzenlenen bir çalışmada serum total ve LDL kolesterol düzeyinin ötiroid kontrollerle karşılaştırıldığında, subklinik hipotiroidili hastalarda yüksek olduğu bildirilirken bir başka çalışmada bu gösterilememiştir **(87, 88)**. Subklinik hipotiroidizmde tedavinin lipid profili üzerine etkisinin değerlendirildiği yakın zamanlı bir meta-analizde, tedavi ile total kolesterolde 7.9 mg/dl ve LDL'de ise 10 mg/dl azalma kaydedildiği gösterilmiştir **(89)**. HDL düzeyi ise çalışmalar arasında farklılık göstermiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yüksek kolesterol seviyesi olan hastalar (>240 mg/dl) ve yetersiz tedaviden dolayı subklinik hipotiroidizmi olan aşikar hipotiroid hastaların kolesterollerinde

daha belirgin düşme olduğu da görülmüştür. Total kolesterol düzeyi 240 mg/dl altında olup, yeni tanı konulan subklinik hipotiroidi olgularında ise total kolesterol sadece 0.7 mg/dl düşüş göstermiş. Bazı küçük çalışmalarda TSH'sı 10 mU/l olan hastalarda tiroksin tedavisi ile kolesterol düzeyinde düşme olmadığı gösterilmiştir (90). Subklinik hipotiroid hastalar ve ötiroid grup karşılaştırıldığında, tüm nedenler ya da kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm oranları farklı bulunmamıştır (91). Bir diğer çalışmada ise orta yaşlı, subklinik hipotiroid kadın hastalarda, ötiroid kontrollerle karşılaştırıldığında aterosklerozun ve geçirilmiş miyokard infarktüsü (MI) öyküsünün iki kat daha fazla olduğu ve bu farkın beden kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, sigara içme öyküsü, total ve HDL kolesterol düzeylerinden bağımsız olduğu saptanmıştır (92). 4,6 yıllık bir takip sonucunda subklinik hipotiroid kadınlarda ötiroid kontrollere göre istatistiksel olarak anlamsız bir MI risk artışı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmadaki ilk değerlendirmede, subklinik hipotiroid kadınlarda yaşlarına göre kolesterol düzeylerinin, ötiroid kontrollerden belirgin şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu ilginç sonucun da geleneksel olmayan risk faktörlerinden lipoprotein a ve homosistein gibi diğer koroner arter risk faktörlerinin artışı ile açıklanabileceği vurgulanmıştır. Ancak bu durumu kanıtlayacak doyurucu oranda veri yoktur.

3) *Tedavi ile hafif hipotiroidizme bağlı, içinde psikiyatrik ve kognitif anormalliklerin de olduğu semptomlar düzelebilir.* Ancak subklinik hipotiroidisi olan hastaların semptomatik olup olmadığı ve bunların tiroksin tedavisi ile düzelebilir olduğu konusu tartışmalıdır. Bazı

çalışmalarda subklinik hipotiroidisi olan hastaların, yaşları benzer kontrollerle karşılaştırıldığında hafif semptomları olduğunu gostermiştir (75, 88, 93). Ancak bunun aksini gosteren çalışmalar da vardır (94). Subklinik hipotiroidizmde tedavinin sonuçlarının değerlendirildiği u tane randomize, prospektif ve plasebo kontrollu çalışma bulunmaktadır (95-97). Bu çalışmaların ikisinde hipotiroidizme ait yakınmalarda düzelme bildirilirken (95, 96), birinde ise tedavinin hiçbir yararı olmadığı gosterilmiştir (97). U alışma beraber değerlendirildiğinde tedavi ile semptomları düzelen hasta oranı %0-28 arasındadır. Ancak tedavinin yararsız olduğunun gosterildiği çalışmada, ortalama TSH düzeyi yüksek normal sınırdadır. Yine iki tane daha plasebo kontrollu küçük çalışmanın sonuçlarına göre, birinde TSH düzeyi 5-10 mU/l olan kadın hastalarda tiroksin tedavisinin semptomlar üzerine etkisi yokken (98), diğerinde ortalama TSH değerı 12.7 mU/l olan kadın hastaların tedavi ile semptomlarında belirgin düzelme izlenmiştir (99). Bazı çalışmalarda subklinik hipotiroidisi olan hastalarda anksiyete skala skorları daha yüksek bulunurken (100, 101), bunun aksini gosteren çalışmalar da vardır (94, 102). Yapılmış başka dört çalışmada ise kognitif fonksiyonlar değerlendirildiğinde tedavi ile küçük, ancak istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler kaydedilmiştir (96, 97, 100, 102).

Bunların dışında subklinik hipotiroidizmde tedavi ile intra-oküler basıncın azaldığını (103), miyokardiyal performansın arttığını (104) ve periferik sinir fonksiyonlarının düzeldiğini (105) gosteren az sayıda veri vardır. Subklinik hipotiroid olup beraberinde ovulatuvar disfonksiyon bulunan kadınlarda tiroksin

tedavisi fertilitiyi sağlayabilir (16). Her ne kadar kilo vermede g¼çlük bazen subklinik hipotiroidizme atfedilse de, bir çalışmada v¼c¼t ağırlığının tiroksin tedavisi ile değişmediği g¼sterilmiřtir (95).

Sayılan bu tartişmaların sonucunda subklinik hipotiroidizmde tedavi verilememesi gerektiğini savunanlar, maliyetine rağmen tedavinin hiçbir yarar sağlamamasını neden olarak g¼stermektedir. Yine tedavi karşıtları, tiroksin dozunun fazla gelmesi ile iyatrojenik hipertiroidizm gelişmesi tehlikesi olduğunu ve bunun da kişiye subklinik hipotiroid bırakmaktan daha ciddi sorunlarla (osteopeni, atriyal fibrilasyon) başbaşa bırakabileceğini savunmaktadır (106).

TSH değeri 10 mU/l ve ¼zerinde olanlar, TSH ile beraber antikor varlığı s¼z konusu olanlar, beraberinde kolesterol değeri y¼ksek olanlar, ovulatuvar disfonksiyon veya gebelik durumu olan subklinik hipotiroid olgulara tedavi başlanması gerektiği g¼r¼ř¼ hakimdir (73).

8. HİPOTİROİDİZM ve SUBKLİNİK HİPOTİROİDİZMDE OKSİDATİF STRES ve ANTİOKSİDAN SİSTEM:

Tiroid hormonları uzun vadede t¼m hedef dokulardaki bazal metabolik hızı etkileyen en ¼nemli faktörd¼r (107). Normal metabolizma sırasında en ¼nemli SOR ¼retim yeri mitokondridir (108). Tiroid hormonlarının mitokondriyal oksijen metabolizması ¼zerine bilinen etkileri vardır ve bu nedenle de tiroid hormon d¼zeylerindeki değişiklikler SOR ¼retimini de etkileyebilir (107). Bu etkiler bazı hayvanların çeşitli dokularında yapılan çalışmalarla g¼sterilmiřtir (109, 110). Tiroid hormonlarının protein, vitamin ve antioksidan enzim sentez ve yıkımı ¼zerine etkilerinin olduğu g¼sterilmiřtir (111). Hipotiroidizmde tiroid hormon

seviyelerinde düşüşün sonucunda metabolik hız da yavaşladığından oksidatif yan ürünlerin azalması beklenir (111, 112). Ancak tersine hipotiroidizmde oksidatif stresin arttığını gösteren çalışmalar da vardır (113-115).

Sözü geçen çalışmalardan çok azı insanlar üzerinde yapılmıştır. Bugüne dek yapılan gerek insan, gerekse hayvan çalışmalarında sıklıkla ya sadece oksidatif stres belirteçlerine bakılmış ya da beraberinde farklı antioksidan düzeyleri değerlendirilmiştir. “Oksidatif strese antioksidanların azalması mı, yoksa SOR üretimindeki artış mı yol açmıştır?” sorusunun yanıtı, ancak oksidatif yan ürünler ve antioksidanların eş zamanlı olarak değerlendirilmesiyle verilebilir.

LDL ile inkübe edilen insan makrofajlarıyla yapılan bir çalışmada T₄'ün LDL oksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir (116). Bir diğer çalışmada ise tiroid hormonlarının, insandan izole edilen nötrofillerde süperoksit iyonunun oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir. Hipotiroid hastalarda yapılan bir çalışmada oksidatif stresi belirlemede tiyobarbitürik asit (TBA) reaktanları ölçülmüş ve normal kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (117). Bu çalışmada antioksidan olarak ölçülen protein thiol gruplarının düzeyi ise, normal kontrollerle karşılaştırıldığında, hipotiroid grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hipotiroid hasta grubuna levotiroksin replasman tedavisi başlanıp, ötiroidizm sağlandığında ise TBA reaktan düzeyi düşerken, protein thiol düzeyi yükselerek normal sağlıklı kontrollerle benzer düzeye ulaşmış. Vücuttaki tüm antioksidan durumu yansıtan bir parametre olan total antioksidan status (TAS) ise bilgilerimize göre hipotiroid hastalarda şu ana dek çalışılmamıştır.

Subklinik hipotiroidizmde ise oksidatif stresle ilgili veri sayısı çok daha azdır. Bir çalışmada subklinik hasta grubunda lipid peroksidasyon belirteci normal

kontrollerden farksız bulunmuştur **(118)**. Ancak bu çalışmada antioksidan sistem değerlendirilmemiştir. Bu nedenle insanlarda hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizm durumunda oksidatif stres ve antioksidan savunmanın nasıl etkilendiği net değildir.

ÇALIŞMANIN AMACI

Çalışmada normal kontrollerle karşılaştırıldığında, subklinik hipotiroid ve hipotiroid hastalarda MDA ve total antioksidan düzeyinin nasıl etkilendiğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bununla beraber lipid profili ve geleneksel olmayan bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilen CRP düzeyleri de değerlendirilmiştir.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2007-Ekim 2007 tarihleri arasında, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji bilim dalında gerçekleştirildi. Çalışma tek merkezli, kesitsel bir çalışma olarak planlandı. Çalışma için Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Etik Kurul onayı alındı (KA-07/31). Çalışmayla ilgili olarak aday katılımcı ön bilgilendirmesi yapıldı.

Hasta seçimi:

Çalışma grubu Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran hastalardan oluşmaktaydı. Hastalar 25-35 yaş arası, normal kilolu, düzenli adet gören ve oksidatif stres parametrelerini etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanmayan kadınlardan oluşmaktaydı. TSH'sı yüksek sT₄'ü düşük olan 20 hasta aşikar hipotiroid grubu, TSH'sı yüksek sT₄'ü normal 40 hasta subklinik hipotiroid grubu ve tiroid fonksiyonları normal olup, herhangi bir sağlık sorunu olmayan 40 hasta ise kontrol grubuna alındı. En az dört hafta önce tiroidektomi geçiren olgular çalışmaya hemen dahil edildi. Tesadüfen saptanan hipotiroid ve subklinik hipotiroid olgular ise, eğer ciddi bir medikal ve klinik sorun yoksa, dört hafta sonra değerlendirildi ve son değerlendirmedeki laboratuvar verilerine göre gruplandı. Sigara alışkanlığı, koroner kalp hastalığı, enfeksiyon, malignite, romatolojik hastalık, diyabet öyküsü olan ve glukoz metabolizma bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Biyokimyasal ölçümler:

Kan örnekleri antekübital venden, on saat açlık sonrası alınıp 3000 rpm.de on dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Örnekler çalışılana dek -80

°C’de saklandı. Tiroid fonksiyonları sT₄, sT₃ ve TSH reaktif kitleri kullanılarak, kemilüminesan Mikropartikül Enzim İmmünolojik Test (CMIA) yöntemiyle ölçüldü. Normal aralıklar sT₄ 0,7-1,9 ng/dl, sT₃ için 1,71-3,71 pg/ml ve TSH için 0,35-4,94 µU/ml idi. Tiroid otoantikörleri (Anti TG=Anti tiroglobulin, Anti TPO=Anti tiroid peroksidaz) kemiluminesan yöntemiyle ölçüldü. Normal aralık Anti TG için 0-100 IU/ml, anti TPO için 0-50 IU/ml idi.

Serum MDA düzeyleri trikloroasetik asit (TCA) ve TBA kullanılarak spektrofotometrik yöntemle ölçüldü (119). Bunun için 0,5 ml serumun üzerine 2,5 ml %20’lik TCA eklenip karıştırıldı. Bu karışıma 1 ml %0,67’lik TBA eklenerek karışım 95 °C’de bir saat süreyle kaynatıldı ve hızla soğutuldu. Karışıma 4 ml N-Butanol eklendi. Karışım 3000 rpm’de 10 dk süreyle santrifüj edildi. Üzerindeki N-Butanol tabakası ayrı bir tüpe alınarak, absorbans ölçümü, spektrofotometrede 535 nm dalga boyunda, reaktif körüne karşı yapıldı. Standart olarak 1, 1, 3, 3-Tetraetoksipropan kullanıldı. Sonuçlar µmol/ml olarak ifade edildi. Serum total antioksidan düzeyi, Randox total antioksidan kiti kullanılarak, Abbott Aeroset otoanalizatöründe spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. Sonuçlar mmol/l olarak ifade edildi.

İstatistiksel analizler:

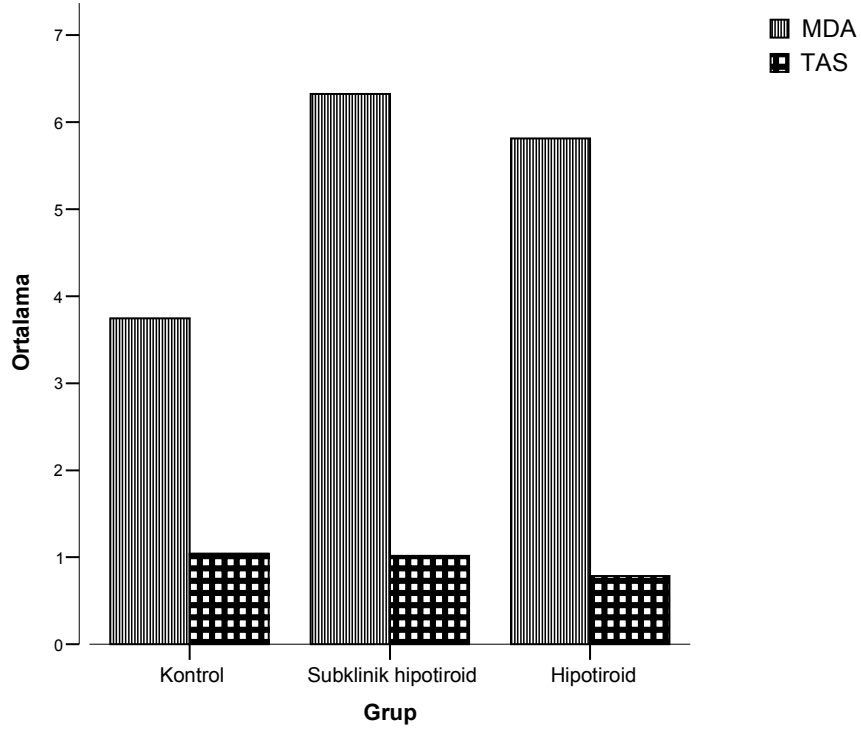
İstatistiksel analiz “SPSS for Windows 11.0” istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama ± standart hata (SEM) olarak verildi. Üç grup arasındaki farklar tek yönlü ANOVA ve bunu takiben gruplar arası çoklu karşılaştırmalar Scheffe testi ile değerlendirildi. p<0,05 ise sonuçlar anlamlı kabul edildi. Değişkenler arasında ilişki olup olmadığının saptanması için Pearson korelasyon testi uygulandı.

SONUÇLAR

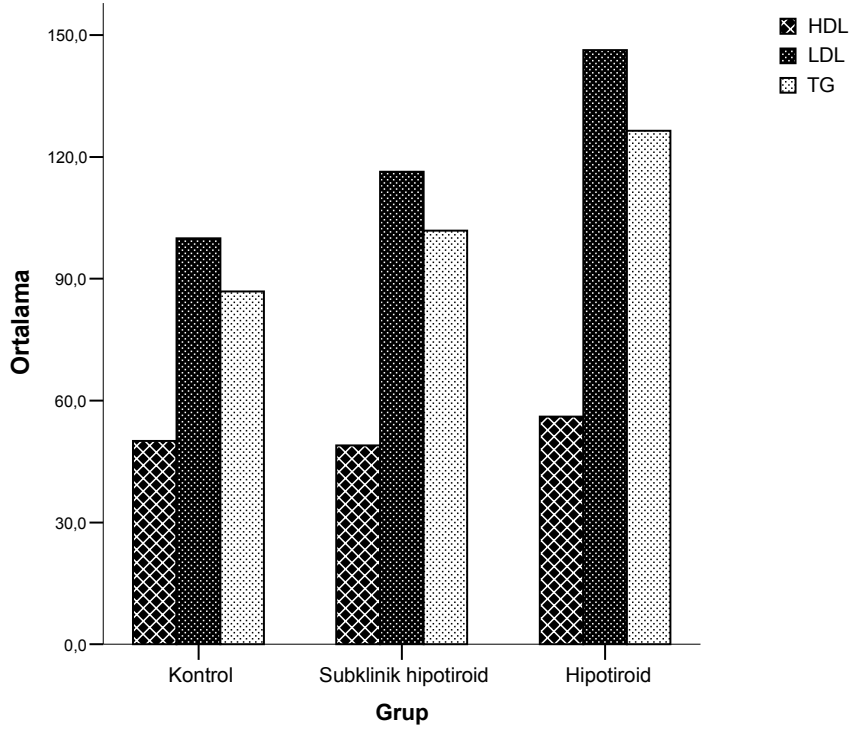
Hastaların özellikleri ve laboratuvar sonuçları Tablo-1’de özetlenmiştir. MDA düzeyi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem subklinik hipotiroid grupta, hem de hipotiroid grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $6,32 \pm 2,4$ vs $3,75 \pm 1,8$; $p:0,00$ ve $5,81 \pm 2,6$ vs $3,75 \pm 1,8$; $p:0,01$). TAS düzeyi ise hem hipotiroid hem de subklinik hipotiroid grupta kontrollerden düşük olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hipotiroid hastaların TAS düzeyi subklinik hipotiroid gruba göre daha düşüktü, ancak bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hipotiroid hasta grubunda kontrollerle karşılaştırıldığında LDL kolesterol ve trigliserit düzeyi kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $146,3 \pm 43,5$ vs $100 \pm 20,9$; $p:0,00$ ve $126,45 \pm 62,1$ vs $86,9 \pm 48,4$; $p:0,00$). Subklinik hipotiroid grupta ise sadece LDL kolesterol düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($116,37 \pm 32,9$ vs $100 \pm 20,9$; $p:0,009$). HDL kolesterol düzeyi ise her üç grupta da benzer bulundu. Bu veriler Şekil 1 ve 2’de özetlenmiştir. CRP düzeyi hem subklinik hipotiroid hem de hipotiroid grupta kontrollerden yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi.

	Hipotiroid (n=20)	Subklinik hipotiroid (n=40)	Kontrol (n=40)
Yaş (yıl)	30,95 ± 3,3	30,6 ± 3,9	30,22 ± 3,6
TSH (µU/ml)	62,28 ± 36,9	13,8 ± 13,2	1,85 ± 1,2
ST4 (ng/dl)	0,45 ± 0,2	1,06 ± 0,28	1,26 ± 0,3
ST3 (pg/ml)	1,13 ± 0,6	2,6 ± 0,7	2,73 ± 0,87
Total kolesterol (mg/dl)	227,5 ± 51,8	182 ± 45,4	165,83 ± 24,2
HDL kolesterol (mg/dl)	56,1 ± 13,2	48,95 ± 10,7	50,1 ± 12,2
LDL kolesterol (mg/dl)*	146,3 ± 43,5	116,37 ± 32,9	100 ± 20,9
Trigliserit (mg/dl)*	126,45 ± 62,1	101,87 ± 44,9	86,9 ± 48,4
CRP (mg/l)	5,21 ± 15,27	3,13 ± 3,0	2,08 ± 1,8
MDA (µmol/l)*	5,81 ± 2,6	6,32 ± 2,4	3,75 ± 1,8
TAS (mmol/l)	0,79 ± 0,68	1,02 ± 0,69	1,04 ± 0,32

Tablo 1: Hipotiroid, subklinik hipotiroid ve kontrol grubunda laboratuvar bulguları (MDA: Malondialdehid, TAS: Total antioksidan status, *p<0,05)

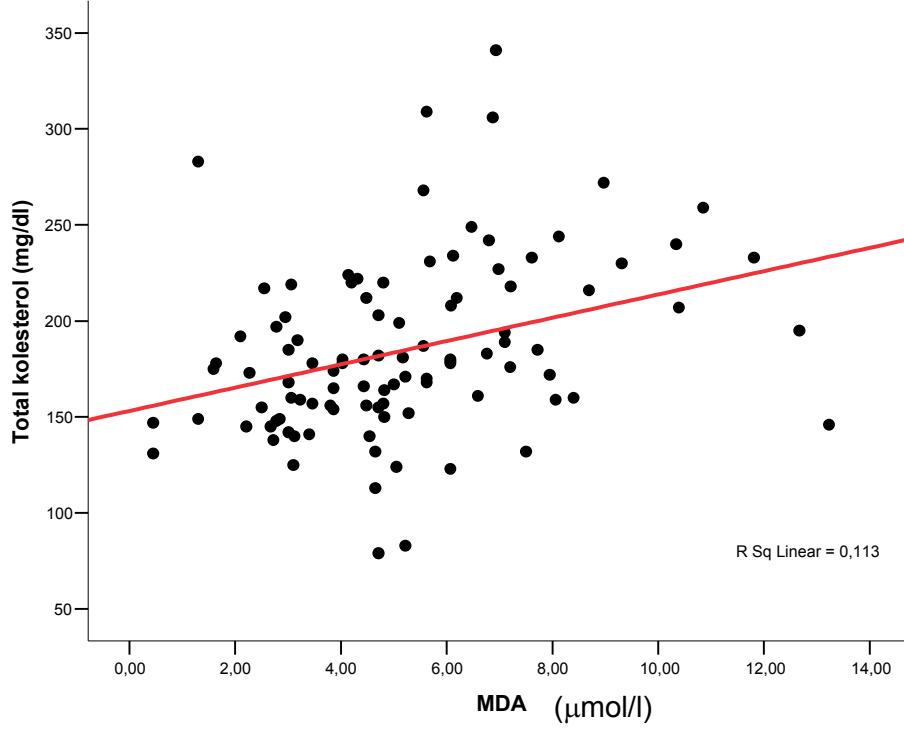


Şekil 1- Her üç grupta MDA, TAS, düzeylerinin grafiksel görünümü MDA: Malondialdehid [$\mu\text{mol/l}$] , TAS:Total antioksidan status [mmol/l])

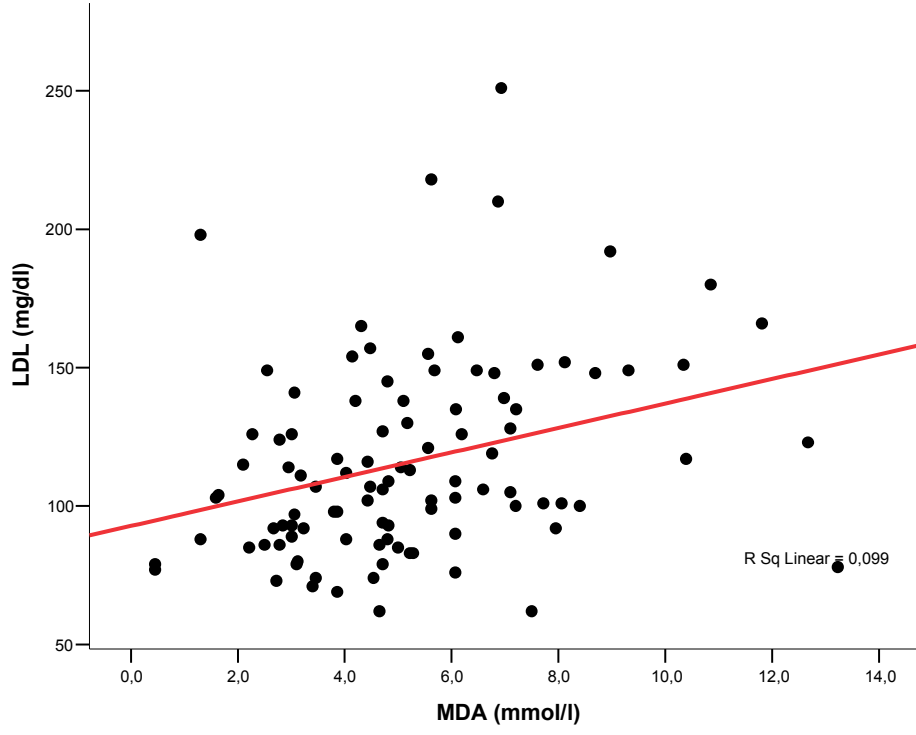


Şekil 2- Her üç grupta HDL ve LDL kolesterol, TG düzeylerinin grafiksel görünümü (HDL:Yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein [mg/dl], LDL:Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein [mg/dl], TG:Trigliserit [mg/dl])

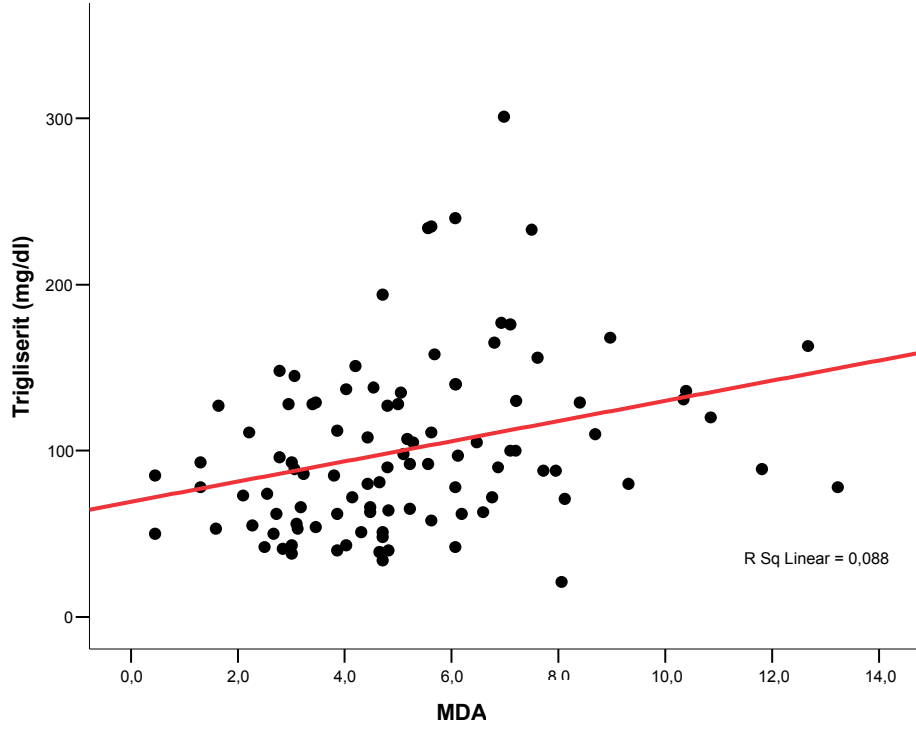
Yapılan korelasyon analizinde MDA ile total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı (sırasıyla p:0,001 ve r:0,335; p:0,001 ve r:0,315; p:0,003 ve r:0,296) (**Şekil-2, 3 ,4**). MDA düzeyi, ne serbest tiroid hormon düzeyleri ile, ne de TSH düzeyi ile ilişkiliydi. TAS ise lipid parametreleri, MDA, CRP, TSH ve serbest tiroid hormon düzeyleri parametrelerinden hiçbiri ile korelasyon göstermiyordu. Serum LDL kolesterol düzeyi TSH ile pozitif , sT4 ve sT3 ile negatif korelasyon gösteriyordu (sırasıyla p:0,00 ve r:0,335; p:0,001 ve r:-0,326, p:0,00 ve r:-0,397) (**Şekil-5**). CRP ise yalnızca TSH düzeyi ile pozitif korelasyon gösteriyordu (p:0,008) (**Şekil-6**).



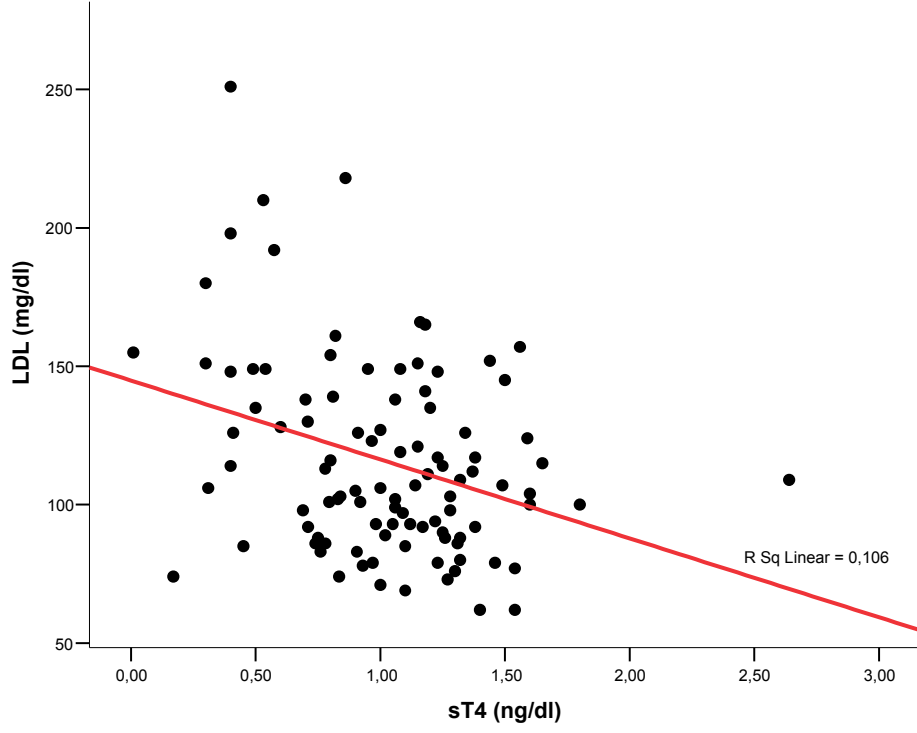
Şekil 3- MDA ile total kolesterol düzeyi arasındaki ilişki.



Şekil 4- MDA ile LDL kolesterol düzeyi arasındaki ilişki.



Şekil 5- MDA(malondialdehid, µmol/l) ile trigliserit düzeyi arasındaki ilişki.



Şekil-6: LDL kolesterol ile sT₄ (serbest T₄) arasındaki ilişki.

TARTIŞMA

Çalışmamızda oksidatif stresin indirekt bir göstergesi olan MDA düzeyi, hem subklinik hipotiroid hem de hipotiroid hastalarda yüksek bulundu. Bu da bu grup hastalarda artmış bir oksidatif stresin söz konusu olduğunu destekler nitelikteydi. Ancak hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizmde oksidatif stresin nasıl etkilendiği konusu halen net değildir. Pereira ve ark. (111) hipotiroid rat lenfoid organlarında lipid peroksidasyonunun azaldığını gösterirken, Dimitru ve ark. (120) tersine hipotiroid hastalarda lipid peroksidasyonun arttığını göstermiştir. Venditti ve ark. ise değişik rat dokularında yaptıkları çalışmalarında hipotiroidizmde MDA düzeylerini kontrollerle benzer bulmuştur (121). Konukoğlu ve ark. ise hipotiroid hastalarda lipid peroksidasyonunun arttığını ve bunun levotiroksin replasman tedavisi ile azaldığını göstermiştir (117). Değişik çalışmalarda alınan bu farklı sonuçlardan, çalışılan dokuların farklılığının sorumlu olduğu düşünülmüştür (121). Çoğu çalışma deney hayvanlarında yapıldığı için bu çalışma sonuçlarını birebir insan çalışmaları ile örtüştürmek doğru olmayabilir. Çalışmamızda alınan sonuç insanlarda yapılan Konukoğlu ve ark ile Dimitru ve ark. çalışma sonuçları ile benzerdir.

Hipotiroid hastalarda artmış oksidatif stresin mekanizması ile ilgili veriler tartışmalıdır. Bu anlamda antioksidan defans sisteminin yetersizliği suçlanmışsa da, çalışma sonuçları bunu net olarak desteklememiştir. Venditti ve ark. hipotiroidizmde çeşitli dokularda glutatyon peoksidaz, glutatyon redüktaz, antioksidan kapasite, vitamin E düzeylerini çalışılmış ve bu çalışmada hipotiroid karaciğerde glutatyon peroksidaz, vitamin E, kalpte ise glutatyon peroksidaz ve

antioksidan kapasite kontrollere göre daha düşük bulunurken, kasta antioksidan hiçbir parametre kontrollerden farklı bulunmamıştır (121). Konukoğlu ve ark antioksidan plazma protein thiol düzeyini hipotiroid hastalarda daha düşük bulduken, bu düşük düzeyler tedavi ile yükselmiş ve hipotiroidizmde oksidatif stresin artışında bu antioksidan protein düzeyindeki düşüşün rolünün olabileceği ileri sürülmüştür (117). Dimitru ve ark. ise antioksidan olarak seruloplazmin düzeylerini değerlendirmiş ve hipotiroid hastalarda kontrollere göre daha düşük saptamıştır. Adı geçen çoğu çalışmada tek tek, birbirinden farklı antioksidan parametreler değerlendirilmiş ve birbirinden farklı sonuçlar alınmıştır. Tek ya da birkaç antioksidan parametrenin çalışılmış olması net antioksidan durumu yansıtmayabilir. Çalışmamızda ise antioksidan sistemin bütününe değerlendiren bir parametre olan TAS düzeyi değerlendirilmiş ve hipotiroid hastalarda kontrollerden düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu da antioksidan sistemin hipotiroidizmde bir dereceye kadar etkilenebileceğini, ancak hipotiroidizmde artmış olan oksidatif stresten tek başına bu mekanizmanın sorumlu tutulamayacağını destekler bir bulgu olabilir. Bununla birlikte, hipotiroidizmin değişik derecelerinde, artan oksidatif stresi dengeleyecek antioksidan sistemde artış olmaması da yetersiz antioksidan durumu göstermektedir. Nitekim tiroid hormonlarının antioksidan enzim sentezi ve yıkımında etkilerinin olduğu gösterilmiştir (111). Bir yandan kısmi de olsa, antioksidan sistem etkilenirken, bir yandan da diğer başka mekanizmaların katkısı ile lipid peroksidasyonu artıyor olabilir. Oksidatif stresin artışına katkısı olan bu faktörlerden biri de hipotiroidizmde görülen hemodinamik değişiklikler olabilir. Hipotiroidizmde hem kardiyak atım volümü azalır hem de vasküler direnç artar,

buna bağlı olarak da doku hipoksisi gelişir (122). Bu doku hipoksisini takiben de oksidatif strete artış ve serum lipid peroksidasyonunda bir artış olabilir (123, 124).

Literatür tarama sonuçlarına göre subklinik hipotiroid hasta grubunda oksidatif stres çok fazla değerlendirilmemiştir. Çalışmamız subklinik hipotiroid hastalarda da artmış bir peroksidasyon olduğunu desteklemektedir. Bu alanda literatürde yeterli veri olmadığından aldığımız sonuçlar bu alanda literatüre katkıda bulunabilir. Subklinik hipotiroid hasta grubunda da hipotiroid hastalarda olduğu gibi artmış oksidatif streten tek başına antioksidan sistemdeki yetersizlik sorumlu gibi görünmemektedir. Nitekim bu hasta grubunda TAS kontrollerden dūřük olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. TAS dūzeyi subklinik hipotiroid grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, hipotiroid gruba göre daha yūysek bulunmuştur. Bu da antioksidan sistemin subklinik hipotiroid grupta daha az etkilendiğini destekleyen bir bulgu olabilir. Veriler arasında gōsterilmemesine rağmen, subklinik hipotiroid hastalar TSH değeri 10 μ U/ml ve üzerinde olanlar olarak ayrı tutulduğunda, hasta sayısı az olduğundan istatistiksel değerlendirme mūmkūn olmamıştır. Hem TAS, hem MDA, hem de lipid profili değerlendirirken TSH'sı 10 μ U/ml altında ve üzerinde olan yeterli sayıda hasta grupları ile yapılacak çalışmalar daha doyurucu veriler alınmasına katkıda bulunabilir.

Çalıřmamızda kontrollerle karřılařtırıldıęında hipotiroid hasta grubunda LDL kolesterol ve trigliserit dūzeyleri, subklinik hipotiroid hastalarda ise sadece LDL kolesterol dūzeyi kontrollerden anlamlı olarak yūysek bulunmuřtur. Hipotiroid hastalarda aldıęımız bu sonuçlar daha ōnceden yapılan çalıřmalarla

benzerdir (125-127). Değişik çalışmalarda hipotiroidizmde gözlenen LDL kolesterol artışından, kolesterol klerensinde azalmanın sorumlu olduğu gösterilmiştir (128-133). Yüksek kolesterol düzeyleri de daha önceden yapılan çalışmalarda artmış oksidatif stresten sorumlu tutulan bir diğer faktördür (134) ve hipotiroid hastalarda kolesterol yüksekliğinin de çalışmamızda gözlediğimiz oksidatif strese katkısı olabilir. Keza çalışmamızda MDA ile total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

Subklinik hipotiroidizmde lipid profilinin nasıl etkilendiği konusu da tartışmalıdır. Çalışmamızda subklinik hipotiroidizmde de artmış LDL kolesterol düzeyleri söz konusudur. Nitekim bugüne kadar yapılmış olan bazı çalışmalarda da buna benzer sonuçlar alınmıştır (75, 135-137). Ancak bunun aksini iddia eden çalışmalar da vardır (138, 139). Lipid düzeylerinin normal kontrollerle benzer olduğunu gösteren çalışmalarda, TSH üst sınır değeri değişkenlik göstermektedir. Örneğin Hallowell ve ark. çalışmalarında TSH için üst sınır değeri 4,5 μ U/ml almışlardır. Çalışmamızda sınır değer 4,5 μ U/ml olmasına rağmen subklinik hipotiroid hastalarımızın ancak %25'i TSH düzeyi hafif yüksek olan grupta idi (4,5-6,7 μ U/ml). Subklinik hipotiroid hasta grubunda LDL kolesterolün yüksek bulunmasının nedeni bu grup hastalarda TSH düzeyinin daha yüksek aralıkta olması ile ilgili olabilir. Çalışmamızın eksik tarafı geniş bir hasta grubu ile yapılamamış olması olabilir. Çünkü sözü geçen çalışmalar, her ne kadar daha yaşlı bir hasta grubunda yapılmış olsa da, geniş bir hasta grubunu değerlendiren çalışmalardır. Bu nedenle verilerimizin daha genç hasta gruplarında olmak kaydı ile, daha fazla sayıda subklinik hipotiroid hastanın yer aldığı çalışmalar ile desteklenmesi gerekebilir.

Çalışmamızda hipotiroidizmde HDL kolesterolün arttığı şeklindeki genel bilinenin aksine, HDL kolesterol düzeyleri hasta gruplarının hiçbirinde kontrollerden farklı değildi. Bunun nedeni çalışmaya aldığımız hastaların sadece en az 4 haftalık bir hipotiroidizm ya da subklinik hipotiroidizm koşulunda değerlendirilmesi olabilir. HDL kolesterolün değişmesi için daha uzun bir dönem hipotiroidizm süreci gerekebilir. Nitekim aşikar hipotiroid olan hastalar, tiroid hormon eksikliğinin oldukça uzun süredir devam ettiği hastalardır. Benzer şekilde subklinik hipotiroid hastalarda da HDL kolesterol düzeyi kontrollerle benzer bulunmuştur. Bu da hastaların hastalık koşullarının kısa süreli olması ile açıklanabileceği gibi, subklinik hipotiroidizmde HDL kolesterol düzeylerinin hipotiroidizmde olduğu kadar etkilenmediğini gösterebilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda hem hipotiroid hem de subklinik hipotiroid hastalarda oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir. Ancak antioksidan sistem bu koşullardan çok etkilenmiyor gibi görünmektedir. Çalışmamız, insan çalışmalarının az olduğu bir alandaki bilgi eksikliğine katkıda bulunabilir. Ancak elde ettiğimiz verilerin, hipotiroid ve subklinik hipotiroid koşulları daha uzun süren ve daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı vardır.

KAYNAKÇA

- 1) Gerschman R vd., (1954), "Oxygen poisoning and x-irradiation—A mechanism in common.", *Science*, 119, ss. 623–626.
- 2) Gate L vd., (1999), "Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants.", *Biomed. Pharmacother*, 53, ss.169–180.
- 3) Chandra J, Samali A, Orrenius S, (2000), "Triggering and modulation of apoptosis by oxidative stress.", *Free Radic Biol Med*, 29, ss.323–333.
- 4) Cadenas E, Davies KJA, (2000), "Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging.", *Free Radic Biol Med*, 29, ss.222–230.
- 5) Halliwell B, Gutteridge JMC, *Free Radicals in Biology and Medicine*, (Oxford: Clarendon Press Inc, 2001), ss. 1-15
- 6) Valko M vd., (2006), "Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer.", *Chem. Biol. Interact*, 160, ss. 1–40.
- 7) Sies H., (1986), "Biochemistry of oxidative stress.", *Angew Chem Int Ed Engl*, 25, ss. 1058–1071.
- 8) Kovacic P, Jacintho JD, (2001), "Mechanisms of carcinogenesis: Focus on oxidative stress and electron transfer.", *Curr Med Chem*, 8, ss. 773–796.
- 9) Valko M, Morris H, Cronin MTD, (2005), "Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*, 12, ss. 1161–1208.

- 10) Krinsky NI, (1992), "Mechanism of action of biological antioxidants.", *Proc Soc Exp Biol Med*, 200, ss. 248–254.
- 11) Devlin MT, *Textbook of Biochemistry with Clinical Corelations. ROS*, (New York, Wiley-Liss Inc. Publication, 2002), s. 1071.
- 12) Reddy KK vd. (1994), "Serum lipid peroxides and lipids in urban and rural men.", *Arch Environ Health*, 49, 2, ss. 123-127.
- 13) Ceconi C vd., (2003), "Oxidative stress in cardiovascular disease: myth or fact?" *Biochem Biophys*, 420, ss. 217–221.
- 14) Ames BN, Shigenaga MK, (1992), "Oxidants are a major contributor to aging.", *Ann N Y Acad Sci*, 663, ss. 85–96.
- 15) Stocker R, (1999), "Dietary and pharmacological antioxidants in atherosclerosis.", *Curr Opin Lipidol*, 10, ss. 589–597.
- 16) Benzie IF, (2000), "Evolution of antioxidant defence mechanisms." *Eur J Nutr*, 39, ss. 53–61.
- 17) Dargel R, (1992), "Lipid peroxidation: A Common Pathogenetic Mechanism.", *Exp Toxicol Pathol*, 44, 4, ss. 169-181.
- 18) De Flora S vd., (1991), "Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer.", *Am J Med*, 91, 3C, ss.122-130.
- 19) Cochrane CG, (1991), "Cellular injury by oxidants.", *Am J Med*, 30, 91C, ss. 23-30.
- 20) Yagi K, Lipid peroxides and related radicals in clinical medicine. *Free radicals in diagnostic medicine*, (New York, Plenum Pres, 1994), ss. 15-32

- 21) Devlin MT, *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. ROS*, (New York, Wiley-Liss Inc. Publication, 2002), ss. 590-593.
- 22) Thom SR, (1993), "Leucocytes in Carbon monoxide-mediated brain oxidative injury.", *Toxicol Appl Pharmacology*, 123, ss. 234-247.
- 23) Valko M vd., (2006), "Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer.", *Chem Biol Interact*, 160, ss. 1-40.
- 24) European Standards Committee on Oxidative DNA Damage, (2002), "Comparative analysis of baseline 8-oxo-7,8-dihydroguanine in mammalian cell DNA, by different methods in different laboratories: an approach to consensus.", *Carcinogenesis*, 23, ss. 2129-2133.
- 25) Riis B, (2002), European Standards Committee on Oxidative DNA Damage, "Comparison of results from different laboratories in measuring 8-oxo-2'-deoxyguanosine in synthetic oligonucleotides.", *Free Radic Res*, 36, ss.649-659.
- 26) Griffiths HR vd., (2002), "Biomarkers. Mol Aspects Med", 23, ss.101-208.
- 27) European Standards Committee on Oxidative DNA Damage., (2003), "Measurement of DNA oxidation in human cells by chromatographic and enzymic methods.", *Free Radic Biol Med*, 2003, 34, ss. 1089 - 1099.
- 28) Siems WG, Grune T, Esterbauer H, (1995), "4-Hydroxynonenal formation during ischemia and reperfusion of rat small-intestine.", *Life Sci*, 57, ss. 785-789.

- 29) Fedtke N vd., (1990), "Vinyl chloride-induced DNA adducts. 2. Formation and persistence of 7-2-oxoethylguanine and n2,3-ethenoguanine in rat-tissue DNA.", *Carcinogenesis*, 11, ss. 1287–1292.
- 30) Fink SP, Reddy GR, Marnett LJ, (1997), "Mutagenicity in Escherichia coli of the major DNA adduct derived from the endogenous mutagen malondialdehyde.", *Proc Natl Acad Sci USA*, 94, ss. 8652–8657.
- 31) Mao H vd., (1999), "Duplex DNA catalyzes the chemical rearrangement of a malondialdehyde deoxyguanosine adduct. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96, ss. 6615–6620.
- 32) Marnett LJ, (1999), "Lipid peroxidation—DNA damage by malondialdehyde." *Mut Res-Fund Mol Mech Mutagen*, 424, ss. 83–95.
- 33) Wang MY vd., (1996), "Lipid peroxidation-induced putative malondialdehyde–DNA adducts in human breast tissues.", *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 5, ss. 705–710.
- 34) Mukai FH, Goldstein BD, (1976), "Mutagenicity of malondialdehyde, a decomposition product of peroxidized polyunsaturated fatty acids.", *Science*, 191, ss. 868-869.
- 35) Yau TM, (1979), "Mutagenicity and cytotoxicity of malondialdehyde in mammalian cells. *Mech. Ageing Dev*, 11, ss. 137-144.
- 36) Spalding JW, (1988), "Toxicology and carcinogenesis studies of malondialdehyde sodium salt (3-hydroxy-2-propenal, sodium salt) in F344/N rats and B6C3F1 mice. *NTP Technical Report*, 331, ss. 5-13.

- 37) Pryor WA, Stanley JP, (1975), "A suggested mechanism for the production of malonaldehyde during the autoxidation of polyunsaturated fatty acids. Nonenzymatic production of prostaglandin endoperoxides during autoxidation.", *J Org Chem*, 40, ss. 3615-3617.
- 38) Frankel EN, Neff WE, (1983), "Formation of malonaldehyde from lipid oxidation products.", *Biochim Biophys Acta*, 754, ss. 264-270.
- 39) Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H, (1991), "Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes.", *Free Radic Biol Med*, 11, ss. 81-128.
- 40) Hecker M, Ullrich V, (1989), "On the mechanism of prostacyclin and thromboxane A2 biosynthesis.", *J Biol Chem*, 264, ss. 141-150.
- 41) Valenzuela A., (1991), "The biological significance of malondialdehyde determination in the assessment of tissue oxidative stress.", *Life Sci*, 48, ss. 301-309.
- 42) VanderVeen LA vd., (2003), "Induction of frameshift and base pair substitution mutations by the major DNA adduct of the endogenous carcinogen malondialdehyde.", *Proc Natl Acad Sci USA*, 100, ss. 14247-14252.
- 43) Niedernhofer LJ vd., (2003), "Malondialdehyde, a product of lipid peroxidation, is mutagenic in human cells.", *J Biol Chem*, 278, ss. 31426-31433.
- 44) Voitkun V, Zhitkovich A, (1999), "Analysis of DNA-protein crosslinking activity of malondialdehyde in vitro.", *Mutat Res*, 424, ss. 97-106.

- 45) Stone K, Uzieblo A, Marnett LJ, (1990), "Studies of the reaction of malondialdehyde with cytosine nucleosides.", *Chem Res Toxicol*, 3, ss. 467- 472.
- 46) Slatter DA, Bolton CH, Bailey AJ, (2000), "The importance of lipid derived malondialdehyde in diabetes mellitus.", *Diabetologia*, 43, ss. 550-57.
- 47) Akbulut H vd., (2003), "Daily variations of plasma malondialdehyde levels in patients with early breast cancer.", *Cancer Detect Prev*, 27, ss. 122-126.
- 48) Kolanjiappan K, Manoharan S, Kayalvizhi M., (2002), "Measurement of erythrocyte lipids, lipid peroxidation, antioxidants and osmotic fragility in cervical cancer patients.", *Clin Chim Acta*, 326, ss. 143-149.
- 49) Manju V, Kalaivani Sailaja J, Nalini N, (2002), "Circulating lipid peroxidation and antioxidant status in cervical cancer patients: a case-control study.", *Clin Biochem*, 35, ss. 621-625.
- 50) Bakan E vd., (2002), "Nitric oxide levels and lipid peroxidation in plasma of patients with gastric cancer.", *Jpn J Clin Oncol*, 32, ss. 162-166.
- 51) Bakan N vd., (2003), "Glutathione peroxidase, glutathione reductase, Cu-Zn superoxide dismutase activities, glutathione, nitric oxide, and malondialdehyde concentrations in serum of patients with chronic lymphocytic leukemia.", *Clin Chim Acta*, 338, ss. 143-149.

- 52) Yoneyama Y vd, (2002), "Relationship between plasma malondialdehyde levels and adenosine deaminase activities in preeclampsia.", *Clin Chim Acta*, 322, ss.169-173.
- 53) Ilhan N, Ilhan N, Simsek M., (2002), "The changes of trace elements, malondialdehyde levels and superoxide dismutase activities in pregnancy with or without preeclampsia." *Clin Biochem*, 35, ss. 393-397.
- 54) Dierckx N vd, (2003), "Oxidative stress status in patients with diabetes mellitus: relationship to diet." *Eur J Clin Nutr*, 57, ss. 999-1008.
- 55) Martin-Gallan P vd., (2003), "Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications." *Free Radic Biol Med*, 34, ss. 1563-1574.
- 56) Tamer L vd., (2002), "Decreased serum total antioxidant status and erythrocyte-reduced glutathione levels are associated with increased serum malondialdehyde in atherosclerotic patients.", *Arch Med Res*, 33, ss. 257-260.
- 57) Polidori MC vd., (2002), "Plasma lipophilic antioxidants and malondialdehyde in congestive heart failure patients: relationship to disease severity." *Free Radic Biol Med*, 32, ss. 148-152.
- 58) Ozden M vd., (2002), "Erythrocyte glutathione peroxidase activity, plasma malondialdehyde and erythrocyte glutathione levels in hemodialysis and CAPD patients.", *Clin Biochem*, 35, ss. 269-273.

- 59) Loguercio C, Federico A., (2003), "Oxidative stress in viral and alcoholic hepatitis.", *Free Radic Biol Med*, 34, ss. 1-10.
- 60) Delibas N, Ozcankaya R, Altuntas I., (2002), "Clinical importance of erythrocyte malondialdehyde levels as a marker for cognitive deterioration in patients with dementia of Alzheimer type: a repeated study in 5-year interval." *Clin Biochem*, 35, ss. 137-141.
- 61) Leuratti C vd., (1998), "Determination of malondialdehyde induced DNA damage in human tissues using an immunoslot blot assay.", *Carcinogenesis*, 19, ss. 1919-1924.
- 62) Leuratti C vd., (2002) "Gottschalg E, et al. Detection of malondialdehyde DNA adducts in human colorectal mucosa: relationship with diet and the presence of adenomas.", *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11, ss. 267-273.
- 63) Zhang Y vd., (2002), "Immunohistochemical detection of malondialdehyde-DNA adducts in human oral mucosa cells.", *Carcinogenesis*, 23, ss. 207-211.
- 64) Halliwell B, (1994), "Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause or consequence?", *Lancet*, 344,8924, ss. 721-724.
- 65) Halliwell B, Gutteridge JM, (1984), "Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy.", *Lancet*, 1, 8391, 1396-1397.
- 66) Ceballos-Picot I vd, (1992), "Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes.", *Clin Chem*, 38, 1, ss. 66-70.

- 67) Halliwell B, Gutteridge JM, (1990), "The antioxidants of human extracellular fluids." *Arc Biochem Biophys*, 280, ss. 1–8.
- 68) Packer JE, Slater TF, Willson RL, (1979), "Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C.", *Nature*, 278, ss. 737–738.
- 69) Stocker R, Weidemann MJ, Hunt NH, (1986), "Possible mechanisms responsible for the increased ascorbic acid content of Plasmodium vinckei-infected mouse erythrocytes.", *Biochim Biophys Acta*, 881, ss. 391–397.
- 70) Halliwell B, Cross CE, (1994), "Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress.", *Environ Health Perspect*, 102, Suppl 10, ss. 5–12.
- 71) Davies KJ, (1995), "Oxidative stress: the paradox of aerobic life.", *Biochem Soc Symp*, 61, ss. 1–31.
- 72) Greenspan FS, Hypothyroidism, *Basic and Clinical Endocrinology*, (New York, Lange Medical Books/Mc Graw-Hill Medical Publishing Division, 2003), ss. 251-53)
- 73) Cooper DS, (2001), "Subclinical hpothyrodism.", *N Engl J Med*, 345, 4, ss. 260-65.
- 74) Tunbridge WMG vd, (1977), "The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey.", *Clin Endocrinol*, 7, 481-493.
- 75) Canaris GJ vd, (2000), "The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*, 160, ss. 526-534.

- 76) Danese MD vd, (1996), "Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and costeffectiveness analysis.", *JAMA*, 276, ss. 285-292.
- 77) Ladenson PW vd, (2000), "American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction.", *Arch Intern Med*, 160, ss. 1573-1575.
- 78) Clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Jacksonville, Fla.: American Association of Clinical Endocrinologists, 1996.
- 79) Glenn GC, (1996), "Laboratory Testing Task Force of the College of American Pathologists. Practice parameter on laboratory panel testing for screening and case finding in asymptomatic adults.", *Arch Pathol Lab Med*, 120, ss. 929-943.
- 80) Periodic health examination: summary of AAFP policy recommendations and age charts, revision 4.0. Kansas City, Mo.: American Academy of Family Physicians, 2000.
- 81) *Precis: an update in obstetrics and gynecology: primary & preventive care*. Washington, D.C.: American College of Obstetrics and Gynecology, 1998:3-15.
- 82) Haddow JE vd, (1999), "Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child.", *N Engl J Med*, 341, ss. 549-555.

- 83) Allan WC vd, (2000), "Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening.", *J Med Screen*, 7, ss. 127-130.
- 84) Leung AS vd, (1993), "Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies.", *Obstet Gynecol*, 81, ss. 349-353.
- 85) Lincoln SR, Ke RW, Kuttah WH, (1999), "Screening for hypothyroidism in infertile women.", *J Reprod Med*, 44, ss. 455-457.
- 86) Vanderpump MP vd, (1995), "The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey.", *Clin Endocrinol*, 43, ss. 55-68.
- 87) Elder J vd, (1990), "The relationship between serum cholesterol and serum thyrotropin, thyroxine and tri-iodothyronine concentrations in suspected hypothyroidism.", *Ann Clin Biochem*, 27, ss. 110-113.
- 88) Staub JJ vd, (1992), "Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues.", *Am J Med*, 92, 631-642.
- 89) Danese MD vd, (2000), "Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature.", *J Clin Endocrinol Metab*, 85, ss. 2993-3001.
- 90) Diekman T vd, (1995), "Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia.", *Arch Intern Med*, 155, ss. 1490-1495.

- 91) Vanderpump MP vd, (1996), "The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an English community.", *Thyroid*, 6, ss. 155-160.
- 92) Hak AE vd, (2000), "Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study.", *Ann Intern Med*, 132, ss. 270-278.
- 93) Zulewski H vd, (1997), "Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls.", *J Clin Endocrinol Metab*, 82, ss. 771-776.
- 94) Lindeman RD vd, (1999), "Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community.", *J Am Geriatr Soc*, 47, ss. 703-709.
- 95) Cooper DS vd, (1984), "L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled trial.", *Ann Intern Med*, 101, ss. 18-24.
- 96) Nystrom E vd, (1988), "A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with "subclinical" hypothyroidism.", *Clin Endocrinol*, 29, ss. 63-75.
- 97) Jaeschke R vd, (1996), "Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism?", *J Gen Intern Med*, 11, ss. 744-749.
- 98) Kong WM vd, (2002), "A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism.", *Am J Med*, 112, 5, 348-354.

- 99) Meier C vd, (2001), "TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study).", *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 10, 4860-4866.
- 100) Monzani F vd, (1993), "Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment.", *Clin Investig*, 71, ss. 367-371.
- 101) Manciet G vd, 1995, "The PAQUID survey and correlates of subclinical hypothyroidism in elderly community residents in the southwest of France.", *Age Aging*, 24, ss. 235-241.
- 102) Baldini IM vd, (1997), "Psychopathological and cognitive features in subclinical hypothyroidism.", *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 21, ss. 925-935.
- 103) Centanni M vd, (1997), "Reversible increase of intraocular pressure in subclinical hypothyroid patients.", *Eur J Endocrinol*, 136, ss. 595-598.
- 104) Biondi B vd, (1999), "Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism.", *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 2064-2067.
- 105) Misiunas A vd, (1995), "Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism.", *Thyroid*, 5, ss. 283-286.
- 106) Marqusee E, Haden ST, Utiger RD, (1998), "Subclinical thyrotoxicosis", *Endocrinol Metab Clin North Am*, 27, ss. 37-49.

- 107) Guerrero A vd, (1999), "Effect of thyroid status on lipid composition and peroxidation in the mouse liver.", *Free Rad Biol Med*, 26, ss. 73–80.
- 108) Freeman BA, Crapo JD, (1982), "Biology of disease, free radicals and tissue injury.", *Lab Invest*, 47, ss. 412–426.
- 109) Fernandez V, Videla LA, Thyroid hormone, active oxygen, and lipid peroxidation. *Handbook of Free Radicals and Antioxidants in Biomedicine*, (Florida, CRC Press Inc, 1989), ss. 105–115.
- 110) Stevens RJ, Nishio ML, Hood DA, (1995), "Effect of hypothyroidism on the expression of cytochrome c and cytochrome c-oxidase in heart and muscle during development.", *Mol Cell Biochem*, 143, ss. 119–127.
- 111) Pereira B, vd, (1994), "Control of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in rat lymphoid organs by thyroid hormones.", *J Endocrinol*, 140, ss. 73–77.
- 112) Swaroop A, Ramasarma T, (1986), "Heat exposure and hypothyroid conditions decrease hydrogen peroxide generation in liver mitochondria.", *Biochem J*, 226, ss. 403–408.
- 113) Yilmaz S vd, (2003), "Oxidative damage and antioxidant enzyme activities in experimental hypothyroidism.", *Cell Biochem Funct*, 21, 4, 325-330.
- 114) Dumitriu L vd, (1988), "Significance of high levels of serum malonyldialdehyde and ceruloplasmin in hyper- and hypothyroidism.", *Endocrinologie*, 26, ss. 35–38.

- 115) Costantini F vd, (1998), “Effect of thyroid function on LDL oxidation.”, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 18, ss. 732–737.
- 116) Oziol L vd, (2003), “Inhibition of in vitro macrophage induced low density lipoprotein oxidation by thyroid compounds.”, *J of Endocrinol*, 177, ss. 137-146.
- 117) Konukoglu D, Ercan M, Hatemi H, (2002), “Plasma viscosity in female patients with hypothyroidism: Effects of oxidative stress and cholesterol.”, *Clin Hemorheol and Microcirc*, 27, 2, 107-113.
- 118) Kebapcilar L vd, (2007), Plasma thiobarbituric acid-reactive substance levels in subclinical hypothyroidism. *Med Princ Pract*. 2007;16(6):432-436.
- 119) Yoshioka T, vd, (1979), “Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood.”, *Am J Obstet Gynecol*, 135, 3, 372-376.
- 120) Dumitriu L, Bartoc R, Ursu H, (1998), “Significance of high levels of malondialdehyde in hyper and hypothyroidism.”, *Rev Roum Endocrinol*, 26, 35–40.
- 121) Venditti P vd, (1997), “Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues.”, *J Endocrinol*, 155, 1, 151-157.
- 122) Polikar R vd, (1993), “The thyroid and heart.”, *Circulation*, 87, ss. 1435–1441.

- 123) Halliwell B and Gutteridge JMC, (1990), "The role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview.", *Methods Enzymol*, 186, ss. 1–85.
- 124) Krinsky NI, (1992), "Mechanism of action of biological antioxidants.", *Proc Soc Exp Biol Med*, 200, 248–254.
- 125) Epstein AA, Lande H, (1922), "Studies on blood lipoids. The relation of cholesterol and protein deficiency to basal metabolism.", *Arch Intern Med*, 30, ss. 563-577.
- 126) Mason RL, Hunt HM, Hurxthal L, (1930), "Blood cholesterol values in hyperthyroidism and hypothyroidism-their significance.", *N Engl J Med*, 203, ss. 1273-1278.
- 127) Peters JP, Man EB, (1943), "The interrelations of serum lipids in patients with thyroid disease.", *J Clin Invest*, 22, ss. 715-720.
- 128) Kurland GS, Lucas JL, Freedberg AS, (1955), "The metabolism of intravenously infused C14 labeled cholesterol in man before and after the induction of myxedema.", *J Clin Invest*, 34, s. 947.
- 129) Kurland GS, Lucas JL, Freedberg AS, (1961), "The metabolism of intravenously infused C14 labeled cholesterol in euthyroidism and myxedema.", *J Lab Clin Med*, 57, ss. 574-585.
- 130) Chobanian AV, Burrows BA, Hollander W, (1962), "Body cholesterol metabolism in man. Measurement of the body cholesterol miscible pool and turnover rate.", *J Clin Invest*, 41, ss. 1738-1744.

- 131) Rabinowitz JL, Myerson RM, (1963), "Effect of dextrothyroxine on metabolism of C14-labeled cholesterol and tripalmitin.", *J Am Med Assoc*, 183, ss. 758-760.
- 132) Friedman M, Byers SO, Rosenman RH, (1952), "Changes in excretion of intestinal cholesterol and sterol digtonides in hyper- and hypothyroidism.", *Circulation*, 5, ss. 657-660.
- 133) Rosenman RH, Byers SO, Friedman M, (1952), "The mechanism responsible for the altered blood cholesterol content in deranged throid states.", *J Clin Endocrinol Metab*, 12, ss. 1287-1299.
- 134) Kok FJ, vd, (1991), "Do antioxidant and polyunsaturated fatty acids have a combined association with coronary atherosclerosis?", *Atherosclerosis*, 31, 85–90.
- 135) Vierhapper H vd, (2000), "Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism.", *Thyroid*, 10, ss. 981-984.
- 136) Pirich C, Mullner M, Sinzinger H, (2000), "Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants.", *J Clin Epidemiol*, 53, ss. 623-629.
- 137) Milionis HJ vd, (2005), "Thyroid substitution therapy induces high-density lipoprotein-associated platelet-activating factor-acetylhydrolase in patients with subclinical hypothyroidism: a potential antiatherogenic effect.", *Thyroid*, 15, 5, ss. 455-460.
- 138) Hueston WJ, Pearson WS, (2004), "Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia.", *Ann of Fam Med*, 2, 4, ss. 351-355.

- 139) Hollowell JG vd, (2002), “Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the Unites States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III).”, *J Clin Endocrinol Metab*, 87, ss. 489-499.